



Association pour la Recherche
sur la Sclérose Latérale Amyotrophique
et autres maladies du motoneurone

COMPTE-RENDU ASSEMBLEE GENERALE – 8 SEPTEMBRE 2007

Institut des Formations et des Ecoles, Montpellier

Conformément à l'article 8 des statuts, l'Assemblée Générale Ordinaire de l'ARS a été convoquée le 17 août 2007.

Elle s'est réunie le samedi 8 septembre 2007, à 14h30, dans l'amphithéâtre B de l'Institut des Formations et des Ecoles au 1146 avenue Pierre Soulas à MONTPELLIER.

En ouvrant la séance en sa qualité de présidente de l'association ARS, Madame Michèle Fussellier, met à la disposition de l'Assemblée les statuts de l'ARS, le bilan et compte de résultat 2006, le rapport financier pour l'exercice concerné et le budget pour 2007.

Elle rappelle par ailleurs l'ordre du jour :

- Rapport moral de la Présidente
- Rapport financier du trésorier, exercice 2006 et budget 2007,
- Nomination d'un commissaire aux comptes titulaire et de son suppléant
- Elections des administrateurs
- Recherche sur la S.L.A. pour l'année 2007-2008

La feuille de présence est arrêtée, indiquant que le nombre de membres présents et représentés s'élève à 1333 sur les 7125 convoqués.

Le nombre total de voix est ainsi de 1333.

Madame Michèle Fussellier, Présidente, déclare que l'assemblée générale ordinaire est régulièrement constituée et peut valablement délibérer.

Monsieur Jean-Michel Thierry, représentant le cabinet Fidus, Expert-comptable, assiste à la réunion.

Sont également présents, Maître Ponce, huissier de Justice à Montpellier, Maître Thierry Roche, avocat à Lyon et Maître Bruno Néouze, à Paris, garantissant la bonne marche et la légalité des opérations.

RESUME DU RAPPORT MORAL 2007 (*)

de Mme Michèle Fussellier

Dans son rapport, Michèle Fussellier souligne l'utilité des Centres SLA, confortée par la communauté scientifique « qui s'accorde à reconnaître l'allongement moyen de la durée de vie de 36 à 48 mois. Ceci en lien avec l'existence des centres puisque aucun nouveau médicament n'est apparu... ».

Elle met en évidence la pertinence du concept de prise en charge d'origine des centres SLA avec la globalité d'approche du patient, tant au plan médical, paramédical, social et citoyen en partenariat avec l'ARS...

Elle insiste sur la montée en puissance de la cohérence des "bonnes pratiques" au sein des centres et l'investissement de l'association dans la formation des bénévoles de santé, repris et validés dans le cadre de la Conférences de consensus.

Elle rappelle enfin les efforts engagés pour obtenir les financements à la hauteur des enjeux explicités dans les missions octroyées par les tutelles aux centres SLA.

Michèle Fussellier met par ailleurs en évidence la forte progression des crédits alloués à la recherche, chiffrant les financements apportés à hauteur de 433 000 euros.

Et, parallèlement, elle souligne les progressions dans l'aide aux patients et aux familles, avec la volonté de répondre de manière toujours plus pertinente à leurs demandes et à leurs besoins. Et ceci n'a pas été toujours facile notamment avec la mise en place des Maisons départementales du handicap (MDPH). Elle évoque également les nouveautés comme le Tutorat Médico Administratif (TMA), la mise à disposition des familles d'un architecte bénévole comme conseil pour élaborer des aménagements à domicile et aider à la préparation de dossiers de financement de travaux.

Par ailleurs, la présidente rappelle les multiples démarches auprès des pouvoirs publics pour faciliter le quotidien des patients et de leurs familles.

Évoquant l'avenir, Michèle Fussellier a cité le développement de journées de formation au sein des Centres SLA à destination des patients et des aidants, la poursuite du développement du TMA, le développement des ressources de financement à destination de la recherche, le soutien à la création d'un Centre SLA en Bretagne avec, en parallèle, une amélioration des financements publics dédiés.

(*) le texte intégral de l'intervention est disponible sur simple demande à la Maison de l'ARS (75 avenue de la République, 75011 Paris – 01 43 38 99 89).

INTERVENTIONS

M. Serge Marty

Serge Marty, bénévole et patient SLA, candidat au conseil d'administration, demande une réintégration de tous les adhérents exclus de l'ARS, estimant par principe que l'exclusion ne pouvait être une solution. Puis, il appelle les participants au vote à une démarche d'intérêt général en les invitant à prendre position non sur des noms de candidats mais sur les idées avancées. Il exprime enfin, pour l'avenir de l'ARS, le souhait que l'association rassemble toujours plus de malades, de soignants et de bénévoles. Il précise à propos des bénévoles qu'ils sont dévoués, au service des patients, attentifs à ne pas décider à leur place...

M. Gérard Bénéteau

Après avoir dit son plein accord avec les propos de M. Marty, M. Bénéteau ajoute qu'il souhaite, comme Mme Fussellier, qu'il y ait un vice président choisi par les patients.

Par contre, il s'étonne que la Présidente ait pu dire qu'il n'y avait pas de problèmes particuliers à l'ARS, quand il y a eu des mesures d'exclusion, y compris à l'égard de malades.

Certains ont fait le voyage à Montpellier avec leurs fauteuils roulants, mais ne peuvent participer à l'Assemblée générale. Gérard Bénéteau ajoute qu'il est précisément là pour témoigner que l'ARS a pu naître et se développer dans un tout autre climat et il dénonce la montée en puissance de propos et d'actions mettant en opposition Province/Paris, professionnels et salariés/bénévoles, patients/soignants et rappelle qu'au contraire, à la fondation de l'ARS, il était apparu essentiel que se rassemblent - selon des dispositions qui peuvent toujours évoluer - tous ceux qui sont confrontés à la SLA.

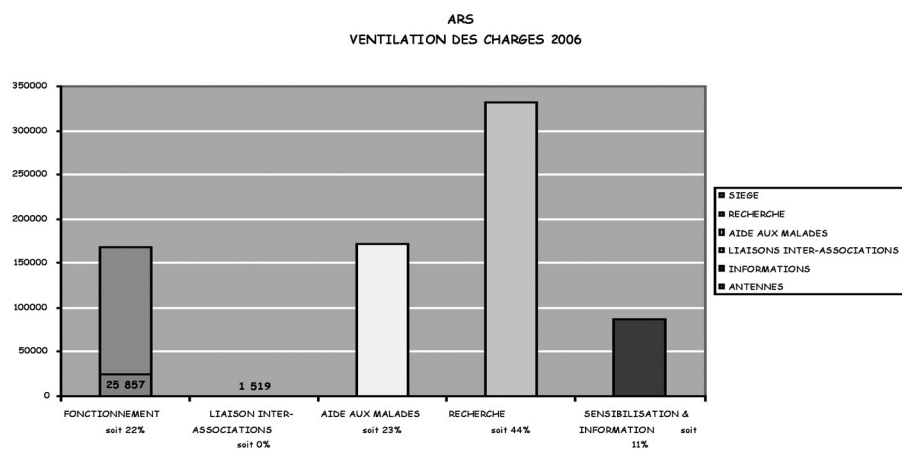
RAPPORT FINANCIER ANNEE 2006, PREVISIONS 2007

par M. Gilles AUBERT, trésorier de l'ARS

Je vais vous présenter le rapport financier 2006, les détails du bilan actif, du bilan passif et du compte de résultat 2006, et également le budget prévisionnel 2007.

Comme je le fais chaque année, je vais surtout faire les commentaires par rapport au budget prévisionnel que vous avez approuvé l'an passé.

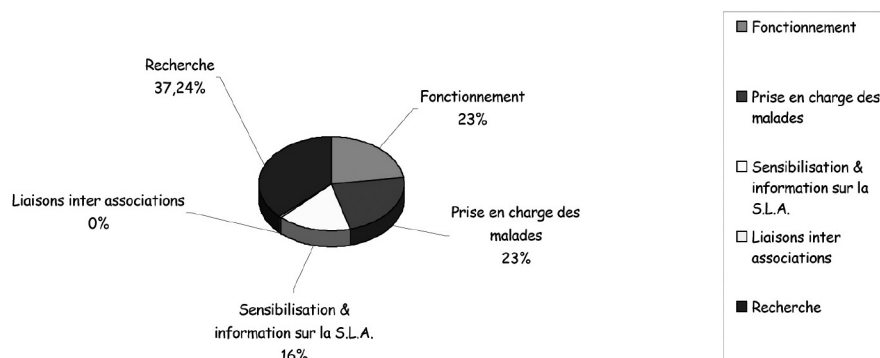
On s'arrêtera, si vous le voulez bien, uniquement sur les points importants qui présentent des différences entre le budget prévisionnel et les résultats 2006.



Nous avons préparé des graphiques où vous voyez apparaître les différentes répartitions dans les charges de l'année 2006 : le fonctionnement sur la 1ère colonne à gauche (22 %), la 3ème colonne, l'aide aux malades, (23%), la recherche, 332.000 euros (44%) et la sensibilisation et l'information (11 %).

Si on rapproche l'aide aux malades de la recherche, cela fait tout de même 67% consacrés directement aux malades, tant au travers de la recherche que de l'aide aux malades.

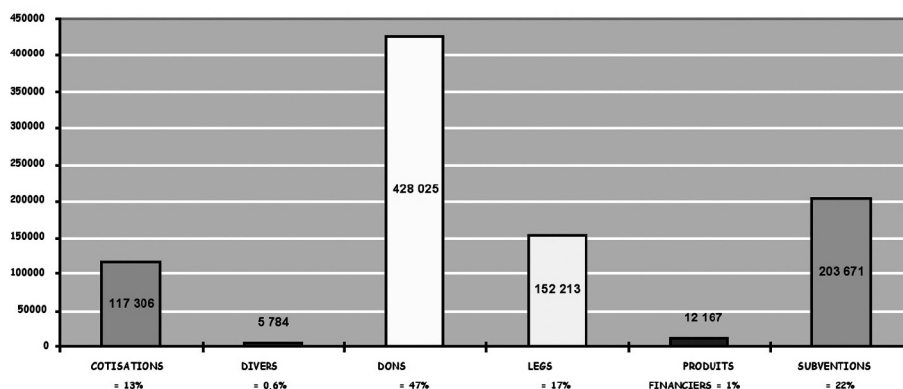
Budget prévisionnel 2007



A – COMPTE DE RESULTAT 2006

Au niveau **des produits**, on notera qu'ils ressortent pratiquement tous - aussi bien les cotisations, les dons, les manifestations que les subventions - en augmentation par rapport au budget prévisionnel 2006. Seuls les legs apparaissent un peu en dessous des prévisions du fait de certains délais administratifs.

ARS
VENTILATION DES PRODUITS
2006



Au niveau **des charges**, quels sont les chiffres qui sont différents par rapport au budget prévisionnel voté l'an dernier ?

On a tout d'abord la **maintenance de matériel** pour personnes handicapées. Nous avons prévu 15.000 euros, nous avons dépensé 6.500 euros; car on avait tout simplement un peu trop budgété par rapport à 2005, année où cette maintenance des matériels pour les personnes handicapées avait été assez élevée.

Les **Bulletins et Lettres** apparaissent en hausse, d'une part du fait que nos publications sont imprimées en plus grand nombre mais aussi parce que ce poste comprend l'impression des fiches techniques que nous avons beaucoup diffusées également.

Les salaires apparaissent également en hausse, en grande partie compensée, on le verra tout à l'heure, par 8000 euros de subvention publique pour les deux postes qui ont été créés l'an dernier : Jocelyne Pasco, au secrétariat, ainsi que Cédric Dumourier, pour le prêt et la maintenance des matériels.

Les **subventions affectées à la recherche** finalement étaient supérieures à ce qui était initialement prévu, dont les subventions recherche accordées par la FRC (Fédération pour la Recherche sur le Cerveau) et la Fondation de France, puisque nous avons dépensé 111 629 euros directement affectés.

Et nos **frais de recherche** bien sûr, qui sont passés à 330 975 euros au lieu des 300 000 euros initialement budgétés. C'est une majoration qui a pu être décidée en fonction des dossiers spécifiques que nous avons retenus pour être financés.

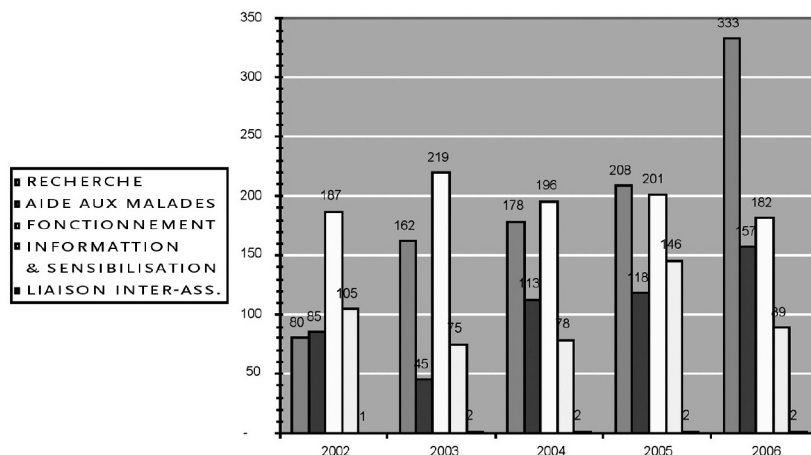
Il y a aussi des dons qui ont été affectés à la recherche pour 32 500 euros.

Nous avons fait avec le cabinet comptable ; une **évolution des différentes dépenses** sur les cinq dernières années 2002-2006. Les proportions de la recherche – première colonne en partant de la gauche – ont nettement augmenté ces 5 dernières années. Et si on y ajoute également l'aide aux malades, - 2ème colonne en partant de la gauche – on atteint des pourcentages qui dépassent nettement 50% puisque l'on est à 67% pour cette année 2006.

Cela c'est le résultat comptable de ce qui a été effectivement dépensé sur ces 5 dernières années.

ARS assemblée générale exercice 2006

EVOLUTION DES CENTRES DE COUT SUR LES 5 DERNIERES ANNEES



B – BILANS ACTIF ET PASSIF 2006 (par M. Jean-Michel THIERRY, expert comptable)

Les immobilisations ont augmenté de 70.000 euros, essentiellement en deux points :

- . les travaux de ravalement qui ont été imposés par le syndic de copropriété de l'ordre de 12.000 euros (il y avait déjà 11.000 euros qui étaient comptabilisés l'an dernier),
- . mais surtout l'acquisition de matériels pour les malades, essentiellement des synthèses vocales.

Les créances, elles ont baissé car, en 2006, beaucoup moins de cotisations ont été versées sur janvier 2007, et beaucoup plus ont été versées sur le mois de décembre 2006.

Concernant **la trésorerie**, on a une progression globale de la trésorerie de l'ordre de 280.000 euros.

Cette progression provient essentiellement du résultat : 150.000 euros d'excédent de résultat et environ 30 Keuros de dotations aux amortissements qui constituent une charge mais ne font pas l'objet d'un décaissement. L'essentiel de la trésorerie est placé en Sicav de trésorerie (sans risque), la plus-value latente sur cette trésorerie au 31 décembre est à peu près de 75.000 euros.

Au passif, on trouve : les capitaux propres composés de fonds de dotation.

Ces legs qui ont un caractère d'apport sont le pendant des immobilisations qui avaient été données pour l'acquisition du siège social. Les legs à affecter, c'est-à-dire des legs qui ont été donnés à l'association et qui ont été portés en réserve au fur et à mesure des exercices.

Le **report à nouveau** pour 9.000 euros (incidence du changement de méthode comptable sur la comptabilisation des indemnités de départ à la retraite).

Une **réserve de fonctionnement** de 30.000 euros.

Un poste de **subvention d'investissement** qui s'élève à 84.000 euros.

Ce sont des subventions qui ont été accordées pour acheter du matériel. Ces subventions se réduisent au fur et à mesure du temps au même rythme que les amortissements des immobilisations achetées avec ces subventions.

La **provision** de 8.712 euros a été dotée pour faire face aux indemnités de retraite.

Le poste fournisseur baisse de 36.000 euros. Les fournisseurs qui restaient à payer sont moins importants qu'au 31 décembre 2005.

Ensuite, **les dettes sociales**, congés payés, etc .. qui s'élèvent à 35.000 euros. L'augmentation par rapport à l'année précédente résulte de la hausse de la masse salariale car le nombre de salariés a augmenté.

Le poste **autres dettes** est constitué essentiellement des frais de recherche qui correspondent au solde des budgets de recherche qui ont été accordés et pour lesquels les décaissements n'ont pas encore été effectués. Ces budgets n'ayant pas encore été utilisés par les chercheurs.

C – BUDGET PREVISIONNEL 2007 (par M. Gilles Aubert, trésorier)

On va passer au **budget prévisionnel 2007** que nous avons envisagé au Conseil d'Administration, en tenant compte bien sûr des résultats de l'année 2006.

Chaque année, lorsque nous bâtissons le budget prévisionnel, nous nous efforçons qu'il soit dans le même esprit que celui de l'année précédente, sauf, bien sûr, s'il y a des orientations nouvelles.

Au niveau des produits, pour les cotisations, en 2006, nous avons prévu 100 000 euros, cette année nous prévoyons 117 000 euros de cotisations ; en dons nous avons reconduit 300 000 euros, en manifestations 70 000 euros.

Compte tenu de certains legs attendus, nous avons prévu 355.000 euros de recette, la subvention CNASEA accordée par l'Etat

pour les deux emplois aidés s'élève à 7.500 euros, subvention affectée pour la recherche de 40.000 euros, subvention pour achat de matériels, 7.000 euros, 12.000 euros de produits financiers, et une reprise de provision pour 90.000 euros pour arriver à un total de 1.018.770 euros qui s'équilibre avec les dépenses.

PRODUITS		DEPENSES	
COTISATIONS	117 000	ELECTRICITE/ GAZ	3 400
DONS	300 000	FOURNITURE ENTRETIEN PETIT MATERIEL	1 500
MANIFESTATIONS	70 000	FOURNITURE MATERIEL HANDICAPE	1 000
LEGS	355 500	FOURNITURES ADMINISTRATIVES	20 000
SUBVENTIONS CNASEA	7 500	BULLETINS ET LETTRES	45 000
SUBVENTIONS PUBLIQUES	770	ENTRETIEN MATERIEL INFORMATIQUE	1 000
SUBVENTIONS PRIVEES	4 000	MAINTENANCE INFORMATIQUE	7 000
SUBVENTIONS RECHERCHES	40 000	LOCATIONS SALLES, STANDS, VOITURE	1 100
SUBV. ACHAT MAT.	7 000	CHARGES COPROPRIETE	4 500
PRODUITS FINANCIERS	12 000	LOCATION MATERIEL DE BUREAU	4 500
QUOTE-PART /SUBV INVESTISS	15 000	ENTRETIEN REPARATION MATERIEL DE BUREAU	1 500
REPRISE PROVISION FONDS DEDIES	90 000	ACHAT MATERIELS PERSONNES HANDICAPEES	24 000
		MAINTENANCE MATERIELS PERSONNES HANDICAPEES	9 000
		ASSURANCES	2 300
		DOCUMENTATION + LIT TOUT	1 200
		ASSISTANTE SOCIALE	11 500
		FORMATION BENEVOLES	24 500
		HONORAIRES COMMUNICATION ATTACHEE DE PRESSE	3 100
		HONORAIRES CABINET COMPTABLE	21 000
		HONORAIRES PSY ANTENNES	1 100
		FRAIS ANTENNES REGIONALES KMS/PARKING	45 000
		LOGISTIQUE DEPLACEMENT CA - AG - REUNIONS ANTENNES	30 000
		COLLOQUES ET SEMINAIRES	500
		AFFRANCHISSEMENTS	30 000
		ROUTAGE ENVOIS EN NOMBRE	3 000
		TELEPHONE	20 000
		SERVICES BANCAIRES	4 500
		COTISATIONS DIVERSES	2 000
		COORDINATION DES ANTENNES	12 500
		MISSIONS RECEPTIONS	3 500
		MANIFESTATIONS	70 000
		IMPOTS ET TAXES	850
		SALAIRES	92 000
		CHARGES SOCIALES	37 000
		AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS	42 000
		FRAIS DE RECHERCHE 2007	00 820
		FRAIS DE RECHERCHE 2006 (AFFECTÉS À 2007)	133 600
		ABONNEMENTS SIEGE	600
		CHARGES DIVERSES	2 700
TOTAL	1 018 770		1 018 770

Les **dépenses** se répartissent – il n'y a rien d'extraordinaire par apport aux années passées - au niveau des fournitures pour 20.000 euros, les Bulletins et Lettres pour 45.000 euros, l'achat de matériels pour les personnes handicapées, 24.000 euros, la formation des bénévoles, c'est important, 24 500 euros.

Nous reconduisons les honoraires du cabinet comptable à 21.000 euros, les frais des antennes régionales et déplacements, 45 000 euros, idem pour la logistique de déplacements des réunions pour le CA, l'Assemblée Générale, les affranchissements, le téléphone, la coordination des antennes 12.500 euros, les manifestations pour 70.000 euros, les salaires et charges sociales 92.000 euros et 37 000 euros, et 300.820 euros pour les différents programmes de recherche retenus pour cette année 2007.

Avec les frais de recherche 2006 qui se déroulent sur 2 ans et sont affectés à 2007 pour 133 600 euros, on arrive à ce total de 1.018.770 euros.

D – PRECISIONS (par M. Jean-Michel Thierry, expert comptable)

Présentation nouvelle dans les comptes ; vous avez pu voir qu'il y a des comptes spécifiques sur la recherche parce que les dons ont été affectés spécifiquement à la recherche et nous avons donc créé des comptes de dons, des comptes de réserve spécifiques à la recherche.

Egalement, il y a eu une modification de présentation par création d'une **provision pour indemnité de fin de carrière**, c'est-à-dire qu'il a été décidé de constituer dans les comptes une provision pour couvrir les frais des départs à la retraite ultérieurs du personnel. Ces méthodes ont été appliquées en respect des différentes règles comptables actuellement en vigueur.

Dans l'annexe que vous avez lue, la **présentation des subventions spécifiquement affectées à la recherche** pour 111.000 euros, et **des dons** qui sont affectés spécifiquement à la recherche pour 32.500 euros.

L'engagement de retraite s'élève pour l'exercice à une provision de 10.711 euros.

Cette provision résulte de l'application de la méthode à laquelle j'ai fait référence tout à l'heure pour le calcul des indemnités en fonction de l'ancienneté de la personne au moment de l'obtention de sa retraite.

Il a donc été constitué une provision qui fait apparaître dans les comptes un report à nouveau de 8.712 euros correspondant aux charges des exercices antérieurs, en application du droit comptable concernant les changements de méthodes.

La charge de l'indemnité retraite sera, à effectif constant, récurrente chaque année.

Au titre de l'exercice, elle est de 777 euros.

Enfin, concernant **l'affectation des legs**, les legs antérieurs sont comptabilisés en réserve pour 913.000 euros et les legs de l'exercice 2006 à porter en réserve s'élèvent à 152.000 euros.

M. THIERRY RÉPOND ENSUITE À QUELQUES QUESTIONS

Q : A propos des honoraires en comptabilité juridique et sociale, en baisse en 2006 (- 16%) après une hausse de 40% en 2004 :

R : En 2004 il avait été mis en place une comptabilité analytique qui auparavant était tenue par une bénévole, c'est-à-dire que tout le travail de préparation de la comptabilité analytique était fait par cette personne qui n'a pas pu s'occuper de la suite de la tenue de la comptabilité analytique. C'est le cabinet qui a pris le relais ce qui a donc nécessité une majoration assez substantielle du nombre d'heures et du volume d'écritures.

Q : Ces honoraires paraissent très élevés.

R : Une lettre de mission a été acceptée par l'ARS. A titre d'information, le montant des honoraires n'est que le coût du personnel intervenant sur le dossier, c'est-à-dire que mes honoraires en tant qu'expert comptable ne sont pas facturés. J'effectue ma mission à titre bénévole, je ne facture pas mon temps de travail personnel, ma présence aux Assemblées Générales et tous les conseils qui me sont demandés ne sont pas facturés.

Q : A propos des frais de recherche ?

R : Les dépenses de l'ARS en recherche et aide aux malades représentent en fait les 2/3 des charges (il faut revenir sur le tableau : recherche 44% et aide aux malades 23%). Vous avez reçu les comptes généraux, il ne s'agit pas de la comptabilité analytique. Nous avons regroupé dans une section toutes les charges liées à la recherche et dans une autre toutes les charges liées à l'aide au malade.

Après discussion et personne ne demandant plus la parole, la Présidente soumet ensuite au vote de l'Assemblée les résolutions suivantes :

VOTES

Principe du vote à main levée pour le vote des rapports moral et financier, adopté à l'unanimité (1333 votants en tenant compte des procurations).

PREMIERE RESOLUTION

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

La résolution est mise au vote,

**Le décompte ressort ainsi : pour : 246, contre : 1026, abstention : 43
(18 votants ne s'expriment pas)**

La résolution est rejetée.

DEUXIEME RESOLUTION

L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance du rapport financier du trésorier relatif à l'exercice du 1er Janvier 2006 au 31 décembre 2006, du bilan, du compte de résultat arrêté à la date du 31 décembre 2006,

Approuve le bilan et le compte de résultat de l'exercice 2006 et lui donne quitus de sa gestion.

La résolution est mise au vote,

**Le décompte ressort ainsi : pour : 225, contre : 16, abstention : 945
(147 votants ne s'expriment pas)**

La résolution est adoptée.

TROISIÈME RÉOLUTION

L'Assemblée générale décide d'affecter le résultat bénéficiaire de 156195,89 euros 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 :	156 195,89
REPORT À NOUVEAU DÉBITEUR	- 9 934,74
MONTANT DISPONIBLE	146 261,15
MONTANT À AFFECTER AUX POSTES :	
REPORT À NOUVEAU	9 934,74
LEGS DISPONIBLES À CARACTÈRE DE RÉSERVE	152 213,08
FONDS ASSOCIATIFS DISPONIBLES	- 15 886,67
	146 261,15

La résolution est mise au vote,

Le décompte ressort ainsi : pour à l'unanimité des personnes présentes et représentées.

La résolution est adoptée.

QUATRIÈME RÉOLUTION

L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance du budget prévisionnel présenté par le trésorier relatif à l'exercice du 1er Janvier 2007 au 31 décembre 2007, est appelée à approuver le budget prévisionnel pour l'exercice 2007

La résolution est mise au vote,

**Le décompte ressort ainsi : pour : 230, contre : 1, abstention : 1004
(98 votants ne s'expriment pas)**

La résolution est adoptée.

CINQUIÈME RÉOLUTION

L'Assemblée générale, après avoir approuvé le budget prévisionnel 2007 décide de doter un fonds dédié à la recherche pour 2007 de 90.000 euros prélevés sur les fonds associatifs disponibles.

La résolution est mise au vote,

Le décompte ressort ainsi : pour à l'unanimité des personnes présentes et représentées

La résolution est adoptée

SIXIÈME RESOLUTION

Compte tenu des dispositions réglementaires (décrets 2006-335 du 21 mars 2006 et du 30 avril 2007, art 4-1 de la loi n°87-571 du 23-07-1987), il est proposé à l'assemblée générale de nommer pour six exercices un commissaire aux comptes titulaire :

La société ETC-AUDIT - Place de l'Europe – 89000 – Saint Georges sur Baulches, représentée par son Gérant associé Monsieur Guy LARRECQ 38, Boulevard de Picpus -75012- PARIS et un commissaire aux comptes suppléant Monsieur Lionel LEBLANC - 4, rue de Montereau - 89 100 - SENS

La résolution n'est pas mise au vote et reportée à la prochaine Assemblée Générale.

ELECTIONS AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

SEPTIÈME RÉOLUTION

Suivant l'ordre du jour de l'assemblée, il devait être procédé à l'élection de trois membres du conseil d'administration mais l'Assemblée Générale est saisie de la proposition d'ouvrir le Conseil d'Administration à 2 membres supplémentaires, pour une durée de 3 ans.

Le Conseil passera ainsi de 12 à 14 membres.

**La résolution est mise au vote : pour : 1102, contre : 196, abstentions : 14
(21 votants ne s'expriment pas)**

La résolution est adoptée

HUITIEME RESOLUTION

Selon l'article 5 des statuts, il est procédé au remplacement de deux membres du conseil d'administration arrivés au terme de leur mandat : MM. Michel Fradin et Denis Treppoz.

Le troisième poste à pourvoir est celui de M. Meininger, Président du Conseil scientifique, qui siégeait depuis 1999 en qualité de membre de droit suivant une décision prise lors d'un Conseil d'Administration qui n'a pas fait l'objet d'une confirmation statutaire, étant cependant précisé que M. Meininger a formulé et réitéré toutes réserves sur les conditions dans lesquelles il a été mis fin à son mandat.

Par ailleurs, suite au vote de la précédente résolution, il est proposé à l'assemblée générale l'élection au Conseil d'Administration de 2 membres supplémentaires pour une durée de 3 ans.

Les candidats sont, par ordre alphabétique :

- BENETEAU Gérard
- CAZALERE Marie-France
- FRADIN Michel
- HIRSCH Emmanuel
- KURTZ Alain
- LASSAGNE André
- MARTY Serge
- MEININGER Vincent
- PELTIER Paule
- TREPPOZ Denis

Nombre de voix obtenues

BENETEAU Gérard	1095
CAZALERE Marie-France	1071
FRADIN Michel	221
HIRSCH Emmanuel	1088
KURTZ Alain	74
LASSAGNE André	146
MARTY Serge	1192
MEININGER Vincent	1097
PELTIER Paule	200
TREPPOZ Denis	235
Bulletin blanc	1
Total des suffrages exprimés	1332

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

- M. Serge MARTY (1192)
- Pr Vincent MEININGER (1097)
- M. Gérard BENETEAU (1095)
- M. Emmanuel HIRSCH (1088)
- Mme Marie-France CAZALERE (1071)

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

NEUVIEME RESOLUTION

L'Assemblée Générale décide de l'orientation à donner pour la réintégration de l'ensemble des personnes ayant fait l'objet d'une exclusion, orientation à confirmer ou infirmer lors de la prochaine réunion du Conseil d'Administration.

La résolution est mise au vote,

**Le décompte ressort ainsi : pour : 1030, contre : 0, abstention : 2,
(301 votants ne s'expriment pas)**

Cette résolution est adoptée

DOTATIONS DE RECHERCHES A.R.S. 2007

(par le Pr William Camu - Centre S.L.A. de Montpellier)

INTRODUCTION

Les projets de recherches ont été soumis à l'A.R.S. dans le cadre de l'appel d'offre 2007.

Chaque projet a été examiné par 2 rapporteurs extérieurs et un membre du Conseil Scientifique puis, lors de la réunion du Conseil Scientifique, une décision d'orientation a été prise, entérinée ensuite par le Conseil d'Administration.

Résultats de la campagne 2007 : sur 9 dossiers soumis 7 ont été retenus représentant pour 2007, un engagement de 301.796 Euros et, pour 2008, un engagement de 143.350 Euros pour les projets sur une durée de 2 ans.

Voici une description brève des projets qui ont été retenus cette année.

1 – ETUDE PIVOT DE LA STIMULATION ÉLECTRIQUE AU POINT MOTEUR DU DIAPHRAGME AU COURS DE LA S.L.A.

Jésus GONZALEZ-BERMEJO (*Hôpital de La Salpêtrière - Paris*)

Il s'agit d'un essai thérapeutique sur plusieurs centres à travers le monde dont Paris. L'objectif est de stimuler le diaphragme des patients par des électrodes qui vont être implantées chirurgicalement sous le diaphragme, pour le stimuler de manière séquentielle, par périodes de 30 minutes plusieurs fois par jour.

Un premier travail dans ce domaine a déjà été réalisé par un chercheur américain qui a montré qu'a priori cette stimulation était capable d'améliorer la force du diaphragme et donc d'augmenter la capacité respiratoire du malade.

On veut donc, par ce biais, ralentir, différer ou éviter la ventilation au masque et ainsi essayer de limiter le décès dans la maladie par un moyen qui, a priori, est assez simple.

Il sera donc extrêmement intéressant de voir les résultats de cette étude.

2 – CARACTÉRISATION IN VIVO ET IN VITRO DE LA FONCTION VAPB/ALS8

Luc DUPUIS (*INSERM - Strasbourg*)

Luc Dupuis à Strasbourg souhaite caractériser in vivo et in vitro la fonction « VAPB » qui est une protéine impliquée dans certaines formes familiales de S.L.A. Il souhaite créer une souris qui n'exprime pas VAPB pour laquelle on a retiré le gène codant pour cette protéine et, ainsi, regarder l'influence de VAPB sur des neurones en culture.

L'objectif est de mieux connaître le rôle de cette protéine qui semble impliquée dans la neurodégénérescence.

3 – ANALYSE DU PROTÉOME AXONAL AU COURS DE L'ÉVOLUTION D'UN MODÈLE DE SOURIS S.L.A.

Stephanie MILLECAMP (*Laboratoire de Génétique Moléculaire de la Neurotransmission et des Processus Neurodégénératifs - Paris*)

Stéphanie Millecamps à Paris a pour objectif d'étudier les protéines de l'axone avec la méthode protéomique, qui est une forme particulière de migration des protéines sur un gel, dans le but d'identifier les protéines qui peuvent être impliquées dans la mort neuronale lors de l'évolution de la maladie chez ces souris qui portent une mutation humaine (SOD 1) de la S.L.A..

4 – ETUDE DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE DANS LA S.L.A.

Gaëlle BRUNETEAU (*Unité INSERM 582, Développement, plasticité et affections génétiques de la synapse neuromusculaire. Institut de Myologie, Paris*)

Gaëlle Bruneteau se propose d'étudier la transmission neuromusculaire dans la SLA avec 2 méthodes au moins : électromyographie et biopsie musculaire. L'objectif est d'identifier les anomalies de la jonction entre le nerf et le muscle, pour savoir si le trouble qui prélude à la maladie vient plutôt du prolongement nerveux, ou plutôt du muscle, dans le but de définir probablement, et elle l'espère, des sous types de S.L.A. et ainsi, pouvoir également mieux orienter les traitements.

5 – PHYSIOLOGIE DES MOTONEURONES LOMBAIRES DANS UN MODÈLE MURIN DE S.L.A.

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

Il s'agit d'une étude des neurones moteurs à des stades précoces chez la souris avec une mutation leur donnant la SLA, avec des méthodes d'électrophysiologie d'une part et d'expressions protéines dites « candidates » d'autre part, à des stades de développement différents.

On a ici pour objectif d'identifier dans le temps les processus cellulaires induits dans la neurodégénérescence, puisqu'il a pu être montré, entre autres par cette équipe, que très peu de temps après la naissance de la souris il y avait déjà des modifications de l'excitabilité neuronale qui donc vont certainement prélude à la neurodégénérescence ou l'accompagner.

6 – IMPLICATION POTENTIELLE DU MUSCLE SQUELETTIQUE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SLA ET DANS LA PERTE DES MOTONEURONES

Jacques BORG (Laboratoire de Neurochimie – Faculté de Médecine - Saint-Etienne)

C'est une étude du muscle de patient atteint de S.L.A et l'étude des interactions neurone / muscle chez la souris. Des méthodes protéomiques là aussi seront utilisées, mais dans les muscles, sur des cultures cellulaires et sur desco-cultures nerf-muscle, l'objectif étant de mieux connaître le rôle du muscle dans la genèse de la S.L.A..

7 – ALTÉRATION DE LA RÉPONSE À L'HYPOXIE DANS LA S.L.A. : ÉTUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES (DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN – PONCTION LOMBAIRE) ET ÉTUDES FONDAMENTALES EN CULTURES CELLULAIRES

David DEVOS (CHU de Lille)

L'équipe Lilloise travaille sur l'hypoxie dans la maladie et se propose d'étudier les mécanismes de régulation de l'hypoxie dans les monocytes (variante de globules blancs) des patients S.L.A. et de mesurer le VEGF et HIF₁ qui est une molécule, un précurseur qui va stimuler le VEGF. Le but est de valider l'intérêt de certaines molécules appelées les prolyl hydroxylases qui vont entraîner la stimulation du VEGF secondairement à l'hypoxie, dans le but de corriger l'absence de réponse à l'hypoxie qu'il y a chez les malades.

CONCLUSION

Au total, 7 projets en 2007 pour 300 000 Euros la première année. 6 projets se poursuivant sur 2 ans, soit 143 000 Euros, sur la deuxième année, déjà engagés.

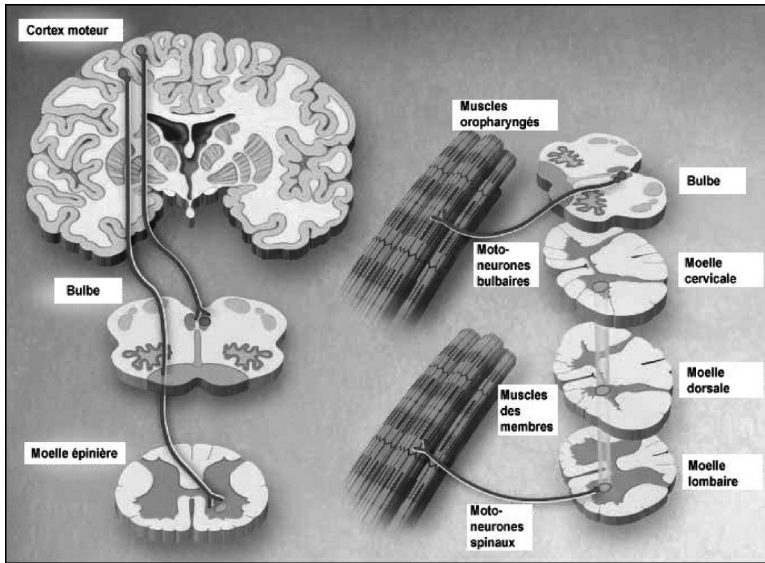
Divers types de projets : un essai thérapeutique international, qui est finalement la grande partie de la dotation cette année, une étude électrophysiologique, 6 études de neurobiologie. Parmi toutes ces études, 4 vont travailler sur l'homme, 4 vont travailler sur l'animal, une travaillant sur les deux.

NOUVELLES SCIENTIFIQUES – ASSEMBLEE GENERALE 2007

par le Pr William CAMU (Centre S.L.A. de Montpellier)

Le but de cette présentation n'est certainement pas de faire un catalogue mais plutôt, avec un certain parti pris, de détailler certaines avancées qui me semblent importantes parmi les avancées actuelles sur la maladie.

I – QUELQUES QUESTIONS



Dans la S.L.A., il y a diverses questions qui peuvent se poser. On peut en citer quelques-unes :

Y a-t-il une ou plusieurs causes à la S.L.A. ?

Quels sont les facteurs de risque à la maladie ?

Quelle est la place exacte de l'hérédité ?

Où siège l'atteinte primitive ?

- . Est-ce que c'est une atteinte du motoneurone central ?
- . Est-ce que c'est d'abord une atteinte du motoneurone périphérique ?
- . Est-ce que c'est d'abord une atteinte du muscle ?
- . Est-ce que, finalement, ce sont des cellules non neuronales qui sont malades ou tout cela à la fois ?

Pourquoi est-ce que la maladie évolue en 3 mois chez certains et en plus de 30 ans chez d'autres ?

Qu'est-ce qui fait qu'il y a des variabilités aussi importantes ?

Et une dernière question qui est en train petit à petit d'être mieux abordée : le motoneurone doit-il être la cible obligée du traitement, ne peut-on pas agir sur d'autres cibles, d'autres cellules ?

II – AVANCÉES ET PERSPECTIVES

1 – La Génétique

On peut noter, au fil des années, une accélération assez importante des avancées sur la génétique.

a. Les formes familiales

Les S.L.A. familiales sont bien connues, elles sont dominantes (se transmettent de génération en génération) et elles ont un profil clinique un petit peu particulier : un début plus précoce, beaucoup plus souvent aux membres inférieurs et, habituellement mais pas toujours, une évolution qui est plus longue.

Selon la littérature : 10 à 20% des S.L.A. sont « familiales ».

Le problème est que le patient fait souvent une confusion entre « familial » et « héréditaire ».

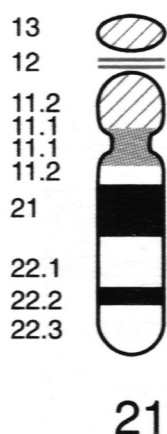
Si l'on reprend les données de la banque nationale que nous coordonnons depuis 1996, la maladie va en réalité se transmettre de génération en génération (profil héréditaire) dans seulement 20% des formes familiales qui sont recueillies en France. Mais on appelle aussi « forme familiale » 2 cas dans une même famille : que ce soit chez un neveu et un oncle ou que ce soit chez un frère et une sœur, par exemple.

Alors est-ce que ces 2 types de familles sont vraiment des formes héréditaires ?

Nous sommes en train de finir un travail avec Philippe Corcia (Tours) sur le profil clinique de ces différents types de familles. Et, pour le moment, ce que l'on peut dire c'est que les familles ont des profils qui leur sont bien propres et qui sont bien distincts les uns des autres, laissant penser que le facteur génétique dans les cas où il n'y a que 2 cas de SLA dans la famille, est probablement secondaire. A priori actuellement 2 à 4 % des cas de SLA semblent héréditaires.

b. Les mutations SOD 1

En 1993, les mutations SOD₁ [mutations du gène codant pour la Super Oxyde Dismutase sur le chromosome 21] ont été mises en évidence.



A l'heure actuelle, plus de 120 ont été découvertes. Elles touchent tout le gène et correspondent en général à une mutation ponctuelle.

Elles sont habituellement dominantes, c'est-à-dire qu'il suffit d'avoir une mutation sur un chromosome pour développer la maladie et on peut transmettre ce chromosome aux enfants, donc transmettre la maladie.

Grâce aux travaux qui ont été faits, on sait que 2 mutations sont récessives [la mutation doit être présente sur les deux chromosomes] :

. la mutation D90A que je cite exprès parce que c'est la plus fréquente au monde et c'est aussi, pour le moment, la plus fréquente en France,

. nous avons également décrit la mutation D96N mais dans seulement une seule famille et, pour l'instant, elle n'a pas été retrouvée ailleurs.

La mutation D90A a une particularité car elle a une origine suédoise et les familles françaises qui ont cette mutation sont originaires de Suède.

Puisqu'elle est récessive, cette mutation doit être présente sur les 2 chromosomes pour que la maladie se développe, mais le simple fait de porter cette mutation sur un chromosome est très fréquent en Suède

puisque cela concerne 1 individu sur 17.

Le profil clinique est très typique d'une S.L.A. avec 2 particularités cependant : l'évolution est toujours lente (plus de 10 ans d'évolution) et l'âge de début est extrêmement variable, puisque, dans l'expérience de Peter Andersen en Suède qui a publié ces mutations le premier, le malade le plus jeune avait 14 ans et le malade le plus âgé avait 99 ans au début de la maladie. Il y a donc une variabilité intra familiale qui peut être extrêmement importante et dont on ne connaît pas la raison. La mutation D90A étant récessive la maladie ne peut pas être transmise aux enfants.

Comment ces mutations peuvent-elles déclencher la S.L.A. ?

On pense que la protéine mutée va faciliter le développement de **produits toxiques** en induisant des agrégations à l'intérieur de la cellule. A partir du moment où il y a des petites agrégations, on pense que l'échange des protéines à l'intérieur du cytoplasme de la cellule ne se fait plus et, comme les échanges ne se font plus, la cellule devient malade et va mourir.

Une hypothèse récemment soulevée par le Pr Rouleau de Montréal et qu'il devrait publier prochainement, est que finalement la SOD₁ normale elle-même peut devenir cytotoxique. **Cela en fait donc une cible thérapeutique possible, et des thérapies sont envisagées pour bloquer la SOD₁ selon des méthodes différentes dont nous pourrions reparler dans un an probablement.**

c. Les gènes de susceptibilité

Quel intérêt pour les autres gènes, ceux que l'on appelle les « gènes de susceptibilité », c'est-à-dire le fait de porter un gène qui augmente seulement le risque d'être malade et qui n'est donc pas un gène déclencheur ?

Il y a énormément de gènes qui ont été étudiés dans la littérature mais peu semblent vraiment intéressants. Ces données sont difficiles à analyser puisque cela semble dépendre aussi des populations En particulier, dernièrement, une équipe irlandaise et américaine a présenté des variations du gène de l'angiogénine qui sont associées à un facteur de risque plus important de développer la maladie mais uniquement dans la population d'origine irlandaise et absolument pas dans les autres populations...

• Le gène SMN

Actuellement on peut dire que le gène SMN est le gène de susceptibilité le plus avéré comme étant associé à la maladie.

En fait, il y en a 2 :

> le SMN2 code pour une protéine qui semble avoir une importance très modeste,

> en revanche, le **gène SMN1** a une importance majeure puisque quand ce gène est délété [supprimé], cela entraîne l'apparition d'une amyotrophie spinale infantile, maladie du motoneurone de l'enfant particulièrement grave.

Ce qui a pu être démontré par l'équipe de Philippe Corcia (Tours), c'est que, 4 fois plus souvent que la normale, les patients qui ont une S.L.A. ont un nombre de copies du gène SMN1 qui est anormal : soit une ou 3 copies au lieu de 2.

Ce constat peut être intéressant pour orienter vers des pistes thérapeutiques puisqu'on connaît quelques molécules qui augmentent l'expression du gène SMN et qui pourraient être des candidats pour traiter la maladie.

• Le gène HFE

Autre gène candidat que je cite brièvement : le gène HFE, qui est associé à une maladie du métabolisme du fer qu'on appelle l'hémochromatose.

L'équipe de Wang a montré une fréquence plus grande de la mutation hétérozygote dans la S.L.A..

L'équipe de Goodall a publié des résultats qui vont dans le même sens.

Quel en est l'intérêt et pourquoi est-ce que l'on en parle puisque l'association semble moins intéressante qu'avec le gène SMN ? C'est parce qu'il est maintenant démontré que les maladies du métabolisme du fer sont particulièrement

importantes dans beaucoup de maladies neurodégénératives. On sait maintenant que dans une autre maladie neurologique dégénérative, l'Ataxie de Friedreich, les patients peuvent répondre favorablement à un médicament qui va moduler le métabolisme du fer.

Donc peut-être une possibilité thérapeutique pour demain chez les patients S.L.A. qui seraient porteurs de ce types de mutations ? C'est une question qui se pose.

Néanmoins, l'association entre des gènes et la S.L.A. est quelque chose qui demeure, à mon sens, un petit peu décevant.

En effet, cela fait maintenant 14 ans que les mutations SOD1 ont été découvertes et cela n'a malheureusement pas encore eu d'impact thérapeutique jusqu'à aujourd'hui.

Puisque les associations restent faibles, cela suggère fortement que l'interaction S.L.A. et génétique est probablement faible. Et s'il y a une interaction faible entre S.L.A. et génétique, cela veut probablement dire qu'il y a une interaction forte entre S.L.A. et environnement.

2 – S.L.A. ET ENVIRONNEMENT

a. Maladies associées

Certaines maladies sont associées à la S.L.A. Celle qui fait le plus consensus est l'**hypertension artérielle** puisque, en fonction des séries, **50 à 60 % des patients peuvent être porteurs d'une hypertension artérielle.**

b. Alimentation et toxines

> Un joli travail, réalisé par **Ascherio à Boston**, a montré via une enquête sur près d'un million de personnes **qu'il y avait une diminution significative du risque de décéder de S.L.A. chez des patients qui consommaient régulièrement de la vitamine E depuis au moins 10 ans.**

Il n'a pas trouvé d'association avec la vitamine C, A, etc... **donc les modalités alimentaires, au sens large, peuvent peut être influencer sur le risque futur d'avoir une SLA.**

Or ce rôle alimentaire, on le retrouve déjà dans les nombreux travaux qui ont été faits sur l'île de Guam où il y a une maladie neurodégénérative complexe qui associe S.L.A., syndrome parkinsonien et syndrome démentiel.

Paul Cox, et **Peter Spencer** bien avant lui, ont associé cette maladie à la consommation d'une toxine, la BMAA, et Spencer avait évoqué la consommation d'une farine qui en contient, ce qui fut discuté.

Paul Cox a fortement suggéré par ses travaux que la maladie pouvait être due à la consommation de chauve-souris. En effet, les chauve-souris consommant et stockant ces graines, la consommation d'une seule chauve-souris revient à manger 1,4 kg de graines. On a récemment relevé dans le cerveau des malades sur l'île de Guam des taux très élevés de la toxine.

Donc un facteur environnemental alimentaire possible.

3 – L'ACTIVITÉ

La question de l'activité revient très souvent dans la SLA. On le sait dans les Centres S.L.A., beaucoup de patients sont des personnes très actives et notre ergothérapeute le souligne souvent. Mais il y a beaucoup de contradictions dans les travaux qui ont été publiés.

Peut-être parce qu'on ne s'est pas vraiment intéressé à une définition précise du problème. Les travaux qui ont porté sur des cohortes spécifiques donnent des résultats assez intéressants.

a – Footballeurs professionnels

Par exemple, **Chio, à Milan**, a montré que, **chez les footballeurs professionnels, le risque de développer la maladie était 20 fois plus élevé que dans la population générale.**

Si on fait la comparaison avec la génétique, le risque est 2 à 4 fois plus élevé avec certains gènes, il est 20 fois plus élevé dans le football professionnel.

b – Marathonien en Irlande

De la même façon, les marathoniens en Irlande ont un risque 20 fois plus élevé de décéder de S.L.A....

C'est un très beau travail qu'a fait **Hardiman à Dublin**. Puisque tous les marathoniens irlandais font le marathon de Dublin chaque année depuis plus de 50 ans, il y a donc un registre avec le nom de tous les marathoniens. Cela a permis de faire une enquête et de savoir de quoi étaient morts les différents marathoniens. C'est comme cela qu'on a pu aboutir au résultat.

D'autre part, l'Irlande étant un petit pays, les données épidémiologiques sur la S.L.A. sont assez justes.

c – Guerre du Golfe

Il y a eu une évocation de l'augmentation du risque chez les vétérans de la guerre du Golfe.

C'est très discuté actuellement aux Etats-Unis. Nous avons retrouvé 20 fois plus de risque d'avoir la SLA en Languedoc-Roussillon pour les mitiares dans l'armée de l'air.

d - Activité et SLA - Communauté de conditions

Concernant l'association entre activité et S.L.A., on peut se demander finalement s'il n'y a pas une communauté de conditions puisque des travaux lourds et itératifs, des professions physiquement exigeantes, un sport intense ... peuvent expliquer une souffrance du neurone moteur.

Comme il s'agit là d'activités variées, cela peut expliquer la négativité des études antérieures.

D'ailleurs, dans notre service lorsque nous avons regardé sur 100 patients et 100 témoins, **s'ils étaient plus souvent sportifs que les autres, la réponse fut : absolument pas. En revanche, les patients SLA étaient beaucoup plus souvent maçons, travailleurs de force (etc...) que le reste de la population.**

Or, si il y a une activité beaucoup plus importante, elle devrait pouvoir être quantifiée. Ce qui est possible avec les abaques de l'OMS et de la FAO. Puisque l'on sait qu'un individu qui dort dépense 60 calories par heure, un individu qui fait une activité sportive va dépenser 300 calories par heure, le jardinage, chez l'homme, c'est 200 calories par heure, le jardinage chez la femme c'est 270 calories, etc... **on peut donc savoir quelle est la dépense énergétique moyenne d'un individu à un moment de sa vie.**

C'est ce que nous avons fait dans le service et nous avons observé qu'entre les patients S.L.A. et les témoins, que ce soit de 20 à 30, de 30 à 40, ou de 40 à 50 ans, **la dépense énergétique d'un patient S.L.A. est supérieure à la moyenne d'une manière significative.**

Et c'est encore plus significatif chez l'homme, quelle que soit la décennie. **Apparemment, il y a donc une hyper activité chez les patients S.L.A. qui mérite de se pencher sur le problème.**

Cette dépense énergétique est retrouvée tout le temps : comme il y a une plus grande dépense énergétique, il y a donc une possibilité – qui dit dépense énergétique, dit oxygénation cellulaire – d'une mauvaise régulation de l'oxygénation. La question est de savoir si il y a des arguments pour un rôle de l'hypoxie dans la S.L.A..

e – L'hypoxie

L'hypoxie est régulée par une protéine qui s'appelle le **VEGF** et P **Carmeliet** a publié en 2001 son expérience sur des souris dans lesquelles il avait dérégulé le VEGF.

En amont du VEGF il y a un promoteur qui s'appelle HRE et c'est sur ce promoteur que vient se fixer HIF.

Quand il y a une hypoxie, HIF est stimulé, vient se déposer sur HRE et, à partir de là, VEGF est synthétisé.

Le VEGF est responsable de l'angiogénèse, c'est-à-dire du développement des vaisseaux sanguins.

Carmeliet travaillait sur l'hypertension artérielle, il espérait en dérégulant l'hypoxie, développer un modèle animal de l'hypertension artérielle. Ce qu'il a obtenu, c'est en fait un modèle de maladie du motoneurone, puisque les souris développent une neurodégénérescence avec beaucoup d'éléments anatomo-pathologiques proches de la S.L.A. Un élément important est qu'il a montré qu'il y avait un **hypo-débit sanguin au niveau du système nerveux qui était tout à fait explicite.** Donc une hypoxie neuronale chez l'animal.

Il y a eu d'autres travaux qui ont été faits, entre autres par cette équipe, qui ont montré un lien génétique entre la S.L.A. et certaines variantes du VEGF.

Ceci a été très discuté et beaucoup n'ont pas retrouvé ce lien. Peut-être est-ce un phénomène populationnel. Ils ont pu par ailleurs montrer que le VEGF avait un rôle neurotrophique mineur mais un rôle neurotrophique sur le motoneurone en culture. Et surtout, en traitant avec du VEGF recombinant des souris malades, des souris SOD₁, ils ont pu montrer qu'il ralentissait le développement de la maladie et la mort des animaux.

L'intérêt de l'hypoxie c'est qu'elle est indiscutablement neuro agressive, on sait depuis toujours que le neurone a besoin d'oxygène. Cela pourrait nous expliquer l'épidémiologie de la S.L.A. avec plus de travailleurs de force, avec une maladie qui semble particulièrement fréquente chez les sportifs.

Et puis, cela peut aussi nous expliquer la fréquence de l'hypertension artérielle dans la S.L.A. puisque l'hypertension artérielle est responsable d'une hypoxie tissulaire du fait de la rigidité des vaisseaux qu'elle entraîne.

Etude rétrospective sur 62 patients

Nous avons regardé l'oxymétrie des malades chez 62 patients atteints de S.L.A..

L'oxymétrie des malades au doigt mesure le taux de saturation en oxygène qu'il y a sur l'hémoglobine.

Nous avons pu montrer qu'il y avait un taux de saturation de l'oxygène qui était plus bas que la normale.

Et de façon intéressante, on retrouve cette anomalie aussi bien la nuit que le jour, elle est indépendante du niveau respiratoire des patients, elle est aussi indépendante de l'ancienneté de la S.L.A. car on la retrouve tout le temps et elle est également indépendante du handicap des patients.

Etude prospective sur 306 patients

Nous avons fait ensuite une étude prospective sur 306 malades dans le service. **On retrouve toujours chez ces 306 malades un taux de saturation en oxygène qui est plus bas que la moyenne.**

Bien plus, on a pu mettre en évidence ce que l'on appelle un gradient artériocapillaire.

Quand on mesure la saturation en oxygène dans l'artère du malade, elle est normale, mais quand on la mesure au doigt elle est abaissée.

Il y a donc une différence entre ce qui circule dans le sang et ce qui arrive dans les tissus. C'est cela, le **gradient d'hypoxie** que l'on peut identifier chez une bonne partie des malades.

Chez les témoins il y a 1 point d'écart, chez les patients S.L.A., il y a 2,34 points d'écart que l'on retrouve très souvent.

Et ceci se retrouve quel que soit l'âge, la nuit comme le jour.

Travaux de David Devos (Lille)

Cela fait écho aux travaux de David Devos [cf dotations ARS 2007 - projet n°7]

David Devos a montré que chez un individu « normal » (non SLA) qui développe une insuffisance en oxygène (bronchite chronique par exemple) le taux de VEGF dans le liquide céphalo-rachidien augmente de 5 à 10 fois. Or, dans la S.L.A. il baisse. Il y a donc une régulation inverse dans la S.L.A. : les patients S.L.A. ne régulent pas VEGF normalement et aggravent donc eux-mêmes leur possibilité d'hypoxie.

III - Y A-T-IL UNE CAUSE UNIQUE À LA DÉGÉNÉRESCENCE ?

La tendance actuelle est de penser qu'il y a peut-être un processus initial qui provoque une agression sur le neurone moteur et un processus secondaire qui lui serait plus responsable de la diffusion.

Actuellement, cliniquement, la plupart du temps, on a constaté que la maladie évoluait en tache d'huile : elle commence à une main, elle s'étend au bras, elle passe à l'autre bras ou elle passe à la jambe et elle s'étend très progressivement. Il est assez exceptionnel que la S.L.A. commence par le bras droit et continue par la jambe gauche, **c'est donc par contiguïté que la maladie semble diffuser.**

Dans une étude américaine qui a été faite l'année dernière, on a calculé le nombre de motoneurons qu'il y avait par rapport au site initial de la maladie.

Et on constate que, sur la moelle épinière, **plus on s'éloigne du site initial de la maladie, plus le nombre de neurones moteurs augmente.** Lorsque la maladie commence, par exemple, à la main gauche au niveau de la cinquième cervicale, si on regarde au niveau lombaire, le nombre de motoneurons est quasiment normal.

Il y a donc un processus qui diffuse et va petit à petit faciliter cette neurodégénérescence.

En quoi consiste ce processus de diffusion ?

Protéine « NOGO »

A ce stade, il est utile de parler de la protéine « NOGO » qui est une protéine notamment musculaire qui inhibe la croissance des axones [long prolongement des cellules nerveuses] quand il y a eu soit une cicatrice, soit une agression sur le neurone.

Cette expression semble assez intéressante et peut-être serait spécifique de la S.L.A..

Des travaux sont encore en cours mais les premiers le suggèrent et, en empêchant la repousse axonale, en empêchant la jonction neuro-musculaire de se refabriquer, NOGO peut empêcher finalement le neurone moteur qui est en train de repousser **de pouvoir refaire des connexions correctes.**

On voit les fasciculations dans la maladie, on voit la vitesse de la neurodégénérescence, on sait que la S.L.A. est la maladie neurologique dans laquelle les axones moteurs poussent le plus **mais ils n'arrivent pas à faire la connexion avec le muscle.**

Donc NOGO est un candidat intéressant. Il a pu être montré par l'équipe de **Jean-Philippe Loeffler (Strasbourg) et de Vincent Meininger (Paris)** que cette expression de NOGO est parallèle à l'évolution de la maladie. **Ainsi, on pourrait penser que l'inhibition de NOGO soit une ressource thérapeutique potentielle pour la maladie.** Sa modulation peut aboutir au blocage de la repousse neuronale.

Dans un travail récemment publié par l'équipe de Jean-Philippe Loeffler sur une souris chez laquelle on a bloqué l'expression de NOGO, on constate une amélioration **de la durée de survie des souris validant, en quelque sorte, la potentialité du blocage de NOGO comme ressource thérapeutique dans la S.L.A..**

IV – ESSAIS SUR LES MODÈLES ANIMAUX DE SLA

Les modèles animaux sont validés par de nombreux travaux et ils permettent d'étudier le processus de la maladie.

On sait que le Rilutek peut influencer la survie des souris, la vitamine E peut retarder le début de la maladie. Rarement les traitements font les deux à la fois (retarder le début et ralentir l'évolution une fois la maladie commencée).

Grâce à ces modèles animaux on se demande si les processus sont tous neuronaux dans la diffusion de la maladie.

En fait, quand on regarde les expérimentations avec SOD₁, si on ne fait exprimer que les mutations SOD₁ à l'intérieur des neurones, **il n'y a pas de maladie**, si on ne fait exprimer la mutation SOD₁ que dans les cellules qui entourent les neurones, qu'on appelle les « astrocytes », **il n'y a pas de S.L.A..**

Si on la fait s'exprimer dans les 2 à la fois, la S.L.A. se développe.

Donc le neurone moteur n'est pas le seul à jouer un rôle dans cette maladie.

Actuellement, un candidat assez important est « **la microglie** ».

La microglie, ce sont des cellules dérivées de nos globules blancs. Les « macrophages » en particulier, sont dans notre système nerveux à la fois pour digérer les cellules qui sont malades ou qui sont mortes mais également pour faciliter l'activation du système immunitaire à l'intérieur de notre système nerveux. Habituellement, il y a peu d'activation de la microglie.

Divers auteurs ont travaillé sur cet aspect ces derniers temps.

Mac Grawth à San Francisco a montré que l'activation microgliale (qui augmente le taux de certaines protéines qu'on appelle « les cytokines ») **est présente dans la S.L.A. puisque, par exemple, une des cytokines les plus typiques de l'activation de la microglie, le TNF-alpha, est multiplié par 100 dans les monocytes (globules blancs) de patients atteints de S.L.A..**

Mac Growth toujours a regardé certains globules blancs typiques de l'expression microgliale : **l'expression de CD4 et de CD89 est augmentée de façon notable dans la maladie, à tous les stades de la maladie.**

Appel à Houston a fait des co-cultures de motoneurons et de microglie. **Il a montré que la microglie issue de souris mutées SOD₁ est plus neurotoxique sur le motoneurone en culture que la microglie classique d'autres souris.**

Pioro à Cleveland s'est intéressé aux récepteurs de la « fractalkine » qui inhibent l'activation microgliale.

Il a supprimé dans la souris ce récepteur de la fractalkine, ce qui a amélioré la force de la souris.

Mais, à partir du moment où elle devient malade, la maladie est beaucoup plus rapidement évolutive.

La microglie pourrait donc peut-être rendre compte de la vitesse évolutive et c'est une voie sur laquelle on peut agir.

Enfin, on s'est aperçu que **le riluzole diminuait l'activation microgliale d'à peu près 50%**. C'est une des voies possibles d'activation du riluzole, et Dieu sait si, petit à petit, avec le temps, il y a de plus en plus de voies possibles.

Je voulais souligner les très importants travaux qui sont réalisés à **La Jolla à San Diego** par l'équipe de **Don Cleveland** qui auront peut-être des issues thérapeutiques très prochaines.

Don Cleveland utilise une construction génétique particulière chez la souris, grâce à laquelle il peut faire exprimer la mutation SOD₁ spécifiquement dans le motoneurone, dans les astrocytes, dans la microglie et il peut également dans ces cellules, bloquer l'expression de la mutation.

Il a pu montrer qu'en modulant l'expression du gène SOD₁ à l'intérieur des motoneurones, il ralentissait l'évolution de la maladie.

Mais en faisant la même chose avec les cellules microgliales et en modifiant l'expression de SOD₁ à l'intérieur des cellules microgliales, **il a rallongé la durée de l'évolution de la S.L.A. de la façon la plus forte qui ait été démontrée à l'heure actuelle.**

C'est une ressource thérapeutique indiscutable.

V - ESSAIS THÉRAPEUTIQUES CHEZ L'HOMME

Pour terminer, je voulais souligner quelques essais thérapeutiques en cours et finir à nouveau par Don Cleveland.

Actuellement, nous sommes en train d'expérimenter en France **la Copaxone** à forte dose, et le produit **ONO 2506** qui a déjà été expérimenté il y a quelques années. Le Pr Meininger coordonne ces essais pour la France.

Le ONO est une molécule qui est capable de diminuer l'activation microgliale et qui a été a priori capable de ralentir la maladie surtout chez des personnes qui étaient très précocément atteintes.

Un essai négatif, récemment, aux Etats-Unis, **la Minocycline** mais avec un essai qui est critiquable par certains aspects. Les Européens réfléchissent à la structuration d'un nouvel essai un peu différent, avec des doses plus faibles.

Des essais sont attendus avec des molécules, en particulier **l'Arimoclomol** qui est un modulateur de certains processus cellulaires (HSP) et qui semble intéressante.

Enfin, nous attend toujours **l'essai avec la molécule neurotrophique** du laboratoire Trophos (TRO) qui nous a été annoncée depuis 2006. L'essai ne s'est pas encore monté semble-t-il pour des raisons de stratégie financière d'entreprise.

Je voulais à nouveau souligner pour terminer le travail en cours de Don Cleveland.

Le groupe américain est en train de réaliser des essais de thérapie génique et cellulaire avec l'idée d'implanter chez les patients une pompe qui va être mise dans les ventricules ou au niveau lombaire par ponction. Il est en train d'étudier la possibilité d'injecter des **oligonucléotides anti-sens SOD₁**.

Ce sont des fragments moléculaires qui vont dans la cellule bloquer l'expression de la protéine.

Il réduit ainsi de 30% l'expression de la molécule SOD₁.

Il a montré en congrès, en 2005, que cela prolongeait la vie de la souris de manière significative.

Les études sur le singe devaient être terminées en 2006 et il devait, courant 2007, commencer les expérimentations humaines à San Diego et dans d'autres villes. C'est un réel espoir pour les patients.

Ainsi, les études sont nombreuses et je n'en ai sélectionné que quelques-unes.

Les processus qui peuvent mener à la S.L.A. sont actuellement extrêmement nombreux mais les mentalités sont en train d'évoluer. Ainsi, la cible pourrait dépasser le motoneurone.

Avec NOGO, on se pose la question du rôle du muscle.

Avec la microglie, on se pose la question du rôle des cellules de l'immunité dans la diffusion qui pourrait nous expliquer d'ailleurs pourquoi certains malades évoluent très vite et pourquoi d'autres vont très lentement. Certains activeraient leur microglie et iraient très vite, certains n'activeraient pas leur microglie et iraient très lentement