



**ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE
SUR LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE
ET AUTRES MALADIES DU MOTONEURONE**

**ASSEMBLEE GENERALE - 28 MAI 2005
Institut de Myologie, Auditorium Babinski - Hôpital de la Salpêtrière**

RAPPORT MORAL 2004 ET PROJETS 2005

(par Mme Michèle Fussellier, Présidente)

Merci à tous d'être là, c'est toujours un plaisir de voir que vous êtes nombreux à vous intéresser à l'Association que nous essayons de faire vivre le mieux possible.

A mes côtés, vous connaissez les neurologues Prs Vincent MEININGER, Jean POUGET, Philippe COURATIER qui savent très bien nous accompagner dans le savoir pour que nous puissions cheminer valablement aux côtés des malades.

Ils vous feront tout à l'heure un point actualisé sur la recherche et sur les dossiers objets de dotations. Je les remercie vivement de leur présence : connaissant un peu leur vie professionnelle, je peux témoigner de leur engagement dans une activité de recherche et de soins, omniprésente pour eux et représentant la majorité de leurs préoccupations dans un objectif de soins et de guérison.

A nos côtés également, les hommes de la finance grâce auxquels notre PME a des finances saines : Richard BORRY, ami fidèle que je remercie - indisponible aujourd'hui car il s'est cassé une côte en jouant avec son petit fils ! A l'ARS on se croit toujours très jeune ! -

Il remplit cette interface indispensable avec le cabinet comptable et c'est lui qui construit de manière très affinée le budget prévisionnel.

Gilles AUBERT que vous connaissez pour ses commentaires clairs et Jean-Michel THIERRY, notre expert comptable, grand professionnel qui sait avoir la patience d'expliquer à des esprits pas vraiment formatés pour cela - là, je parle de moi ! - les méandres du cheminement comptable !

QUE S'EST-IL PASSE EN 2004 ?

Je dirais que ça a été une année essentiellement d'organisation et de consolidation.

Vous avez tous remarqué les délais inhabituels d'arrivée dans vos boîtes des différentes publications. Une défection de la société de communication qui nous suivait en est la cause.

En un temps record, il a fallu refaire des appels d'offre, des maquettes, et j'en profite au passage pour remercier Yves TRONCHON pour le travail considérable qu'il a fourni pour rendre tolérable le retard enregistré et pour sa formidable disponibilité aux autres.

Nous avons maintenant plus de **6.500 adhérents, 17 Centres Experts S.L.A., des bénévoles de santé présents dans les Centres et des bénévoles de proximité** qu'il faut aider, qu'il faut soutenir dans une tâche étonnement difficile car elle nécessite un positionnement délicat vis à vis des soignants, toujours un peu sur la réserve. Ceci implique de bien faire comprendre la singularité de la démarche, sans technicité affichée, mais dans le souci de l'approche dans sa globalité du malade en tant qu'individu citoyen.

Ces exigences ont conduit à la recherche d'abord d'un formateur externe, dont je crois nous devons louer la finesse et la subtilité. Les séances de formation ont prouvé leur bienfait et ont eu des retombées heureuses pour tous, même vis à vis des plus réfractaires.

Si je devais qualifier 2004, je dirais qu'elle fut une année d'organisation donc, avec la mise en place de procédures diverses pour aller sur la trace d'un bénévolat professionnel, exemplaire, et reconnu par les instances de tutelle.

• PROCEDURES

Parmi ces procédures rappelons :

- * La mission bénévole conduisant à l'attribution d'une carte nominative de l'appartenance à l'Association parfois utile pour asseoir sa légitimité,

- * La description de la fonction bénévole avec ses deux facettes : bénévole en Centres et bénévole de proximité,

- * Les procédures de fonctionnement précises en Centres et au domicile,

- * La rédaction du Projet Associatif aujourd'hui finalisé. Il est indispensable pour les interlocuteurs externes que ceux-ci comprennent nos objectifs et notre finalité, objectifs qui sont vous le savez : aider patients et famille à vivre au mieux cette tranche de vie particulièrement signifiante et soutenir la recherche scientifique,

- * Comme chaque année, poursuite des appels à candidatures pour demandes de soutien dans la recherche. Les dossiers sont expertisés par deux rapporteurs externes avec avis complémentaire d'un rapporteur interne membre du Conseil Scientifique. Cette démarche est pilotée par le Pr MEININGER, Président de notre Conseil Scientifique, avec un objectif d'équité conduisant à une juste proposition de choix.

Par ailleurs, l'Association s'est déjà dotée d'un *Manuel d'Organisation* à actualiser et d'un Règlement Intérieur.

• REUNIONS

L'année est aussi, comme tous les ans, ponctuée par la préparation de 3 Conseils d'Administration, de 2 réunions des représentants d'Antennes Régionales à visée de formation, de 2 réunions avec le cabinet comptable pour préparer l'avenir à la lumière des résultats financiers, de l'Assemblée Générale pour vous informer au mieux de nos actions, de nos projets, des perspectives de recherches et mettre à plat, dans une transparence totale, l'utilisation de votre argent. Et je précise bien qu'il s'agit de l'argent des adhérents, l'argent des dons, l'argent des legs qui se font rares, il ne s'agit absolument pas de l'argent du contribuable.

• OUTILS DE COMMUNICATION

Nos outils de communication s'affinent (papier à en tête, logo, couleur, maquette de présentation, repris depuis la défection de la société de communication qui nous assistait).

Nous avons repris le site internet de l'A.R.S. avec les difficultés de changement d'interlocuteur auxquelles j'ai fait allusion tout à l'heure.

Un gros travail également dans la rédaction des Lettres trimestrielles et Bulletin annuel.

A ce propos, le prochain Bulletin devrait sortir en fin d'année où seront repris les temps forts de la **Réunion de Coordination des Centres Experts S.L.A.** prévue les 7 et 8 septembre à Lyon.

J'insiste sur le fait qu'il s'agit d'une réunion très importante conduisant à une synthèse faite par le Pr MEININGER de la méthodologie de prise en charge d'un malade S.L.A. où qu'il se trouve en France, résumant l'essentiel à appliquer.

Ce rapport intègrera le très important travail réalisé par les responsables de Centres depuis l'attribution des crédits et devrait servir de base à la **Conférence de Consensus** souhaitée par les neurologues libéraux. Cette conférence de consensus aura lieu fin novembre de cette année.

- **EQUIPES BENEVOLES**

Nos bénévoles sont actifs : pour mener à bien leurs actions, ils ont besoin de documents, de renseignements, d'aides diverses, activité que Florence BOUVIER assume avec compétence et énergie. Et je voudrais aussi remercier tout particulièrement les bénévoles d'Ile de France qui ne comptent pas leur temps pour que rien ne soit en retard en l'absence actuelle de FLORENCE BOUVIER.

Parmi de nombreuses autres, je voudrais citer en particulier l'action qui a été menée, sous la houlette de Michel FRADIN du Conseil d'Administration, en lien avec certains magasins Champion en Ile de France avec lesquels nous avons conduit une manifestation qui a été très positive.

Nous espérons bien que, l'année prochaine, cette opération pourra être reconduite et élargie à un plus grand nombre de magasins.

Vous connaissez les acteurs de l'Association au niveau national, les membres du Conseil d'Administration avec son bureau où Michel BOYER est Vice-Président en même temps que bénévole au Centre S.L.A. de Tours puisqu'il est maintenant devenu Berrichon !, Vice-Président médecin : le Pr POUGET, Trésoriers et Secrétaire du Conseil d'Administration : Gilles Aubert et Richard Borry, Président du Conseil Scientifique : le Pr MEININGER.

Au niveau des Antennes locales, chacune dispose d'un responsable qui anime, organise, selon les besoins, les démarches locales nécessaires ou établit les courriers utiles pour tel ou tel cas.

Chaque Antenne dispose, ai-je dit, d'un responsable ? Malheureusement, j'exagère : nous aimerions bien que ce soit le cas partout ! Denis TREPPOZ, infatigable coordinateur des Antennes, généreux et rassurant, est toujours sur la brèche, à la disposition des représentants d'Antennes pour les aider, les assister dans des moments un peu difficiles pour désamorcer des conflits, pour repréciser nos objectifs, nationaux entre autres. Il passe aussi beaucoup de temps à recruter. C'est une de ses grosses préoccupations, c'est notre préoccupation pour pouvoir développer notre action. L'Association n'est pas le bain (mais je perçois quelques sourires en coin de certains !), c'est un formidable enrichissement vous mettant à l'abri d'Alzheimer, vous maintenant dans l'actualité, donnant un réel sens à une vie que l'absence d'actions ne peut satisfaire.

Si vous avez des relations qui seraient intéressées partout en France, vendez leur ce formidable projet !

- **MATERIELS**

En charge de la gestion des matériels, Michèle FORT-NEYRET en suit rigoureusement leur cheminement ainsi que leur bonne utilisation par le patient. Il n'est pas question de ne pas récupérer un matériel inutilisé. Ingénieuse et bricoleuse elle répare également beaucoup de choses. Et elle est parfois un peu surprise du peu de soin qui est apporté à des matériels chers.

Elle est en lien permanent avec les différents dépôts en France, Paris en particulier, gros dépôt que Philippe RAYON gère avec conscience et intégration parfaite que toute demande d'un malade est une urgence.

Dans cette année laborieuse, je voudrais vous faire part tout de même d'une de mes grandes satisfactions. C'est que l'A.R.S. forme maintenant une équipe soudée où chacun respecte l'autre dans ses actions et ses difficultés et où on ne se gave pas du terme de « responsable » sans en assumer les exigences, où le pivot de l'action est le malade dans une perspective de totale équité. Le professionnalisme du bénévole est à ce prix !

Et beaucoup d'associations nous questionnent et souhaitent mettre en place une organisation similaire.

LES PROJETS 2005 :

Alors maintenant 2005 :

- c'est d'abord la **Coordination des Centres**, j'en ai déjà parlé mais je voudrais insister sur l'importance de la démarche à l'origine de laquelle se trouve Vincent MEININGER et qui a poursuivi cet important travail par son texte de synthèse qui sera discuté à Lyon les 7 et 8 septembre 2005, finalisant ainsi une première tranche de travaux.

- François COTTIN, membre du Conseil d'Administration, nous informe toujours de la façon dont il a réglé un certain nombre de problèmes. Grâce à lui en effet, nous avons été en contact avec certaines **compagnies d'assurances** tout à fait favorables à soutenir des achats pour un patient. Ne vous privez donc pas de nous faire connaître votre assureur afin que, le cas échéant, nous puissions lui faire un courrier de demande de soutien de leur adhérent. Toutes les compagnies d'assurances ont une réserve de fonds pour ce genre d'actions.

- Les Centres S.L.A., aujourd'hui bien en place avec leurs neurologues investis, bénéficiaient de la complémentarité jusqu'alors d'une action sociale relativement efficace dans les réponses aux demandes administratives. Malheureusement, il faut bien le reconnaître, la situation s'est aujourd'hui dégradée ! Les Cotorep dans leur inorganisation, pour certaines, ne répondent plus à l'urgence et annoncent sans sourciller une réponse dans 8 à 10 mois !

Les dossiers sont à la signature mais vacances, RTT, mercredi des mères de famille font que les absents ne peuvent signer, examiner, statuer... **Que de courriers il nous faut faire pour débloquer une situation et je dois à la vérité de dire que la ténacité a raison du problème, ce qui est réconfortant mais peu admissible !**

- **NOTION DE TUTORAT SOCIAL**

Si par la présence des Centres S.L.A., le lien médical s'est amélioré, le problème social demeure à l'ordre du jour et le découragement des familles, devant l'ampleur de la tâche, est impressionnant. Il nous a donc semblé utile de mettre en place, ce que j'appelle pour l'instant et de façon provisoire, un « **Tutorat Social** » au sein de l'A.R.S.. C'est ce que nous avons proposé au Ministère de la Santé, la semaine dernière. Cette proposition a plu au représentant du Ministre. Avec le soutien des deux ministères « santé » et « handicap », une construction de ce type va être élaborée.

Mais de quoi s'agit-il ?

Le malade rencontre l'Assistante Sociale du Centre qui avec sa compétence et sa pratique met en place tous les dossiers de demande, une information est faite au service de l'ARS en charge de cette partie, lequel suit les dossiers en cours. Le malade n'a plus qu'un interlocuteur : le tuteur

Bien sûr, plusieurs problèmes se posent :

Il faut bien comprendre la méthodologie ne pénalisant pas les Assistantes Sociales puisque le tuteur, comme son nom l'indique, s'inscrit en soutien et en complémentarité.

Mais il faut disposer de bénévoles tenaces, il faut disposer aussi d'outils informatiques performants avec des logiciels adaptés, ce qui est peut-être moins difficile à réaliser que le recrutement de bénévoles tenaces !

- **20^{ÈME} ANNIVERSAIRE DE L'A.R.S.**

Si, comme nous le pensons un soutien nous est acquis, cette proposition sera lancée officiellement avec les représentants du Ministère de la Santé, dans le cadre du 20^{ème} anniversaire de l'Association.

Le 20^{ème} anniversaire pourrait se dérouler de la façon suivante :

- **rédaction d'un « Livre Gris »** (on ne peut pas encore parler de Livre Blanc car, notamment au plan social, nous n'avons pas encore gagné la partie) qui reprendrait les acquis par rapport au Livre Noir édité en 2001, avec les résultats de la coordination.
- **lancement de la « Plate-forme tutorale »** avec ses conséquences bénéfiques pour les malades, avec ce lien fort avec le Ministère.

La date : elle n'est pas fixée et dépend du Ministre, peut être début 2006.

Le lieu : Paris avec correspondance dans les 17 villes où se trouve un Centre S.L.A. et avec une manifestation à organiser dans ces villes pour soutenir et faire connaître partout ce 20^{ème} anniversaire. Vous comprendrez qu'il s'agit là encore de pré-requis mais que les choses ne sont pas encore complètement définies.

- **O.N.U. ET ACADEMIE DE MEDECINE**

- En 2004 nous avons été approché par l'O.N.U. pour faire connaître notre activité et notre conception des choses. Croyez-moi, il s'agissait de remplir des dossiers longs et particulièrement complexes. Nous avons appris le 26 mai dernier, que notre dossier était retenu par le Comité des ONG. Nous allons passer maintenant en Commission Economique.

- Nous avons aussi déposé un dossier auprès de l'Académie de Médecine. Les retours que nous en avons semblent favorables et, si cela se concrétise, cette distinction devrait nous être remise fin 2005.

Voilà donc les projets marquants de 2005, je vous remercie.

RAPPORT FINANCIER ANNEE 2004, PREVISIONS 2005

(par M. Jean-Michel THIERRY, expert comptable, Cabinet Comptable FIDUS
et M. Gilles AUBERT, trésorier de l'A.R.S.)

En préliminaire, je tiens à dire que les finances de votre Association sont saines et que les dirigeants de votre Association gèrent, selon l'expression consacrée, en « bons pères de famille » et que votre argent n'est pas gaspillé en des dépenses inutiles.

Je vais vous présenter les comptes de l'exercice 2004 et M. Gilles AUBERT, votre trésorier, vous présentera le budget prévisionnel 2005.

A - COMPTE DE RESULTAT 2004 (par M. Jean-Michel THIERRY, expert comptable)

En résumé, on peut dire que les produits d'exploitation, c'est-à-dire les produits qui servent à faire fonctionner l'Association (en milliers d'euros, c'est plus facile) s'élèvent à 548.000 €, les charges s'élèvent à 568.000 €. On a donc un volume de charges légèrement supérieur au montant des produits d'exploitation.

En autres ressources, nous avons également des produits financiers qui émanent des placements de trésorerie, pour 6000 €.

Nous avons 32.000 €uros de résultat exceptionnel : il s'agit essentiellement de charges qui avaient été provisionnées lors d'exercices antérieurs et qui n'ont pas fait l'objet d'appel, on avait donc surestimé le montant des charges sur les exercices antérieurs et donc, cette année, on les a remises au résultat.

Nous arrivons à un résultat net de 24.000 €uros.

Nous allons rentrer dans le détail de la constitution de ce résultat d'exploitation.

Produits 2004 :

Ce qui est important de constater, c'est une baisse de 25 % des produits d'exploitation de l'Association. (soit une diminution de 194.000 €uros ce qui représente tout de même une belle somme).

Ce qui veut dire qu'il est très difficile de dire à l'avance quelles seront les ressources de l'Association d'une année sur l'autre surtout que l'an dernier l'Association a eu la chance de bénéficier d'un legs important de 200.000 €uros, ressource exceptionnelle que l'Association a eu la sagesse de mettre en réserve pour que les années de ressources qui soient beaucoup plus faibles, on ait tout de même des réserves suffisantes pour que l'Association puisse continuer de fonctionner bien que ses ressources aient diminué.

C'est une sagesse de ne pas voir à court terme, mais de voir à moyen, voire à long terme et d'avoir au moins une voire deux années (car une année c'est très court pour trouver de nouvelles ressources) de réserves pour pouvoir faire fonctionner l'Association même si les ressources venaient à diminuer.

Il pourrait également se présenter un besoin exceptionnel au niveau de la recherche, une voie nouvelle qui s'ouvrirait à laquelle nous pourrions consacrer des ressources pour exploiter cette voie nouvelle.

Subventions :

Les subventions sont toujours trop faibles mais ce n'est pas du fait que l'Association est en bonne santé financière. En effet, contrairement aux idées reçues, les pouvoirs publics ne subventionnent

pas les Associations en déficit afin de le combler, mais seulement lorsqu'ils veulent reconnaître une Association en fonction de critères qui sont parfois un peu éloignés des buts recherchés par l'Association.

Charges 2004 :

Parmi les postes de dépenses en augmentation par rapport à 2003, on a un poste qui a augmenté fortement puisqu'il a doublé, c'est le poste **Bulletin et Lettres**.

Cette augmentation est essentiellement liée à l'impression de dossiers de malades, dossiers qui sont très précieux et très utiles.

On aurait pu différer un certain volume de ces charges sur un autre exercice mais, par sagesse, on a préféré les prendre en compte à 100 % sur l'exercice 2004.

Un poste qui a beaucoup augmenté également, c'est celui des frais d'**Antennes Régionales**.

Les frais d'Antennes Régionales s'élèvent à 29.300 €uros en 2004 alors que l'exercice précédent, ils étaient à 7.100 €uros.

Il s'agit en fait d'une augmentation un peu technique car on a voulu regrouper certaines dépenses dans ce compte pour que ce soit plus lisible.

Par exemple des dépenses de **Missions et réceptions** ont été transférées sur cette ligne.

Rassurez-vous, il ne s'agit pas de réceptions ostentatoires mais surtout des missions, c'est-à-dire des frais de déplacement et de restaurant lorsqu'il y a des visites dans les différentes Antennes sur toute la France.

Ainsi, le poste Missions et réception a diminué mais la diminution se retrouve en partie dans les frais d'Antennes.

Il y a un poste en augmentation importante qui me concerne, il ne faut pas que je le cache, celui des **Honoraires comptables**. Cela résulte de la volonté d'avoir une grande transparence dans les chiffres et de doter l'Association d'un système de comptabilité analytique qui nous permet de suivre de manière très pointue toutes les dépenses de l'Association. Et bien entendu, je suis obligé de faire intervenir du personnel et cela implique un coût supplémentaire.

Ensuite on a l'**affranchissement** et les **frais de téléphone** qui résultent d'une relation la plus proche possible avec tous les adhérents, avec les malades, et constituent de ce fait un des services essentiels de l'Association.

Salaires : en augmentation de 18 %. En effet, un permanent salarié, à temps partiel antérieurement, est maintenant passé à temps complet. On a automatiquement un effet d'augmentation qui n'est pas le résultat d'une politique salariale démesurée mais le reflet d'une politique raisonnable qui rémunère à sa juste valeur le travail de chacun sans pour autant être une rémunération ostentatoire.

Ensuite, les **charges sociales** augmentent mécaniquement.

Le poste des **dotations aux amortissements** augmente également. Cette augmentation résulte de l'augmentation du parc des immobilisations. Nous verrons dans le bilan en quoi consiste ces immobilisations. Les dotations aux amortissements constatent la vétusté des immobilisations au fil du temps.

Le poste des **frais de recherche** est un poste que nous souhaiterions voir en augmentation constante chaque année même si, hélas, ce n'est pas forcément en ouvrant, au niveau de l'A.R.S., les robinets financiers en grand que la recherche trouvera facilement.

Mais Mme Fussellier et le Pr Meininger auront l'occasion de revenir sur ce point.

Au niveau des **produits financiers**, nous avons le résultat de cession des valeurs mobilières de placement. Il s'agit de placements de trésorerie à court terme qui sont sans risque. Il ne s'agit pas là du résultat des placements de l'exercice mais le résultat sur les cessions de l'exercice.

Il faut savoir que les placements qui sont réalisés sont des placements qui ne mettent pas en péril les finances de l'Association bien au contraire puisque les plus-values latentes sur ces placements représentent une somme de l'ordre de 50.000 €uros, ce qui n'est pas négligeable.

Comme je l'ai dit tout à l'heure, les **produits d'exploitation sur les exercices antérieurs** résultent de suppressions de charges qui avaient été constatées sur les exercices antérieurs et qui n'ont pas été appelées.

On termine par un **excédent de l'exercice de 24.000 €uros** qui paraît bien faible par rapport aux 271.000 €uros de l'année précédente mais ces 271.000 €uros étaient constitués essentiellement par plusieurs legs dont l'Association a bénéficié en 2003 et, cette année, les legs ont été beaucoup plus réduits, à 9.000 €uros, je crois.

B - BILANS ACTIF ET PASSIF 2004 (par M. Jean-Michel THIERRY, expert comptable)

On va regarder le bilan, c'est-à-dire le patrimoine, ce que possède votre Association, c'est ce que l'Association doit attendre en paiement de ses créances et en règlement de ses dettes.

On va commencer par la partie Actif qui est la partie de ce que l'Association possède :

Actif 2004 :

Au niveau des **immobilisations corporelles**, on a principalement une ligne constituée par le bâtiment siège de l'Association qui avait été acheté et constitue la majeure partie du patrimoine de l'Association soit 236.000 €uros.

On a ensuite les matériels destinés aux personnes handicapées avec une partie subventionnée et une partie non subventionnée.

Chaque année, nous faisons de nouvelles acquisitions pour essayer d'apporter le maximum de bien être aux malades.

Les autres immobilisations corporelles sont constituées par les agencements du siège de l'Association et les équipements informatiques et mobiliers de bureaux.

Au niveau des **créances**, elles sont constituées des dons et cotisations des adhérents, au titre de l'exercice 2004, mais qui ont été crédités au début de l'année 2005.

Au niveau des **valeurs mobilières de placement**, on a 446.000 Euros de placement en Sicav de trésorerie.

Enfin, on a la trésorerie de 471.000 €uros .

Passif 2004 :

La partie haute du passif est constituée par les Capitaux propres.

Il s'agit pour simplifier des ressources de l'Association pour faire face à l'avenir : **fonds de dotation, fonds associatif disponibles et legs.**

Ainsi, si un jour il y a besoin de faire des plans sur plusieurs années ou si, ce que je n'espère pas, il devenait nécessaire de couvrir des insuffisances de produits, on pourra les couvrir grâce à ces ressources ; dans le respect bien sûr, pour les legs, des volontés des personnes ayant fait ces legs.

Ensuite, on a le poste des **subventions d'investissement**, subventions reçues pour couvrir des biens d'équipement, comme je l'ai dit plus haut, ces chiffres se réduisent au fur et à mesure de l'amortissement des biens qui ont été acquis grâce à ces subventions.

Au niveau des dettes, on a les dettes fournisseurs qui sont les dettes engagées au titre de l'exercice 2004 mais qui ont été payées au début 2005 et qui se montent à 25.000 €uros.

On a les dettes fiscales et sociales qui correspondent aux charges sociales de 2004 qui ont été payées lorsqu'elles ont été appelées, vers le 15 janvier 2005.

Et, ensuite, dans les autres dettes, il reste, pour 17.000 Euros, les frais de recherche provisionnés en 2004, qui n'ont pas encore été consommés au 31 décembre 2004.

C - BUDGET PREVISIONNEL 2005 (par M. AUBERT, Trésorier)

Je voudrais d'abord rappeler que les crédits de recherche sont passés entre 2000 et 2004 de 55.000 Euros à 192.000 Euros. Il y a eu une augmentation de 100 % en 2003 par rapport à 2002 et cette dotation de recherche représente aujourd'hui 30 à 32 % de notre budget de fonctionnement.

Produits 2005 :

Les produits sont assez simples puisqu'on a reporté en cotisations 90.000 €uros pour 2005, ce qui est voisin du réalisé 2004. En dons, nous avons inscrit 290.000 €uros alors que nous avons réalisé 300.000 €uros en 2004. Pour les legs, nous avons inscrit seulement 10.000 €uros, compte tenu des incertitudes liés à ce genre de ressources.

Manifestations, nous avons inscrit 100.000 €uros comptant sur le dynamisme notamment des Antennes et des Associations locales sur le terrain puisque c'est grâce à elles que sont montées ces manifestations.

En termes de subventions, nous avons inscrit 100.000 €uros, souhaitant solliciter activement les organismes susceptibles de nous soutenir.

Enfin, nous prévoyons donc une somme de 92.400 €uros pour équilibrer ce compte produits du budget prévisionnel 2005.

BUDGET PREVISIONNEL 2005		BUDGET PREVISIONNEL 2005	
PRODUITS		DEPENSES	
COTISATIONS	90 000	ELECTRICITE/ GAZ	3 000
DONS	290 000	FOURNITURE ENTRETIEN PETIT MATERIEL	2 000
LEGS	10 000	FOURNITURE MATERIEL HANDICAPE	2 000
MANIFESTATIONS	100 000	SECRETARIAT ADMINISTRATIF	10 000
SUBVENTIONS	100 000	BULLETINS ET LETTRES	25 000
PRODUITS FINANCIERS	8 000	ACHAT MATERIEL INFORMATIQUE	2 000
QUOTE-PART /SUBV INVESTISS	8 000	ASSISTANCE INFORMATIQUE	3 500
FONDS DEDIES	92 400	LOCATIONS SALLES ET STANDS	1 000
		LOCATION MATERIELS DIVERS	1 000
		CHARGES COPROPRIETE (dont travaux parties communes)	13 000
		LOCATION MATERIEL DE BUREAU	7 500
		ENTRETIEN REPARATION MATERIEL DE BUREAU	1 500
		ENTRETIEN MATERIELS HANDICAPE	6 000
		ASSURANCES	1 400
		DOCUMENTATION + LIT TOUT	500
		ASSISTANTE SOCIALE	9 000
		FORMATION BENEVOLES	50 000
		HONORAIRES COMMUNICATION ATTACHEE DE PRESSE	15 000
		HONORAIRES CABINET COMPTABLE	22 000
		HONORAIRES PSY ANTENNES	1 500
		FRAIS DE TRANSPORT DE MATERIEL	1 000
		FRAIS ANTENNES REGIONALES KMS/PARKING	30 000
		LOGISTIQUE DEPLACEMENT CA - AG - REUNIONS ANTENNES	35 000
		COLLOQUES ET SEMINAIRES	6 000
		AFFRANCHISSEMENTS	27 000
		ROUTAGE ENVOIS EN NOMBRE	18 000
		TELEPHONE	20 000
		DIVERS - SERVICES BANCAIRES - ALLIANCE ...	4 000
		COTISATIONS DIVERSES	1 800
		COORDINATION DES ANTENNES	12 000
		DEPLACEMENTS MISSIONS RECEPTIONS	4 500
		IMPOTS ET TAXES	1 800
		SALAIRES	66 000
		CHARGES SOCIALES	28 000
		AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS	36 000
		FRAIS DE RECHERCHE	200 000
		20EME ANNIVERSAIRE	30 000
		CHARGES DIVERSES	400
TOTAL	698 400		698 400

Dépenses 2005:

Vous avez le détail dans le budget prévisionnel qui vous a été transmis, je vais reprendre seulement les principaux postes.

Bulletins et Lettres : suite aux dépenses exceptionnelles de 2004 dont nous avons parlé (livret d'accueil, dossier patient ...) nous revenons à un niveau de dépenses plus conforme aux années antérieures de 25.000 €uros, cela reste néanmoins un poste de dépenses important.

Formation des bénévoles : cette formation a été initiée en 2004, nous allons poursuivre en 2005 et prévoyons 50.000 €uros pour mieux armer les bénévoles de l'Association,

20^{ème} anniversaire : nous avons prévu 30 000 Euros, mais, comme vous l'a dit Mme Fussellier, le projet reste à affiner pour la fin 2005 ou le début 2006,

. et, pour les **frais de recherche**, nous avons inscrit 200.000 €uros dans le budget prévisionnel, qui pourront d'ailleurs passer à 220.000 €uros en fonction des décisions du Conseil Scientifique et du Conseil d'Administration, soit environ **30 % du budget** en financements directs.

En outre, si on regarde les graphiques qui vous ont été également transmis, représentant la répartition du budget réalisé 2004, n'oublions pas que, en plus des financements directs de la recherche pour 31 %, on a également la part « **prise en charge des malades** » pour 17 % et **l'information et la sensibilisation à la S.L.A. représente 19 % du budget, qui ont des effets induits importants, ont des retombés et participent largement aux objectifs de l'Association.**

Voilà, les propos que je voulais vous tenir sur le budget prévisionnel 2005.

VOTES

Principe du vote à main levée pour le vote des rapports moral et financier, adopté à l'unanimité (713 votes exprimés en tenant compte des pouvoirs).

Après vote à main levée,

- *le rapport moral est adopté par l'Assemblée Générale à l'unanimité des présents et représentés (713 votes exprimés en tenant compte des pouvoirs).*

- *le rapport financier - compte de résultat 2004, bilans 2004 et budget prévisionnel 2005 - est également adopté (713 votes exprimés : 712 votes pour, 1 vote contre).*

Ensuite, l'Assemblée Générale (713 votes exprimés : 711 votes pour, 1 vote contre, 1 abstention) décide d'affecter l'excédent de l'exercice 2004 de 24.036 €uros, augmenté du solde de la réserve de fonctionnement constaté au 31 décembre 2004 de 30.000 €uros, et les fonds associatifs disponibles de 255.075 €uros, soit, ensemble, 309.111 €uros, de la manière suivante :

- *5.347€uros qui correspondent aux legs reçus durant l'exercice au poste legs à affecter*

- *30.000 €uros à la réserve de fonctionnement*

- *et le solde de 273.763 €uros aux fonds associatifs disponibles.*

ELECTIONS AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Les membres du conseil d'administration en fin de mandat de 3 ans sont Mmes Michèle Fussellier, Nicole Jacquier ; MM Gilles Aubert, François Cottin et Philippe Rayon.

A part Mme Nicole Jacquier qui, après 3 mandats successifs, a préféré se retirer, tous les autres membres renouvelables du conseil d'administration se représentent.

Aucun autre candidat ne s'étant signalé, ce sont donc 4 postes d'administrateurs qui sont proposés à l'élection.

Après vote à bulletin secret (697 votes exprimés en tenant compte des pouvoirs), sont élus : M. Aubert : 697 voix ; M. Cottin : 697 voix ; Mme Fussellier : 694 voix, M. Rayon : 697 voix.

Le nouveau C.A. élira en son sein le nouveau bureau, lors de sa prochaine réunion, le 17 juin prochain.

DOTATIONS SCIENTIFIQUES DE L'A.R.S.

(par le Pr Jean POUGET)

Introduction

1 - Etude des facteurs de risques impliqués dans la S.L.A. menée au sein d'une population homogène (Québec) et plus diverse (France)

(Dr. Lucette LACOMBLEZ - Paris)

2 - Suivi évolutif de la S.L.A.

(Dr. LAGRANGE-GUYON - Grenoble)

3 - Etude des fonctions mitochondriales et du stress oxydatif de patients atteint de S.L.A.

(Dr. Corinne BOUTELOUP - Clermont-Ferrand)

4 - Etude de la fonction mitochondriale et du métabolisme énergétique dans le muscle squelettique dans la S.L.A. - Identification et validation d'un biomarqueur diagnostique et pronostique de la S.L.A.

(Dr. Andoni ECHANIZ-LAGUNA - Strasbourg)

5 - Implication potentielle du muscle squelettique dans l'établissement précoce du phénotype de la S.L.A.

(Drs Gillian S. BUTLER-BROWNE et Vincent MOULY - Paris)

6 - Altération de la réponse à l'hypoxie du VEGF dans la S.L.A. - Etudes cliniques et biologiques (LCR) - Etudes fondamentales en cultures cellulaires

(Dr. David DEVOS - Lille)

7 - Etude de la protéine ALS2 - Recherche du ou des autres gènes impliqués dans le phénotype IAHS - Rôle du gène ALS2 dans le phénotype ALS1 - Rôle du gène ALS2 dans les pathologies dégénératives des voies cortico spinales motrices

(Pr. Odile BOESPFLUG-TANGUY - Clermont-Ferrand)

Conclusion

DOTATIONS SCIENTIFIQUES DE L'A.R.S.

(par le Pr Jean POUGET

Centre S.L.A. de Marseille, Vice-Président de l'A.R.S.)

Introduction

Procédure de sélection des projets par le Conseil Scientifique de l'A.R.S.

On a demandé aux candidats de déposer un projet complet, en langue française et en langue anglaise et, comme l'an dernier, afin de garantir la meilleure objectivité, ces projets ont été systématiquement soumis à deux experts extérieurs, soit extérieurs à notre pays, européens ou nord-américains, soit pour d'autres experts français, extérieurs au Groupe de Recherche Français sur les Maladies du Motoneurone.

Ensuite, un rapporteur était désigné pour chacun de ces dossiers au sein du Conseil Scientifique de l'A.R.S., il prenait connaissance du dossier, prenait connaissance des expertises et lui-même apportait une cotation à ce dossier et la cotation finale a été la moyenne des trois cotations : celles des deux experts et du rapporteur.

Ainsi, ces dossiers ont été discutés et classés dans une séance du Conseil Scientifique qui s'est tenue il y a un petit peu moins d'un mois.

C'est donc la proposition que va faire le Conseil Scientifique au Conseil d'Administration que je vais vous présenter.

13 dossiers ont été adressés et 7 de ces dossiers ont été retenus et ce sont ces 7 dossiers que je vais essayer de vous présenter regroupés par thématique générale.

1 - Etude des facteurs de risques impliqués dans la S.L.A. menée au sein d'une population homogène (Québec) et plus diverse (France)

(Dr. Lucette LACOMBLEZ - Paris)

Il s'agit d'une étude épidémiologique franco-québécoise qui va étudier de multiples facteurs puisque, vous le savez, la cause première de la sclérose latérale amyotrophique n'est pas connue. On connaît des mécanismes intermédiaires qui se mettent en place au niveau des cellules nerveuses mais la cause première n'est pas connue.

Le but de cette recherche est d'essayer de faire la part entre ce qui pourrait être des facteurs de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux.

En effet, comme pour d'autres maladies, on peut penser qu'il existe, sur le plan génétique, une notion de « terrain favorisant ». On sait déjà qu'il existe également des formes familiales, donc des formes transmissibles, mais pour les formes sporadiques il pourrait exister également des gènes de susceptibilité.

Il peut exister aussi des facteurs environnementaux que sont l'exposition éventuelle à des toxiques (de type pesticides, solvants, métaux), des facteurs de risques professionnels, des facteurs liés au lieu de résidence, aux habitudes alimentaires : alcool, café, tabac, consommation de vitamines, des facteurs de risques qui ont été recherchés et mentionnés dans d'autres études comme les traumatismes en particulier cervicaux, cérébraux, électrocutions, antécédents de poliomyélite antérieure aiguë, traitements par oestrogènes éventuellement.

Ainsi, il va y avoir une comparaison entre 600 patients S.L.A. et 600 témoins, avec un modèle d'étude cas-témoins. 200 patients vont provenir de Centres Canadiens de Montréal et du Québec, 400 de France, le Centre S.L.A. parisien et le Centre S.L.A. montpelliérain.

Pourquoi cette comparaison entre population homogène et plus diverse ?

Et bien parce que la population québécoise est descendante, vous le savez, de l'émigration française au Québec, avec un certain maintien de cette population d'origine géographique commune (le plus souvent de certaines régions de France), alors que, sur le plan génétique, on peut penser que la population française a subi des mélanges un peu plus importants que la communauté québécoise. Donc, dans l'étude génétique des facteurs de susceptibilité, il était important d'avoir cette approche.

La demande financière pour cette étude est de 27 000 €uros.

2 - Suivi évolutif de la S.L.A.

(Dr. LAGRANGE-GUYON - Grenoble)

Ce deuxième projet concerne l'utilisation de l'électromyographie de surface pour le suivi évolutif de la S.L.A.. Ce que vous connaissez peut-être de l'électromyographie habituelle, c'est un examen un peu douloureux parce qu'on va utiliser une aiguille électrode et on s'en sert essentiellement, au début, à visée diagnostique.

Là, l'objectif est tout autre : on va utiliser des électrodes que l'on met sur la peau, au-dessus du muscle, donc ce ne sont pas les aiguilles habituelles. On va enregistrer l'activité musculaire et essayer d'utiliser la mesure d'activité musculaire obtenue sous contraction volontaire du sujet comme paramètre de suivi évolutif.

Ainsi, on va essayer de voir si cela pourrait être une méthode qui permettrait de suivre l'évolution d'un patient S.L.A., l'évolution de sa maladie, mais éventuellement aussi son évolution sous l'effet d'un traitement.

Donc, ce paramètre nouveau, qui n'est pas actuellement validé comme paramètre évolutif, va être corrélé à des paramètres plus habituels comme la mesure de la force musculaire, par testing musculaire manuel et par dynamométrie. Il va être corrélé également à des échelles fonctionnelles globales comme l'échelle fonctionnelle la plus utilisée actuellement qui est l'ALSFRS, et également à des échelles de qualité de vie.

Les demandeurs se proposent de suivre ainsi, sur 24 mois de leur évolution, à intervalles réguliers, 20 patients S.L.A..

Le financement demandé est de 20.000 euros.

3 - Etude des fonctions mitochondriales et du stress oxydatif de patients atteint de S.L.A.

(Dr. Corinne BOUTELOUP - Clermont-Ferrand)

Troisième demande proposée par le Conseil Scientifique est celle du Dr Corinne BOUTELOUP qui travaille au Centre S.L.A. de Clermont-Ferrand. Il s'agit d'une étude conjointe entre le Centre de Clermont-Ferrand et le Centre de Limoges.

Vous savez que ces deux Centres sont spécialisés dans un grand nombre de travaux qui concernent la nutrition et le métabolisme énergétique dans la sclérose latérale amyotrophique. Donc, c'est un petit peu la poursuite de ces travaux mais avec des approches nouvelles puisqu'on sait qu'il existe un amaigrissement fréquent dans la S.L.A., on sait que c'est un facteur de mauvais pronostic.

La cause la plus évidente est l'insuffisance d'alimentation liée au problème de la déglutition mais il semble que ce ne soit pas le facteur unique car il y a, dans la moitié des cas, des patients S.L.A. qui ont ce que l'on appelle un « hyper métabolisme ».

De manière un peu simpliste, il s'agirait d'un moteur qui est mal réglé avec une consommation excessive de carburant au niveau des cellules. Et la cause de cet hyper métabolisme est mal connue : **est-ce qu'il y a un dysfonctionnement de la mitochondrie qui est le petit organe dans la cellule qui permet de brûler et de servir de moteur pour la fourniture de l'énergie de la cellule ou est-ce qu'il s'agit du stress oxydant ? C'est la question que posent les demandeurs.**

Il vont étudier ainsi 20 patients S.L.A. hypermétaboliques, 20 patients S.L.A. normaux-métaboliques (c'est-à-dire qui semblent avoir un métabolisme dans les normes), et puis 20 sujets sains volontaires avec une étude de la dépense énergétique, de la composition corporelle, du fonctionnement mitochondrial, et du statut concernant le stress oxydant. Ces études vont être réalisées sur des cellules sanguines mais également, dans la moitié des sujets des trois groupes, au niveau de biopsies musculaires.

Le financement demandé est de 40.000 Euros.

4 - Etude de la fonction mitochondriale et du métabolisme énergétique dans le muscle squelettique dans la S.L.A. - Identification et validation d'un biomarqueur diagnostique et pronostique de la S.L.A.

(Dr. Andoni ECHANIZ-LAGUNA - Strasbourg)

Le quatrième projet qui est relié au précédent, vous allez le voir, est celui du Dr ECHANIZ-LAGUNA qui est praticien hospitalier au Centre S.L.A. de Strasbourg.

Il se propose d'étudier la fonction mitochondriale, à nouveau, et la fonction énergétique dans le muscle squelettique du patient S.L.A. avec un objectif qui peut être proche du précédent projet mais avec des techniques différentes. Et il se propose d'étudier cela à différents stades de l'évolution du patient S.L.A..

Deuxième objectif qui a déjà été abordé dans l'unité de recherche où il va faire ses travaux qui est l'Unité INSERM dirigée par le Jean-Philippe Loeffler, **c'est l'identification et la validation d'un marqueur biologique qui pourrait avoir un intérêt diagnostique et pronostic de la S.L.A.. C'est la constatation de l'expression anormale d'un gène au niveau du muscle dans la S.L.A., celle de l'isoforme A du gène Nogo.**

Le projet est donc de valider les résultats initiaux sur une plus grande série de patients à des stades différents de l'évolution la maladie.

Il s'agit en fait d'une bourse d'étude puisque le Dr ECHANIZ-LAGUNA va se mettre en disponibilité de ses fonctions hospitalières pendant un an pour réaliser ses recherches dans l'unité INSERM. Il ne sera donc plus payé pendant cette période et il **demande une bourse de 25.000 €uros correspondant à une année pour réaliser ce travail.**

5 - Implication potentielle du muscle squelettique dans l'établissement précoce du phénotype de la S.L.A.

(Drs Gillian S. BUTLER-BROWNE et Vincent MOULY - Paris)

Le cinquième projet est un projet proposé par des chercheurs d'une unité INSERM parisienne, Mme BUTLER-BROWNE et Mr Vincent MOULY, qui est l'implication potentielle du muscle - on y revient encore car on s'intéresse beaucoup au muscle actuellement dans la S.L.A. - sur les cellules nerveuses par une approche in vitro.

C'est-à-dire que l'on va réaliser des biopsies musculaires à des patients S.L.A., on va les mettre en culture et étudier le comportement de ces cellules musculaires en culture lorsqu'on les met en co-culture, c'est-à-dire en même temps que des fragments de moelle épinière.

Donc, on va voir une différenciation et on va comparer et étudier le comportement de ces cellules musculaires de patients S.L.A. en culture, mais également des cellules de muscle normal qui surexpriment Nogo A c'est-à-dire qui présentent l'anomalie biologique qu'on constate chez les patients S.L.A. afin de savoir si la surexpression de Nogo A rapproche de ce que l'on constate au niveau du muscle du patient S.L.A., donc, si la surexpression suffit à retrouver les mêmes caractères que ceux du muscle S.L.A..

Ensuite, il y aura également des études de recherche assez fondamentale in vivo mais réalisées à partir de cellules musculaires humaines, normales et pathologiques, que l'on va injecter dans des muscles de souris. On va étudier l'effet de ces cellules musculaires normales et pathologiques sur un muscle de souris qui a été lésé au préalable et étudier également le devenir des motoneurons injectés.

On se place donc dans l'hypothèse d'une influence qui n'est pas évidente parce que celle qui est évidente physiologiquement, c'est l'influence du motoneurone de la cellule nerveuse sur le muscle alors que là, à l'inverse, on va étudier l'influence réciproque du muscle sur la cellule nerveuse. Le financement demandé est de 21.500 Euros.

6 - Altération de la réponse à l'hypoxie du VEGF dans la S.L.A. - Etudes cliniques et biologiques (LCR) - Etudes fondamentales en cultures cellulaires

(Dr. David DEVOS - Lille)

Le sixième projet est celui du Dr David Devos qui émane du Centre S.L.A. de Lille avec une collaboration belge, avec le Centre de Louvain, sur l'altération de la réponse à l'hypoxie du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dans la S.L.A..

Là aussi, je passerai assez vite sur le fondamental, Mr Meininger va revenir sur ce problème. Le VEGF est un facteur qui pourrait avoir un rôle sur le motoneurone et on sait qu'il est normalement modifié par la baisse de l'oxygène par ce que l'on appelle une « hypoxie ». **On a constaté que, dans la S.L.A., il y avait une dérégulation de la production de ce VEGF par rapport au sujet normal et que cela pourrait avoir un effet délétère sur les cellules nerveuses. Le projet est d'étudier le VEGF et différentes protéines associées, à partir du liquide céphalo-rachidien de patients S.L.A..**

Vous voyez donc que ces études, même si elles font appel à des méthodes de recherche fondamentale, sont directement reliées à la pathologie humaine et se font sur des prélèvements de patients atteints de S.L.A., qu'il s'agisse de prélèvements sanguins, de prélèvements musculaires ou ici, de prélèvement de liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire. Donc, ces études sont directement en prise sur la maladie humaine dans la mesure où il n'y a pas de modèle animal parfait.

Donc, ces études vont être faites sur le liquide céphalo-rachidien soumis à l'hypoxie mais également sur des cellules sanguines monocytaires.

La collaboration avec le Centre de Louvain qui est un centre tout à fait expert dans le domaine du VEGF (la proximité géographique tombe ici de manière tout à fait opportune) est de corrélérer les données cliniques et biologiques, c'est à dire ce dosage de VEGF dans le plasma avec ce que l'on sait de la génétique de ce gène du VEGF, et, en particulier, la variabilité de la constitution génétique de ce gène, ce que l'on appelle le « polymorphisme ». **Donc, on va essayer de déterminer si le gène**

VEGF pourrait être un de ces gènes de susceptibilité c'est à dire que selon le patrimoine génétique que l'on a, et en particulier au niveau de ce gène VEGF, on serait plus ou moins susceptible de déclencher une S.L.A..

La demande financière de ce projet est de 40.000 €uros

7 - Etude de la protéine ALS2 - Recherche du ou des autres gènes impliqués dans le phénotype IAHS - Rôle du gène ALS2 dans le phénotype ALS1 - Rôle du gène ALS2 dans les pathologies dégénératives des voies cortico spinales motrices

(Pr. Odile BOESPFLUG-TANGUY - Clermont-Ferrand)

Le septième projet émane de l'unité de recherche de Clermont-Ferrand qui est dirigée par une pédiatre, le Pr BOESPFLUG-TANGUY, pourquoi pédiatre parce que on sait qu'il existe des scléroses latérales amyotrophiques familiales (le gène identifié et le plus connu est celui de la Super Oxyde Dismutase (SOD) , qui a donné lieu au modèle animal de la souris SOD-mutée), mais on a également identifié d'autres gènes dans des formes de S.L.A. un peu particulières, ce sont les gènes ALS de type 2 avec une protéine identifiée que l'on a appelée l'Alcine.

L'objectif de ce projet de recherche est de mieux préciser l'expression d'ALS2 donc de l'Alcine normale et mutée au niveau cérébral, du nerf et du muscle, d'étudier ces mutations Alcine dans certaines maladies du neurone moteur qui sont différentes de la S.L.A..

Mais cela ne veut pas dire que l'on s'éloigne du problème de la S.L.A., parce qu'il est possible que, lorsqu'on a certaines maladies liées à des anomalies génétiques, ces mêmes anomalies génétiques pourraient elles aussi intervenir au niveau de gènes de susceptibilité. **On peut avoir une mutation qui va provoquer une maladie différente de la S.L.A. mais exprimée d'une manière hétérozygote ou avec un polymorphisme chez un patient, ce patient ne fera pas la même maladie mais cela va constituer un facteur favorisant de susceptibilité à la survenue d'une S.L.A..**

Donc, cette étude va s'intéresser à une maladie de l'enfant qui survient avant deux ans, qui est héréditaire, et qui comporte une paralysie progressive ascendante qui est liée à une atteinte du neurone moteur central.

Vous savez que l'on distingue les neurones moteurs périphériques, ceux qui sont au niveau de la moëlle épinière, qui vont innerver le muscle et puis les neurones moteurs centraux qui sont ceux qui sont situés au niveau du cortex moteur qui vont donner l'ordre moteur aux cellules de la moëlle épinière.

Enfin, ce même gène de l'Alcine, qui représente le corps du projet, va être étudié dans d'autres maladies du neurone moteur central, c'est ce que l'on appelle la **sclérose latérale primitive** c'est une maladie différente de la sclérose latérale amyotrophique pour certains, pour d'autres, elle est extrêmement proche, mais elle va s'exprimer de manière un petit peu particulière par une atteinte prédominante du neurone moteur central. Alors que dans la S.L.A., il y a une atteinte mixte du neurone moteur central et périphérique.

Et puis d'autres maladies que l'on appelle les **paraplégies spastiques familiales** qui sont des maladies héréditaires avec une atteinte isolée du neurone moteur central.

Donc une vaste étude, assez complète au niveau d'une protéine particulière et d'un gène particulier, donc le gène de l'Alcine.

La demande de financement est de 45.630 €uros.

Conclusion

Ce que l'on peut dire, c'est que ce sont de beaux projets. Nous espérons vivement qu'ils pourront être menés à terme et que les hypothèses de travail seront effectivement au rendez-vous.

Mais je crois que l'ensemble représente quelque chose de tout à fait cohérent et que l'appel d'offres de l'A.R.S. tend à être de plus en plus connu dans la communauté scientifique et il me semble que la qualité des projets qui ont soumis cette année ne fait qu'augmenter par rapport à ceux des années précédentes.

NOUVELLES SCIENTIFIQUES

(par le Pr Vincent Meininger)

Les Centres S.L.A.

Nouvelles Scientifiques

I - Mécanismes anormaux au niveau cellulaire et pistes thérapeutiques

- 1 - Stress oxydatif
- 2 - Agrégats protéiques dans la cellule
- 3 - Le Glutamate et le Calcium
 - a - Le Glutamate
 - b - Le Calcium
- 4 - L'astrocyte
- 5 - Agrégats de neurofilaments
- 6 - Gènes de susceptibilité
- 7 - La mitochondrie
 - Les mécanismes d'apoptose
- 8 - La réaction inflammatoire / activation microgiale / Minocycline, Cytokine
- 9 - Le VEGF / L'angiogénèse
- 10 - La protéine NOGO / La repousse axonale

II - Approches thérapeutiques

- 1 - Les antiglutamates :
 - a - Le Riluzole
 - b - Les autres antiglutamates
 - La *Gabapentine*
 - Le *Topiramate*
- 3 - Actions sur les mitochondries ?
 - a - La *Créatine*
 - b - le *Co-enzyme Q*
- 4 - Les anti-inflammatoires
 - a - le *Celebrex*
 - b - La *Pentoxiphyline*
- 5 - Les anti-oxydants : la *Vitamine E*
- 6 - Les Facteurs de croissance
 - a - le *BDNF intrathécal*
 - b - le *Xaliproden*

III - Perspectives

- 1 - Problèmes de méthodologie
- 2 - Problème des modèles animaux
- 3 - Les cellules souches

NOUVELLES SCIENTIFIQUES - ASSEMBLEE GENERALE 2005

par le Pr Vincent MEININGER

(Centre S.L.A. de Paris, Président du Conseil Scientifique de l'A.R.S.)

Les Centres S.L.A.

Dix sept Centres étaient ouverts début 2004, et, depuis, 2.900 malades ont été admis dans les Centres, ces 2900 malades ont généré plus de 6.200 consultations. Tous les centres sont dotés maintenant d'une consultation multidisciplinaire et de filières de prise en charge nutritionnelles, respiratoires et de soins palliatifs.

On peut considérer déjà qu'après un an d'exercice, nous voyons à peu près 60 % des patients du territoire national.

Du point de vue scientifique, les Centres ont produit une trentaine de publications.

Nouvelles Scientifiques

La majorité de nos connaissances, qui sont d'ailleurs assez importantes maintenant, repose sur la connaissance ce gène de la protéine Super-Oxyde-Dismutase (SOD).

On a pu créer des animaux dits « transgéniques », c'est-à-dire porteurs de ce gène, qui nous ont permis de montrer que la mutation SOD [c'est-à-dire la présence du gène SOD anormal] entraîne ce qu'on appelle un « gain de fonction » c'est-à-dire qu'en fait, cette protéine fonctionne mais anormalement, c'est-à-dire génère toute une série de fonctions anormales.

C'est sans doute là que réside le problème, c'est-à-dire qu'actuellement nous constatons peut-être trop de fonctions anormales et que l'on ne sait pas finalement laquelle est la plus importante si tant aït qu'il y en ait une plus importante.

Quels sont les éléments les plus importants :

I - Mécanismes anormaux au niveau cellulaire et pistes thérapeutiques

Sûrement l'existence d'anomalies biochimiques :

1 - Stress oxydatif

Qu'est ce qu'on entend par stress oxydatif ?

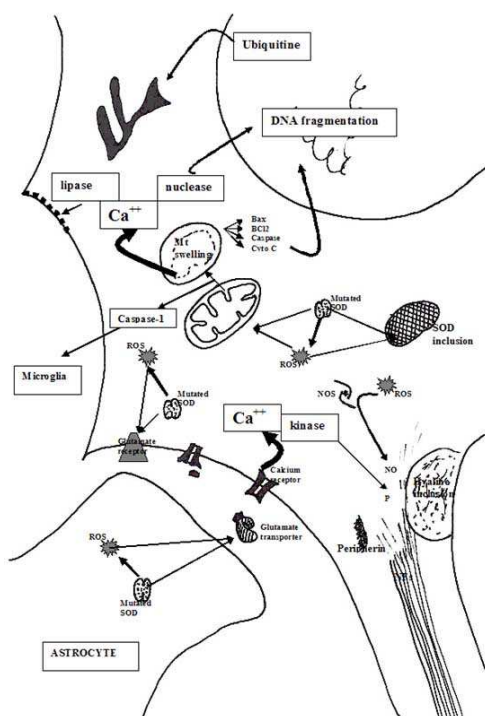
C'est la production par la cellule de substances anormales dues à l'oxygène. L'oxygène va produire, en particulier, ce qu'on appelle des « radicaux libres » et ces radicaux libres vont être extrêmement toxiques pour la cellule et vont intervenir dans toute une cascade d'évènements.

Comme vous pouvez le voir sur l'illustration ci-contre, j'ai essayé de représenter un motoneurone avec :

- son axone,
- des astrocytes,
- un noyau,

et la représentation des anomalies liée au stress oxydatif et aux autres mécanismes.

Schéma des mécanismes impliqués dans la mort cellulaire



Et ce que nous cherchons pour le moment, c'est d'essayer de contrôler un peu mieux ce stress oxydatif. Globalement, nous ne disposons pas actuellement de molécule satisfaisante pour le contrôler. En dehors de la **vitamine E**, dont je dirai quelques mots, ensuite, sur le plan des essais thérapeutiques, ce dont nous disposons actuellement comme molécules possibles, ce sont en fait des molécules soit peu actives, soit difficilement utilisables, soit potentiellement toxiques ...

2 - Agrégats protéiques dans la cellule

Deuxième chose, nous savons depuis longtemps qu'il existe ce qu'on appelle des « *agrégats* », c'est à dire des amas de protéines dans la cellule.



Ces amas de protéines sont bien connus pour la mutation SOD [*figure ci-contre*], ce sont des agrégats constitués par cette protéine anormale mais on connaît aussi toute une série d'autres agrégats et notamment, les plus caractéristiques, ce sont les agrégats d'*Ubiquitine*.

Les agrégats d'ubiquitine sont connus depuis longtemps, et ils constituent un marqueur « moléculaire » de la maladie (mais qui n'est utilisable que sur des coupes de tissu nerveux, donc post mortem). L'ubiquitine est une protéine qui intervient dans la dégradation des autres protéines cellulaires.

Enfin, il existe d'autres amas, notamment des agrégats dits « *hyalin* » ou des agrégats de *neurofilaments*.

Les maladies à agrégats sont bien connues maintenant. La plus connue sans doute est la maladie de Huntington, par exemple, mais il y en a d'autres, notamment la quasi-totalité des maladies dites neurodégénératives. C'est ainsi que l'on en rencontre dans la maladie de Parkinson et dans la maladie d'Alzheimer.

La question débattue, et qui reste ouverte, est en fait de savoir si **ces agrégats sont potentiellement toxiques ou potentiellement protecteurs**.

Finalement, je dirais qu'il y a à la fois des arguments pour et des arguments contre et que **ce n'est pas simplement non plus la quantité d'agrégats dans la cellule qui fait qu'ils sont toxiques ou protecteurs**.

Après toute une série de travaux qui tendaient à montrer - notamment dans la maladie de Huntington - que les agrégats étaient toxiques, on a, depuis 2 ans et surtout cette année, des publications de très bonne qualité qui montrent que, en fait, ce n'est probablement pas toujours le cas.

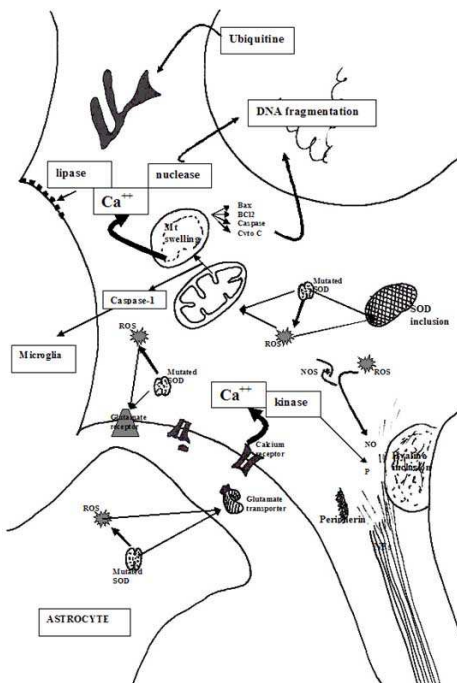
La réponse à cette question est essentielle car ce que nous cherchons à développer, **ce sont des médicaments qui vont agir sur ces agrégats et vont empêcher ou peut-être même dissoudre ces agrégats**. Or, toute la question va être : **est ce que, avec ces médicaments, nous aurons une action délétère ou au contraire une action protectrice ?** Et on sait en particulier que certains agrégats de neurofilaments, par exemple, sont extrêmement protecteurs et donc il ne faut sûrement pas y toucher dans notre approche thérapeutique.

Actuellement d'importants efforts sont faits dans toutes les maladies neurodégénératives pour comprendre la formation des agrégats et les contrôler. Cette recherche a une incidence directe sur la SLA.

C'est ainsi que l'on peut donc considérer que toutes les recherches faites sur ces maladies servent directement la recherche sur la S.L.A..

3 - Le Glutamate et le Calcium

a - Le Glutamate



Nous en avons parlé depuis longtemps. On sait que le Glutamate, et, en l'occurrence l'excès de Glutamate, est toxique, sans doute, mais probablement pas tout le temps.

Une des hypothèses que l'on peut avoir est que l'excès de Glutamate cherche à **compenser une anomalie au niveau du motoneurone qui serait peut-être une perte d'efficacité**. Cet excès de Glutamate pourrait tenter de renforcer l'excitabilité du motoneurone.

Le Glutamate n'est pas ce qu'on appelle un *neurotransmetteur* [c'est-à-dire une substance qui assure la communication entre deux neurones]. Mais, **pour préparer le neurone à l'action de ces neurotransmetteurs, on a ces substances qui sont des neuroexcitateurs dont le plus connu est le Glutamate**. Quand il est en petite quantité, il n'est pas délétère, mais en plus grande quantité, la cellule va commencer à absorber trop de Calcium et ce Calcium va devenir délétère pour elle.

Quelles sont les raisons de l'excès de glutamate que l'on avance actuellement? Deux hypothèse sont actuellement avancées:

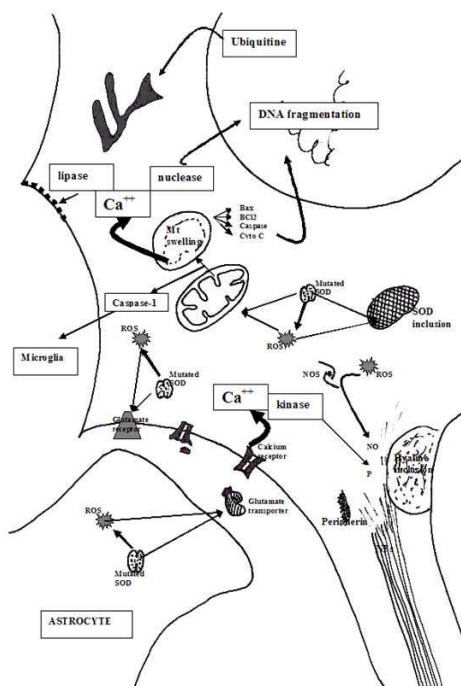
- Une anomalie du **Transporteur du Glutamate** qui intervient dans la régulation de la libération du Glutamate, de la présence du Glutamate au contact du neurone. **Ce transporteur serait probablement anormal chez les patients atteints de S.L.A..** Mais, là aussi, il y a des arguments pour et des arguments contre.
- Autre élément important, le motoneurone, dans ce qu'on appelle les **Récepteurs au Glutamate**, a une particularité qui le rend anormalement sensible à l'action du Glutamate, ce qui expliquerait en partie pourquoi **ce sont seulement les motoneurones qui sont atteints**.

En effet, nous ne savons pas encore aujourd'hui, pourquoi **seulement les motoneurones** sont touchés et pourquoi pas d'autres cellules dans le système nerveux.

b - Le Calcium

Lié au Glutamate, le Calcium, bien sûr à l'échelon infinitésimal, est une substance très importante dans l'ensemble des cellules, car il va intervenir justement dans l'état d'excitation cellulaire.

Mais pas seulement, puisque le Calcium en excès va aussi intervenir, d'une part sur ce qu'on appelle les « *Kinases* » (elles sont importantes pour d'autres éléments qu'on appelle les « *neurofilaments* »), et puis il va surtout contribuer, en relation avec les mitochondries (on le verra plus loin), à casser les membranes cellulaires et à la fragmentation, au niveau du noyau, de ce qu'on appelle le DNA, c'est-à-dire de tout ce qui sert au code génétique.



Donc, le Calcium va probablement avoir un rôle important. Mais, on pense de plus en plus, que l'excès de Calcium par lui-même joue un rôle, mais aussi le fait que **les mitochondries**, qui interviennent pour réguler le taux de Calcium intracellulaire, **ne jouent plus leur rôle normal**.

Ainsi, tout ce qui contribue normalement à réguler le taux de Calcium devient anormal dans la cellule. Outre le fait que les mitochondries sont anormales, il y a aussi des tampons calcium qui n'existent pas dans le motoneurone ou qui ne sont pas en quantité suffisante.

4 - L'astrocyte

Actuellement, la recherche se complexifie constamment et on s'aperçoit que plus la technologie avance plus les questions sont complexes.

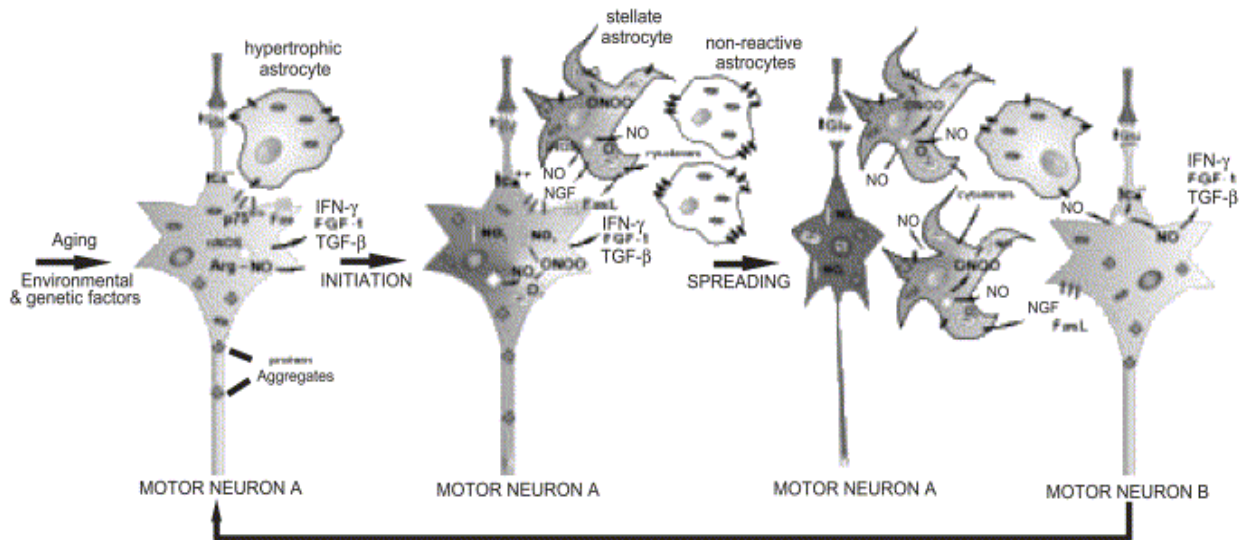
Au début, chez les premiers animaux mutés SOD, on a observé des anomalies et on considérait qu'il y avait une dépopulation neuronale. Donc, les choses étaient simples : les anomalies étaient liées à la dépopulation neuronale.

Ensuite, il y a eu des chercheurs qui se sont posé la question : mais finalement qu'est-ce qui est en jeu là dedans : le neurone ou ces cellules qui l'entourent qu'on appelle des « *astrocytes* », « *cellules gliales* » ou « *cellules de soutien* ».

Or, avec des technologies un peu particulières, on a pu faire que la SOD mutée soit présente uniquement soit dans le motoneurone, soit dans l'astrocyte.

Et bien, les résultats obtenus montrent que **quand la SOD mutée n'est présente que dans le motoneurone, il n'y a pas de maladie, il ne se passe rien. Quand elle n'est présente que dans l'astrocyte, il ne se passe rien non plus. Et il faut qu'elle soit présente dans les deux pour qu'il y ait une maladie. Une des hypothèses actuelles est que l'astrocyte joue un rôle vraiment important par lui-même dans le développement de la maladie. C'est important, bien sûr, car on essaie de développer des médicaments qui seraient actifs sur cette cellule.**

Une des hypothèse intéressante soutenue par Joe Beckmann et Luis Barbeito en Uruguay, est une hypothèse fonctionnelle, c'est qu'en fait le motoneurone initial, sous la pression d'un certain nombre de facteurs, notamment le terrain, plus des facteurs environnementaux, etc, et bien ce neurone va commencer à souffrir. Communiquant avec l'astrocyte qui l'entoure [c'est un élément nutritif essentiel pour lui], le neurone va réagir en produisant du nitrite-oxyde, puis va se modifier avec des facteurs de croissance, mais il va néanmoins se fatiguer de plus en plus. D'autant que l'astrocyte, lui aussi, sous l'influence de ces éléments anormaux qu'il commence à recevoir, va réagir en produisant deux éléments hautement toxiques pour le motoneurone (pas au début, mais petit à petit), qui sont toujours du nitrite-oxyde, mais surtout un facteur de croissance qu'on appelle le « NGF » [*Neurotrophic Growth Factor*] **pour tenter de réparer ce motoneurone.** En fait, ce NGF a un inconvénient majeur pour le motoneurone, c'est qu'il est toxique pour lui. Il va progressivement déclencher de l'« apoptose » [*processus biochimique aboutissant à la mort de la cellule, cf plus loin*]. Ainsi, le neurone va s'abîmer de plus en plus et, autour de lui, on aura toute une série d'astrocytes certains réactifs d'autres non réactifs mais en voie de le devenir.



Le motoneurone qui s'abîme va s'entourer de toute une série de cellules astrocytaires réactionnelles devenues pathogènes, plus tellement pour ce motoneurone qui ; lui, est en voie de dégénérescence complète, mais pour le motoneurone voisin [cf illustration ci-dessus]. Or, ce motoneurone, du fait de l'atteinte de son motoneurone associé qui ne marche plus, est sursollicité et doit fonctionner deux fois plus.

Ainsi, on rentre peu à peu dans un cercle vicieux lié au fait qu'il va y avoir des tentatives de réparation progressive par la cellule astrocytaire, en fait toxiques pour le motoneurone.

D'où une idée récente: **est-ce qu'on a intérêt à protéger ce motoneurone ?** Et un certain nombre de chercheurs disent que **si on veut garder les cellules qui sont autour, il faut tuer plus vite celles qui s'abîment, alors, ce n'est pas aussi simple, mais c'est une des hypothèses possibles qu'on essaie de développer actuellement.**

5 - Agrégats de neurofilaments

Comme je l'ai dit l'année dernière, les neurofilaments sont constitués par des chaînes lourdes et des chaînes légères. Globalement, les chaînes lourdes sont situées dans le corps cellulaire et les chaînes légères sont situées dans le long prolongement qu'on appelle l'axone.

Quand on augmente les chaînes lourdes dans le corps cellulaire, c'est-à-dire en fait quand on crée des agrégats neurofilamentaires, on augmente la survie des cellules des souris de 65 %. On n'a jamais eu un effet thérapeutique aussi important. Autrement dit, **plus on crée d'agrégats de neurofilaments dans le corps cellulaire plus on protège la cellule.** Par contre, si on crée de l'agrégat dans l'axone et bien, là au contraire, on aggrave le rythme évolutif de la maladie.

6 - Gènes de susceptibilité

Pour ce qui concerne les gènes de susceptibilité, en dehors de l'*Alsin*, il y a aussi des mutations de la *Dinactine*. La *Dinactine* est assez intéressante : elle entraîne des anomalies de type sclérose latérale primitive, c'est-à-dire avec des signes d'atteinte pure des motoneurons du cortex moteur. Or, si on associe sur une souris la mutation de la *Dinactine* et la mutation *SOD*, c'est à dire deux mutations pathogènes pour le motoneurone et bien en fait on améliore par rapport à la seule mutation *SOD* !

Ainsi, le fait d'avoir 2 mutations pathogènes n'est pas forcément plus pathogène qu'une seule mutation, ce qui ouvre un certain nombre de perspectives qui ne sont pas inintéressantes.

7 - La mitochondrie

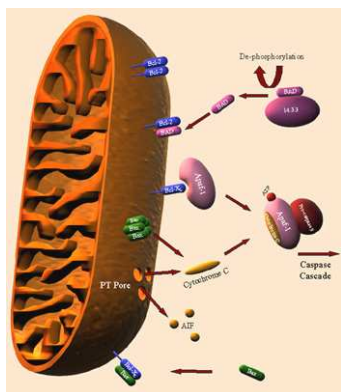
L'élément clef actuellement sur le plan de la cible thérapeutique, c'est la « mitochondrie ».

La mitochondrie, c'est la source d'énergie de la cellule, qui va très rapidement présenter des anomalies chez la souris SOD, et même chez les patients. En tout cas pour la mutation SOD, on sait maintenant que ces anomalies sont liées au dépôt de cette protéine mutée à l'intérieur de la mitochondrie. Or, les anomalies mitochondriales vont entraîner deux choses : elles vont abîmer tout ce qui constitue le système d'énergie dans la cellule et, en même temps, elles vont déclencher ce qu'on appelle les mécanismes d'« *apoptose* ».

Les mécanismes d'apoptose

Normalement, il y a deux moyens pour la cellule de s'abîmer et de mourir.

Le premier, c'est ce qu'on appelle la **nécrose**, c'est-à-dire qu'en fait la cellule n'a plus l'énergie nécessaire pour fonctionner, et elle meurt progressivement.



Le deuxième, c'est le déclenchement de l'**apoptose**, c'est un espèce de « suicide cellulaire », c'est-à-dire qu'on a toute une série de mécanismes assez complexes dans la cellule qui font que la cellule va se suicider et va mourir par ce mécanisme.

On sait actuellement que le motoneurone dégénère en grande partie par voie apoptotique. Et, ce qui déclenche l'apoptose est assez probablement l'anomalie mitochondriale, car quand la mitochondrie s'abîme, elle va libérer tout ses composants et notamment les *caspases* et le *cytochrome C*, qui vont déclencher la voie apoptotique [figure ci-contre].

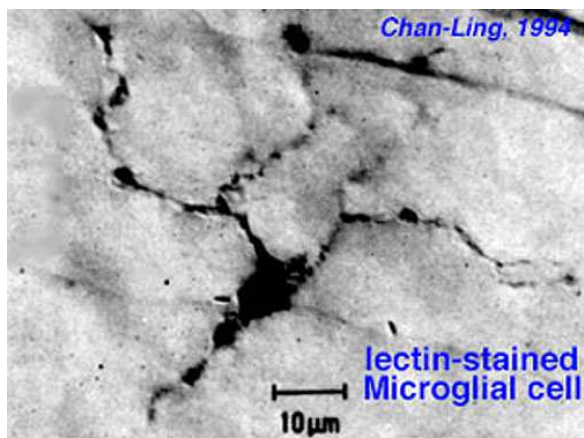
Alors jusqu'à il y a peu, on pensait simplement qu'on allait bloquer les voies de l'apoptose pour réparer ou empêcher la dégénérescence motoneuronale.

Ce que l'on sait maintenant, c'est qu'en fait la cellule est capable, quand on va la bloquer dans son processus apoptotique, de switcher vers un autre mécanisme de mort cellulaire, qu'on appelle « mécanisme parapoptotique ».

Ainsi, nous ne sommes pas encore capables avec des substances qui bloquent l'apoptose [en particulier avec les anti-caspases 3 agissant sur les caspases libérées par la mitochondrie], d'empêcher la mort cellulaire, tout simplement parce que la cellule va réagir en déclenchant d'autres mécanismes, et donc elle va prendre une autre voie, et pouvoir poursuivre sa mort cellulaire, sa dégénérescence.

8 - La réaction inflammatoire / activation microgliale / Minocycline, Cytokine

Il y a d'autres mécanismes en jeu, en particulier le mécanisme de l'inflammation et de la microglie.



Outre l'astrocyte, on connaît toute une série d'autres cellules qui entourent le motoneurone, particulièrement les cellules microgliales.

Elles nous intéressent beaucoup actuellement car elles ont certainement un rôle toxique, mais surtout parce nous contrôlons mieux maintenant, sur le plan médicamenteux, l'activation de ces cellules microgliales. C'est la raison des efforts que nous faisons actuellement sur la **Minocycline**.

La Minocycline agissant en partie sur la prolifération microgliale.

Au cours de la réaction inflammatoire, qu'on essaie maintenant de mieux connaître, et bien, on va avoir donc cette libération par des caspases, de Cytokine et l'activation microgliale.

Donc, une des cibles thérapeutiques possibles, au jour d'aujourd'hui, c'est l'inflammation.

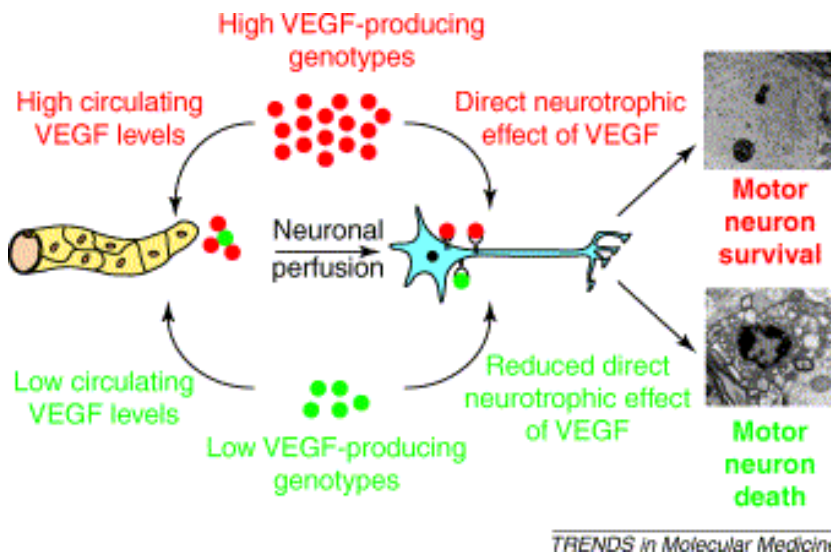
Cependant, nous sommes de plus en plus persuadés qu'il ne s'agit pas de « tout ou rien » mais qu'il s'agit de parvenir à un certain degré de contrôle de l'inflammation. **Il est en effet assez probable qu'il faut garder une faible dose d'inflammation, et sûrement pas empêcher toute l'inflammation.**

Mais, toute la question est de savoir ce qu'il va falloir garder comme inflammation...

9 - Le VEGF / L'angiogénèse

Disons très schématiquement que le VEGF [*Vascular Endothelial Growth Factor*], bien connu aussi des cancérologues, est produit par un gène spécifique. C'est une substance qui a un rôle sur l'**angiogénèse** [*sur la genèse des vaisseaux sanguins*]. Toutefois, cette substance a un rôle dans la différenciation cellulaire (c'est pour cela qu'on étudie beaucoup le VEGF en cancérologie).

On sait que, dans la S.L.A., il y a une anomalie de ce qu'on appelle le « **promoteur du gène du VEGF** » qui va entraîner une diminution de la production du VEGF. Cette faible production de VEGF combinée à une susceptibilité génétique particulière, va entraîner un effet direct sur la trophicité du motoneurone qui conduirait à la mort cellulaire.



Ainsi, il n'y a pas seulement une anomalie du VEGF et du promoteur du VEGF, il faut également un génotype [*un patrimoine génétique*] un peu particulier, à l'étude actuellement, pour expliquer le fait que le VEGF n'exerce pas son rôle trophique normal.

D'ores et déjà, un certain nombre d'études sont également en cours pour proposer des essais thérapeutiques avec le VEGF.

10 - La protéine NOGO / La repousse axonale

Nous avons mené une série de travaux avec l'équipe du Dr Loeffler à Strasbourg, surtout sur la protéine « **Nogo** ». Nogo est une protéine particulière qui intéresse beaucoup parce qu'elle empêche la repousse axonale.

Or, empêcher la repousse axonale, même si cela paraît paradoxal, c'est en fait permettre à un axone [*l'extrémité distale de la cellule*] d'arriver sur sa bonne cible. Pourquoi ? Parce qu'un axone lorsqu'il progresse, progresse en buisson. Et, pour qu'il arrive sur la bonne cible, il faut empêcher tout ce qui n'est pas nécessaire. Il existe donc toute une série de protéines spécifiques importantes pour indiquer à l'axone la bonne direction à prendre [*pour arriver au muscle*], c'est Nogo. Suivant le jeu de mots anglais : « **Go, No go** », Nogo va indiquer où aller.

Or, l'équipe de J.P. Loeffler et notre équipe avons montré que dans les isoformes de Nogo (il y en a trois et une particulière : **Nogo A**), **Nogo A est exprimée de façon très spécifique dans la S.L.A. et cette expression est corrélée avec la gravité de la maladie**. Ils ont montré aussi que le récepteur de Nogo A est exprimé (présent) dans les cellules musculaires en voie d'atrophie.

Ainsi, il s'agit peut-être d'une réaction « normale » entre guillemets, du muscle vis-à-vis d'une cellule qui est en train de s'épuiser sur le plan fonctionnel, pour empêcher qu'elle s'épuise encore plus. Or à terme cet effet est négatif.

II - Approches thérapeutiques

Tout d'abord, il y a deux choses à garder en tête :

. la première, c'est sans doute la nouvelle manière maintenant de penser les essais thérapeutiques, c'est qu'un certain nombre des mécanismes en jeu dans la maladie sont, au début protecteurs et secondairement délétères.

Donc, désormais, ce qui va probablement être important, c'est de savoir quand agir pour ne pas être délétère à un moment où il ne faut pas l'être.

. la deuxième chose : On sait l'extraordinaire hétérogénéité de la pathologie, la grande variabilité d'évolution des patients, ce qui rend les essais thérapeutiques très complexes.

Comme je l'ai souvent expliqué dans le bulletin, dans un essai thérapeutique nous ne pouvons pas faire autrement que d'inclure des malades avec un placebo parce nous ne savons pas l'histoire naturelle du groupe que nous étudions : elle peut être extrêmement variable. Nous ne pouvons pas en outre espérer un effet radical des produits que nous analysons. En effet, ce que nous cherchons désormais, ce sont des effets de l'ordre de 15 à 20% de différence et on ne peut pas faire autrement que d'avoir recours à ce qu'on appelle un recrutement au hasard et donner un traitement au hasard en espérant que le hasard fasse bien les choses et répartisse les choses de façon identique pour qu'on puisse comparer des groupes identiques. Or, même ça ne marche pas toujours, c'est pourquoi dans un certain nombre de nos essais on a eu de grosses surprises sur le recrutement dit « au hasard ».

Qu'est-ce que l'on sait des produits que nous avons testés jusqu'à présent?

1 - Les antiglutamates :

a - Le Riluzole

On sait au moins une chose c'est que le *Riluzole* ça marche.

Toutes les études faites montrent en effet que - contrairement à ce qui est dit dans la littérature sur un allongement de seulement deux mois de la survie, c'est faux - **on oscille en fait, en moyenne, à un an voire deux ans d'allongement de durée de vie.**

b - Les autres antiglutamates

- La Gabapentine

Parmi les autres antiglutamates, nous avons obtenu des résultats malheureusement négatifs dans un essai avec la *Gabapentine* (ou *Neurontin*) qui pourtant a une pharmacologie très proche du *Riluzole*.

Il y a eu 2 études : une étude de phase II et une de phase III avec des évaluations de l'évolution de la force musculaire et de la capacité vitale. Dans l'étude de phase II, on avait l'impression qu'entre le groupe traité et le groupe placebo, les patients évoluaient moins vite, notamment pour l'étude de la force musculaire, ce qui a fait penser que le *Neurontin* était efficace. Comme ce n'était pas significatif, une seconde étude a été nécessaire et on a malheureusement obtenu un résultat inverse. Ce qui montre la variabilité quelquefois de nos résultats.

De même, pour la capacité vitale, les patients traités ont montrés de moins bons résultats que le groupe placebo et, quand on fait l'analyse d'ensemble des malades, on a plutôt tendance à dire qu'**avec le Neurontin, les patients ont été aggravés.**

Donc, à l'intention de ceux qui se sont dit : « *puisque ça marche avec le Neurontin, je vais en prendre* », le Neurontin étant disponible dans le commerce, **nous savons maintenant qu'il faut a priori éviter le Neurontin et qu'il a sans doute au contraire un rôle aggravant.**

- Le Topiramate

Même chose avec un autre antiglutamate, le *Topiramate*. Dans une étude qui a été menée aux Etats-Unis sur 12 mois, nous avons constaté 33% d'aggravation avec ce produit, aggravation significative sur le plan statistique.

Comme le *Topiramate* est également disponible dans le commerce, je le redis : **attention, aucun médicament n'est anodin.** Il faut donc peser les indications thérapeutiques et surtout ne pas se précipiter parce qu'on a entendu que tel ou tel médicament était actif chez la souris. Il y a un pas énorme entre la souris et l'homme.

3 - Actions sur les mitochondries ?

Comment a-t-on essayé d'agir sur le fonctionnement mitochondrial ?

a - La Créatine

Il y avait une publication montrant un effet neuroprotecteur de la Créatine toujours sur la souris et ceci a conduit à 2 études chez l'homme, une en Europe et une aux Etats-Unis.

Les deux études sont concordantes : **la Créatine n'a pas d'effet chez l'homme.**

Les courbes de survie et les courbes de dégradation sont les mêmes, donc il n'y a aucun effet de la Créatine. Mais il n'y a pas non plus d'effet délétère ce qui est important à souligner.

b - le Co-enzyme Q

Autre produit potentiellement actif sur le fonctionnement mitochondrial - lui aussi disponible sur Internet ... (*cf plus loin*) - le Co-enzyme Q avait été essayé dans la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington. Il y a eu un essai ouvert dans la S.L.A., de mauvaise qualité à mon avis.

En tout cas, pour le moment (une autre étude est en cours actuellement), l'étude sur le Coenzyme Q est restée négative.

Attention : pour ceux qui se fournissent sur Internet, méfiez-vous autant pour les médicaments que pour ce type de produits, sachez qu'au moins la moitié ne contient aucune substance active.

Il y a vraiment un énorme problème avec ces pseudo officines sur Internet.

4 - Les anti-inflammatoires

La découverte des phénomènes inflammatoires a conduit à essayer tout de suite des produits actifs sur l'inflammation. On disposait de pas mal de produits mais surtout ce que l'on appelle les *Anti-Cox 2*.

Du fait d'études rétrospectives, notamment dans la maladie d'Alzheimer, montrant que les personnes qui prenaient régulièrement des anti-inflammatoires étaient moins sujettes que d'autres, disait-on, à cette maladie ceci a conduit au développement dans les maladies neurodégénératives de

produits particuliers, moins actifs sur la muqueuse gastrique, notamment le fameux *Celebrex* et le *Vioxx*, arrêtés depuis, et un autre produit appelé la *Pentoxifyline*.

a - le Celebrex

Le *Celebrex* a fait l'objet d'une étude de bonne qualité aux Etats-Unis dont on a eu les résultats en fin d'année dernière, avec 300 patients, sur 12 mois, à une dose de 800 mg/jour [et ceci nous pose d'ailleurs question : il n'est pas sûr que la dose ait été correcte] et **on a montré qu'il n'y avait malheureusement pas d'effet.**

Le résultat était donc négatif avec le *Celebrex* mais **rien ne nous dit que la dose utilisée alors était la bonne.** En effet, après tout, pourquoi utiliser des doses fortes sous prétexte que c'est chez l'homme, plutôt que des doses faibles ?

Et, en plus, nous savons aussi qu'un produit à faible dose peut avoir un effet, et à une dose forte il peut avoir un effet différent, mais nous ne savons pas le prédire chez l'homme avant d'avoir fait les essais ...

Ceci revient à dire qu'il faudrait, pour chaque essai thérapeutique, multiplier les dosages et donc multiplier le nombre de malades par trois et multiplier la durée des études par au moins trois ou quatre ...

b - La Pentoxifyline

L'essai avec la *Pentoxifyline*, bien qu'il ait été négatif, a cependant été riche d'enseignements, notamment sur l'importance d'un groupe placebo.

Nous avons fait l'essai parce que ce produit, que l'on trouve aussi dans le commerce (...), a potentiellement un effet sur des mécanismes de la S.L.A. et notamment les mécanismes de l'inflammation.

Bien qu'il était bien connu que ce produit était anodin et largement diffusé dans le commerce, nous avons eu la surprise de constater que le groupe traité s'est significativement aggravé par rapport au groupe placebo et le comité de surveillance nous a demandé d'arrêter l'étude.

Pourtant, il n'y avait a priori aucune raison d'avoir une interaction, d'où l'importance du groupe placebo.

5 - Les anti-oxydants : la Vitamine E

La Vitamine E est un anti-oxydant avec lequel on a fait 2 essais randomisés en France et en Allemagne. **Pour le moment, nous n'avons pas enregistré d'effet thérapeutique.**

Ceci dit, il y a une méta-analyse d'un groupe un peu particulier de suivi d'un ensemble de patients prenant des vitamines et notamment de la Vitamine E, et il **semble quand même que, si elle n'a pas d'effet sur l'évolution de la maladie, la vitamine E a peut être un effet protecteur sur la survenue de la maladie.**

Chez les personnes qui prennent de la Vitamine E depuis longtemps, on a constaté moins de S.L.A. que chez ceux qui ne prenaient pas de Vitamine E.

6 - Les Facteurs de croissance

Autre chose dont on a beaucoup parlé, ce sont les facteurs de croissance.

a - le BDNF intrathécal

D'où l'importance, là encore, du groupe placebo, car bien que le *BDNF intrathécal* [*Brain Derived Neurotrophic Factor*] ne montrait pas d'activité fonctionnelle, le comité de surveillance de l'essai

thérapeutique nous a demandé d'arrêter l'étude car il y avait beaucoup plus de patients décédés dans le groupe traité à forte dose que dans le groupe placebo.

b - le Xaliproden

Le *Xaliproden* a clairement posé le problème des interactions médicamenteuses puisque nous avons eu 2 études avec le *Xaliproden* : une étude **avec** et une étude **sans Riluzole**.

Or, dans l'étude sans *Riluzole*, nous avons un effet clair sur la capacité vitale. En revanche, quand on utilise 1 mg de *Xaliproden* associé au *Riluzole*, on a une différence entre le groupe traité et le groupe non traité de 14%. Par contre, quand on augmente le *Xaliproden*, on a observé une **aggravation** dans le groupe traité.

Ce qui montre **à la fois le problème des interactions médicamenteuses et l'importance du dosage des médicaments**. En effet, nous ne sommes pas encore certains que si nous avons utilisé des doses beaucoup plus faibles de *Xaliproden* - alors que celles-ci n'avaient déjà rien à voir avec celles utilisées chez l'animal - et qu'on ne pouvait pas prévoir qu'il fallait utiliser peut être des doses encore plus faibles. **Il est possible que, du fait de ces différences de dosages, nous ayons manqué un effet thérapeutique.**

III - Perspectives

1 - Problèmes de méthodologie

Ma question reste :

Est-ce que c'est aussi simple que de proposer simplement une combinaison de deux ou plusieurs produits?

Bien sûr, on sait que la S.L.A. est une maladie multifactorielle, on sait qu'il y a beaucoup de mécanismes délétères et donc la solution évidente était de dire : on va agir sur tous ces mécanismes.

Or, quand on regarde les différents produits testés, pour la plupart en combinaison avec le *Rilutek*, et bien on peut considérer que, **au moins dans 4 cas, nous avons aggravé les malades**. Les raisons peuvent être multiples mais elles restent inconnues.

2 - Problème des modèles animaux

La question des modèles animaux est aussi bien compliquée parce que le meilleur modèle prédictif c'est quand même la souris transgénique. Or, quand on regarde pour 6 substances : la *Vitamine E*, la *Créatine*, la *Gabapentine*, le *Celebrex*, le *Topiramate* et la *Pentoxifyline*, **ces 6 produits sont actifs chez la souris et ne le sont pas chez l'homme**.

Là aussi on commence un peu à avancer sur les raisons :

- . il y a des problèmes de doses,
- . des problèmes de variabilité chez la souris,
- . des problèmes de variabilité chez l'homme.

Il y a donc de nombreux facteurs et ce qu'on essaie actuellement, c'est de standardiser un peu mieux nos essais thérapeutiques chez l'animal pour tenter d'être un peu plus prédictifs de ce que l'on va obtenir chez l'homme.

Et c'est un travail énorme.

Par exemple, quand on fait une souris transgénique, les souris c'est comme les hommes, il n'y a pas un seul type de souris, il y a des lignées de souris et ces lignées sont différentes, par exemple, entre l'Europe et les Etats-Unis.

Un jour, un chercheur a constaté que son produit marchait en Europe et pas aux Etats-Unis. En fait, on s'est aperçu qu'effectivement la lignée de souris sur laquelle est implantée la mutation SOD est importante dans sa réponse ...

Donc, comme je vous l'ai dit souvent, le problème de la recherche c'est de générer beaucoup plus de questions que d'y répondre :

Comment prédire une interaction potentielle ? On ne le sait pas encore bien.

Comment prévoir l'impact de survie en fonction d'une substance ?

Ce n'est pas encore bien clair mais on avance.

Comment prévoir au mieux l'effet d'un produit ? On avance aussi.

Et comment améliorer la variabilité des souris ? On a pas mal avancé là-dessus.

Pour l'interaction médicamenteuse, on a également beaucoup progressé.

On va bien sûr avoir de nouveaux essais thérapeutiques mais le problème actuellement c'est qu'on a de plus en plus de pré-requis, de contraintes, qui vont nous obliger à être à la fois un peu plus lents et à la fois plus agressifs.

Parce que nous sommes de plus en plus conduits, par exemple, à nous dire que si nous voulons approcher mieux la pharmacologie d'un produit avant de débiter un essai thérapeutique, pratiquement, on sait qu'on ne va pas pouvoir échapper à des pratiques beaucoup plus invasives comme, soit des biopsies musculaires répétées, soit des ponctions lombaires répétées.

Ce qui va demander aux patients beaucoup plus d'implication que prendre simplement un produit.

Et nous sommes obligés d'abord d'avoir des études pharmacocinétiques, c'est-à-dire qu'il faut voir avec un nouveau produit, si il n'y a pas déjà une interaction de base entre le *Rilutek* et ce nouveau produit.

3 - Les cellules souches

On parle beaucoup des cellules souches. Quelles sont les approches sur ces cellules?

Globalement on a différentes voies possibles.

Très schématiquement :

- on peut injecter des cellules souches par voie intraveineuse en espérant qu'elles vont venir coloniser le système nerveux.

Ce que nous savons, c'est que pour au moins un patient, qui est décédé et qui a été autopsié, aucune cellule n'est venue coloniser ni le cortex, ni la moelle épinière.

- on peut envisager d'injecter des cellules souches dans la moelle épinière mais cela représenterait d'injecter sur 40 cm de long en ouvrant tout le rachis. Or, on sait que toute intervention rachidienne chez un malade est aggravante, extrêmement délétère.

Mais, même si on fait cela, il faut en plus que cela marche c'est-à-dire au moins que cela serve à quelque chose. Or, quand on injecte des cellules souches chez la souris, après 3 semaines, il ne reste rien, il n'y a plus de cellules. Ainsi, cette technologie d'injection de cellules n'a pas encore montré d'efficacité. A cela plusieurs raisons possibles:

- 1) les cellules injectées étant au contact des cellules en apoptose, elles vont elles-mêmes se mettre en apoptose,

- 2) il y a aussi le syndrome de rejet, c'est-à-dire la mise en jeu de mécanismes immunitaires qui entraînent le rejet des cellules injectées et qui vont obliger à utiliser des immuno-suppresseurs à des doses telles qu'on risque d'être toxiques.

- on a une autre voie :

En effet, il existe à l'intérieur du système nerveux des cellules partiellement embryonnaires qui tapissent les parois ventriculaires et qui ont une potentialité de différenciation. **Ainsi, ce que l'on**

recherche actuellement, c'est comment faire que ces cellules puissent se multiplier, se mobiliser, se différencier en motoneurons et coloniser les axones qui ne sont plus présents. Ces programmes sont largement en cours, mais nous ne pouvons pas raisonnablement penser que les résultats sont pour demain.

Pour ce qui est de la question, précisément, **des injections de cellules engainantes épithéliales dans le cortex moteur qui se pratiquent en Chine**, nous avons rencontré récemment le Pr Huang. Lui-même est d'accord pour dire qu'il ne sait pas du tout pourquoi il a un effet. D'autre part, il est aussi d'accord pour dire que cet effet est fonctionnel et transitoire (la période de mieux dépend des patients et peut aller de 3 à 12 mois).

Je voudrais finir avec une citation de ceux qui connaissent probablement le mieux les problèmes de la transplantation des cellules souches actuellement :

« While the Holy Grail remains neuronal replacement, recent data suggests a more immediate and reachable goal may be neuronal protection... » (Svendsen et Langston, Nature med., 2004; 10:224), ce qui veut dire :

Si le remplacement des neurones reste le Saint-Graal à atteindre un jour, les données récentes suggèrent néanmoins que le but le plus immédiat et le plus facile à atteindre, c'est tout de même la neuroprotection ... c'est-à-dire la pharmacologie.

De toute façon, il est absolument certain que l'on ne passera pas uniquement par les transplantations et qu'avec les cellules souches, il faut de la pharmacologie.