

A.R.S.
**ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE
SUR LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE
ET AUTRES MALADIES DU MOTONEURONE**

ASSEMBLEE GENERALE - 5 JUIN 2004
Institut de Myologie, Auditorium Babinski - Hôpital de la Salpêtrière

RAPPORT MORAL 2003 ET PROJETS 2004
(par Mme Michèle Fussellier, Présidente)

Bienvenue à tous, votre présence, nombreuse aujourd'hui, est la marque de l'intérêt que vous portez à notre action, je vous en remercie. C'est pour nous un réconfort.

Je voudrais remercier de sa présence M. Jean-Michel THIERRY qui suit, contrôle, analyse, dirige nos finances. Sa collaboration est précieuse, elle est efficace et raisonnée.

Il vous commentera les comptes tout à l'heure.

Nous sommes aussi très entourés par nos neurologues : les Prs MEININGER, POUGET, COURATIER ..., sans lesquels notre action serait impossible, et croyez-moi ils sont très sollicités, je les remercie très chaleureusement, eux qui n'hésitent jamais à nous aider, à donner de leur temps et leurs conseils avisés. C'est une chance pour nous !

Enfin, je ne voudrais pas omettre non plus de remercier l'Institut de Myologie, en particulier Mme CHARVET, sa Secrétaire Générale, qui nous accueille aujourd'hui et nous prête aimablement ses locaux très pratiques.

QUE S'EST-IL PASSE EN 2003 ?

Il y a un an dans les projets, nous évoquions : « *Ouverture de nouveaux centres et réajustements* »

- **Aujourd'hui, 17 centres** sont répartis sur le territoire national :

Lille, Paris, Strasbourg, Nancy, Tours, Caen, Angers, Limoges, Clermont-Ferrand, Dijon, Lyon, Saint-Etienne, Montpellier, Toulouse, Bordeaux, Marseille et Nice.

Par rapport à 2003, se sont ouverts cette dernière année : Tours, Caen, Nancy, Strasbourg, Dijon, Lyon, Bordeaux.

Si vous avez en tête la physionomie de la France, vous pouvez vous rendre compte qu'une région est oubliée, la Bretagne.

Pour des problèmes d'organisation de la neurologie dans ce secteur, nous n'avons pas pu formuler une demande l'année dernière, ce qui est très ennuyeux.

Nous allons essayer d'obtenir un **Centre conjoint Rennes / St Briec**. Ce sera difficile car les crédits dont nous avons bénéficié sont des crédits fléchés et ça n'existe plus. Nous entrons donc dans le tronc commun des maladies rares où nous allons être en concurrence avec beaucoup d'autres pathologies non encore prises en compte.

Inutile de dire par conséquent que notre dossier ne sera peut-être pas regardé d'un bon œil et que la bagarre sera rude !

Le 27 février 2003, le Pr DAB, Directeur Général de la Santé, a inauguré le Centre de Paris et a clairement exposé le type de fonctionnement à adopter, avec 3 points forts proposés :

- * Prise en charge totale du patient tout au long de sa maladie,
- * Intégration des bénévoles dans les Centres pour maintenir le vrai statut citoyen du patient, parfois coupé de l'extérieur dans le milieu clos de l'hôpital,
- * Dimension d'excellence à cultiver.

M. Edouard COUTY, Directeur de la DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins), a confié au Pr Meininger la coordination entre les Centres afin d'une part :

- * qu'une unicité de prise en charge s'établisse sur le territoire national,
- * et, d'autre part, que soit établi, à partir des procédures de chaque Centre, un guide de bonnes pratiques pour chaque acte. L'ensemble de ces documents sera consigné dans un document de synthèse, édité en 2005, et qui servira d'appui à la conférence de consensus sur la S.L.A. programmée au 2^{ème} semestre 2005.

• QU'EN EST-IL DES CENTRES DEJA INSTALLES EN 2002 ET 2003 ?

Les crédits sont arrivés dans les Centres et les praticiens ont réellement pris à cœur cette organisation pour que les crédits obtenus non négligeables (1.794.000 €uros en 2002 et 3.483.000 €uros en 2003, soit un total de 5.277.000 €uros) soient valablement utilisés à l'excellence recherchée à laquelle il était fait allusion tout à l'heure.

C'est une avancée considérable et, croyez-moi, nous générons quelques envies, quelques convoitises, à telle enseigne qu'il a fallu par endroit décourager les tentatives de détournement de crédits rarement innocentes mais, à coup sûr, suffisantes pour exciter très fortement notre combativité !

Dans l'ensemble, l'intégration des bénévoles dans les Centres, démarche délicate, se passe bien à l'exception d'un seul.

Beaucoup de praticiens en ont compris l'intérêt pour le malade et pour eux-mêmes, dans le cadre d'une prise en charge complète et organisée.

Il nous est d'ailleurs demandé de faire part de notre expérience pour que cela se mette en place pour d'autres pathologies.

• ORGANISATION ADMINISTRATIVE

Suite à la suggestion de quelques bénévoles, nous avons mis en place les grandes lignes de leur mission. Ce document « mission bénévole » est signé par les 2 parties et permet à chaque bénévole d'avoir une attestation de sa position au sein de l'A.R.S., ceci peut être utile dans certaines circonstances.

De même, du fait du professionnalisme recherché, il est apparu essentiel d'avoir un registre des personnes s'engageant à nos côtés et ce dans la perspective d'une formation prévue au second semestre 2004

• MANIFESTATIONS

Vous avez été nombreux à organiser des manifestations dans vos régions, témoins de votre dynamisme.

Des manifestations sportives : entre autres, « La Transarnacoise » dans l'Aveyron ; partenariat à Grenoble avec l'Association *Adventura*, groupe de jeunes et dynamiques

sportifs ; en Gironde : marche, V.T.T., cyclo-tourisme par le vélo-club de Lons à côté de Pau, ventes aux enchères à Bandol, dans le Var, au profit de l'A.R.S., d'objets utilisés par des sportifs de haut niveau : raquettes de Fabrice SANTORO, Cédric PIOLINE, disque d'or de Yannick NOAH, affiche dédicacée par l'Equipe de France de Tennis etc, j'en oublie ...

Des manifestations théâtrales : dans le cadre du Festival International de la Magie, à Nice, nous avons eu le soutien de Charles AZNAVOUR, et nous disposons maintenant d'un single enregistré au profit de l'A.R.S. à l'occasion de l'anniversaire de la mort d'Edith Piaf où Charles Aznavour interprète, avec d'autres chanteurs, l'hymne à l'amour.

Il est vendu 5€ pour l'Association. Nous n'avons pas encore pu disposer du Palais des Congrès avec la présence du Président de la République, mais nous ne désespérons pas !

Représentation à Lyon de la « Soupière » pièce de Robert Lamoureux par une troupe lyonnaise « entrez les artistes » qui commence à être connue car elle s'exporte.

Des concerts : les « Cori Spezzati », Ensemble Vocal de musique vénitienne parisien, réunissant entre autres talents, Yves TRONCHON, à Dunkerque un groupe vocal visant la mise en valeur du patrimoine flamand, et des chanteurs et un magicien se sont produits à notre profit, à Béziers concert choral ... et bien d'autres tout au long de l'année !

En particulier, je voudrais aussi souligner la générosité de Daniel DHOMBRES et Elisabeth EBEL (notre agence de communication GREENWICH) qui à l'occasion de leur mariage ont souhaité que les donateurs de leur liste adressent leurs dons à l'A.R.S..

Tout ceci contribue à soutenir nos finances car il faut le dire les sponsors se font rares.

Nous avons monté de nombreux dossiers de demandes cette année, sans beaucoup de résultats...

• LES MATERIELS

Plusieurs synthèses vocales ont été achetées grâce à la générosité de quelques institutions : Caisse d'Epargne d'Istres, Rotary et Lions Clubs ...

Le pool de matériels représente maintenant 850 appareils.

Il faut souligner que les demandes sont servies en urgence, on a parfois quelques difficultés à récupérer du matériel qui ne sert pas ou plus. Je ne parle pas non plus de l'état dans lequel ce matériel récupéré se trouve ! Je déplore vraiment cette attitude d'irrespect à l'égard des autres malades et des bénévoles.

Ces matériels doivent être pris en compte au plan national et non seulement régional, ce qui est parfois difficile à faire comprendre, mais c'est une façon de fonctionner à laquelle nous sommes totalement attachés, un malade en Corrèze doit être traité de la même manière que celui de Paris ou des Pyrénées Orientales.

Notre action est nationale, la mise en place des Centres est le reflet de cette dimension nationale cautionnée par les pouvoirs publics.

• COMMISSION DES MALADES

Elle fonctionne bien avec 2 pôles

. Malades

. Familles, conjoints, parents, enfants adultes

Ces réunions doivent être constructives et chacun doit pouvoir s'y exprimer largement dans le respect les uns des autres.

Nous avons parlé des matériels des réunions malades, des Centres S.L.A..
Quant à la recherche les Pr COURATIER, POUGET et MEININGER en parleront.
Les finances seront traitées par Jean-Michel THIERRY et Gilles AUBERT.

- Pour ce qui est de la **COMMUNICATION**, nous vous présentons la valisette remise à chaque malade lors de son passage au Centre, elle est directement remise par les praticiens.
Elle comprend le livret d'accueil de l'association où se trouvent :
 - . une description de l'A.R.S. et de ses domaines d'intervention ,
 - . une description de la maladie validée,
 - . les aspects pratiques pour la vie au quotidien,
 - . les Centres S.L.A.,
 - . les publications.

Cette pochette comprend aussi la liste des fiches techniques repérées par code de couleur pour différencier celles destinées aux patients de celles destinées aux professionnels

Elle comprend aussi, pour Paris seulement maintenant mais cela ne saurait tarder pour les autres, le « dossier patient » que les neurologues de la Salpêtrière remettent aux malades venus les consulter pour la première fois.

Cette expérience menée par le Pr MEININGER depuis un an s'est avérée positive et recueille la faveur des patients comme des institutions administratives, encourageant fortement la généralisation de cette pratique dans tous les Centres.

Le malade connaît le nom de sa maladie, toujours important pour lui ainsi que les points essentiels de son cheminement, et le suivi à envisager entre 2 consultations au Centre.

Ce suivi peut être piloté par le malade qui s'approprie sa maladie et peut la gérer lui-même.

A la faveur de la constitution de ce dossier, Mme Lorette DORGANS, notre assistante sociale a rédigé un document très complet pour la **prise en charge sociale** avec ses différentes facettes, les accès, les démarches à réaliser.

Dans le domaine de l'éthique, vous savez qu'il y a une « Cellule Ethique » à la Salpêtrière, elle a fonctionné l'année dernière à plusieurs reprises, sur des cas très précis de questionnements de la part des malades par des établissements d'hébergement interposés, relayant à la fois les préoccupations aiguës du patient et l'attitude à adopter ou ne pas adopter.

L'éthique a ceci de très particulier qu'elle ne se positionne ni comme la justice, ni comme la morale, elle est seulement cette dimension humaine du « *faire au mieux* ».

LES PROJETS 2004 :

- . Ouverture si possible d'un Centre à Saint-Brieuc,
- . Le problème du coût des Auxiliaires de vie demeure, car il faut bien rémunérer les organismes gérant ce pool de personnes (embauches, contrats, formation, évaluation, licenciements, etc ...) Lorsqu'il y a une Hospitalisation à Domicile, ce problème peut, partiellement du moins, se résoudre. Mais, en dehors de ce cas, il est nécessaire de solliciter des aides auprès de la DASS (Direction de l'Action Sociale) et auprès des conseils généraux, nous sommes là pour vous y aider. Nous réalisons l'appui de ces demandes avec, il faut le dire, quelques succès,

Une lettre a été adressée à tous les Présidents de Conseils Généraux pour que dans le cadre de l'A.P.A., les personnes hautement dépendantes puissent accéder à la classification GIR 1 de leur handicap et ainsi bénéficier des avantages accordés à cette catégorie.

Nous commençons à recevoir quelques réponses de ces Conseils Généraux, réponses positives et ouvertes, nous autorisant le moment venu à en faire la demande, n'hésitez pas à nous solliciter. Bien sûr ceci est fonction des ressources.

- . Parachever la mise en place de l'A.R.S. dans les Centres,

- . Consolider le travail d'équipe, si important pour mutualiser les efforts dans une voie donnée,

L'évaluation des Centres débutera avec le soutien de la D.H.O.S. en septembre. Il ne s'agit pas d'appréciation d'attitudes médicales, ce n'est pas notre rôle, il existe des instances pour cela, mais seulement de savoir là où des efforts doivent être faits.

Enfin le besoin en établissements de répit, d'hébergement, en sites médicalisés pour des longs séjours est tellement important que nous lançons une enquête pour connaître et lister les établissements d'accueil et le type de patients qu'ils peuvent recevoir afin de faire un état des lieux et voir ce qui est possible de faire pour augmenter cette capacité d'accueil.

Auprès du Ministre de la fonction publique, nous avons effectué une demande pour que la S.L.A. complète la liste des pathologies admises au Congé Longue Durée ce qui est plus intéressant que le Congé Longue Maladie.

Or, pour être admis au Congé Longue Durée dans la Fonction Publique, il faut être atteint soit de Cancer, de Maladie Mentale, des suites d'une Poliomyélite ou de Sida, mais la S.L.A. n'est pas dans cette liste. Nous avons donc formulé une demande pour que la S.L.A. soit prise en compte et puisse être traitée comme ces autres pathologies.

Amplification de notre aide à la recherche. Un gros effort a été fait. Les gens des finances vous en parleront.

Comme vous le voyez, le travail ne manque pas, mais les bénévoles manquent toujours et là, j'en profite pour lancer un appel pour que vous puissiez essayer de voir si, dans votre entourage il n'y a pas des possibilités pour que quelqu'un puisse nous donner quelques heures de son temps !

A l'A.R.S., être au Conseil d'Administration n'est pas que pour agrémenter sa carte de visite ! Beaucoup de tâches administratives sont en cours, aussi avons nous pensé ouvrir un 3^{ème} poste d'administrateur aujourd'hui. Les membres du conseil interrogés ont répondu favorablement.

Les statuts nous autorisent jusqu'à 20 membres.

Nous sommes 14 actuellement avec, en plus M. Meininger, membre de droit, du fait de sa position de Président du Conseil Scientifique.

Voilà donc, brièvement présentées, les actions menées l'année dernières, celles qu'on envisage cette année, certaines sont déjà en route.

RAPPORT FINANCIER ANNEE 2003, PREVISIONS 2004

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

C'est la deuxième année que notre Cabinet participe à l'élaboration des comptes de votre Association et vous donne une aide sur le fonctionnement et les différents moyens pour permettre d'avoir une gestion qui soit la plus fiable possible.

Alors, pour la présentation des comptes, nous nous sommes partagés le travail avec votre trésorier. M. AUBERT va présenter les comptes d'exploitation de l'exercice et, après que je vous aurai présenté le bilan 2003, il reprendra la parole pour le budget prévisionnel 2004.

Vous avez pu voir, dans les documents qui vous ont été adressés, qu'il y avait une progression du résultat qui paraît très importante. Il ne faut pas croire pour autant qu'il y ait eu une diminution sensible des dépenses. Cette progression provient en fait d'un legs important qui constitue l'essentiel du résultat de l'exercice.

Je vais passer la parole au trésorier qui va vous présenter les comptes de l'exercice.

A - COMPTE DE RESULTAT 2003 (par M. Gilles AUBERT)

Concernant les résultats 2003 qui vous ont été transmis, globalement, les recettes réalisées sont nettement supérieures à celles prévues puisque le budget prévisionnel prévoyait 548.721 €uros et nous avons réalisé 774.214 €uros avec, entre autres, l'explication qui vient de vous être donnée du legs inattendu qui est arrivé.

Ce qui fait donc une progression de 41 % par rapport au prévisionnel 2003.

Et en dépenses, nous avons prévu 548.721 €uros et nous en avons dépensé 503.072 €uros, soit un écart de - 8 %.

Ce qui nous fait un excédent annuel global de 271.142 €uros.

C'est toujours plus sympathique pour un trésorier de présenter des comptes aussi positifs.

Mais il est tout de même important d'entrer un peu plus dans le détail.

Produits 2003 :

Si on regarde au niveau des recettes 2003, les différents produits d'exploitation montrent un excédent de 35 %, dû essentiellement aux dons et legs qui ont dépassé la prévision qui était de 312.216 €uros pour atteindre, en fin d'année, 497.958 €uros.

Donc une progression de 60 %.

Le deuxième poste, c'est les subventions puisque nous en avons inscrit au prévisionnel 22.000 €uros et que nous en avons eues pour 80.218 €uros.

Et enfin, les manifestations, cette fois en sens inverse, ont été inférieures aux prévisions.

Il n'empêche que, globalement, les recettes de 2003 ont été supérieures de 35% aux prévisions.

Charges 2003 :

Pour ce qui est des dépenses, celles-ci ont été inférieures, je vous l'ai dit.

Si je reprends les principaux postes significatifs que vous avez dans la liste qui vous a été remise, tout d'abord du matériel informatique pour 22.867 €uros n'a pas été réalisé.

En revanche, l'entretien du matériel pour personnes handicapées est passé de 5.200 €uros, ce qui était prévu, à 12.358 €uros. Ce qui montre qu'il y a eu un accroissement d'activité au niveau du service aux malades et aux personnes handicapées avec le matériel mis à leur disposition, en tenant compte également de l'observation de Mme la Présidente que certains matériels nous sont revenus dans un triste état.

Les Antennes régionales : nous avions prévu 30.000 €uros de dépenses, il n'y a eu que 7.091 €uros de réalisé, donc peut-être un peu moins d'activités de la part des Antennes ce qui tend à prouver que le fait d'avoir supprimé la dotation aux Antennes, l'an passé, n'a pas du tout influé sur leur fonctionnement puisque des crédits étaient laissés à leur disposition.

Déplacements hors Antennes : c'est à peu près identique.

Salaires et charges : une légère augmentation par rapport aux prévisions.

En effet, malgré la suppression des dépenses de salaires à la Salpêtrière, il faut savoir qu'Yves Tronchon passe désormais une part beaucoup plus importante de son temps au service de l'A.R.S. puisqu'il est passé d'un mi-temps auparavant à un presque plein-temps.

Recherches : enfin, le fonds de recherche, qui, pour la première année a été réalisé à 100 % puisque nous avons inscrit l'an dernier, souvenez-vous, 160.000 €uros - ce qui était le doublement de l'année 2002 - et ce fonds de recherche a été réalisé à 100 %.

Ce qui fait au total des dépenses légèrement inférieures aux dépenses prévisionnelles dans le budget 2003.

B - BILANS ACTIF ET PASSIF 2003 (par M. Jean-Michel THIERRY)

Que s'est-il passé pour ce qui concerne le patrimoine de l'Association ?

Actif 2003 :

Au niveau de l'actif, il n'y a eu, en acquisition, que du matériel pour personnes handicapées.

Je vais arrondir les chiffres pour que ce soit plus facile à retenir.

Il y a eu 36.000 €uros d'acquisition de matériel pour personnes handicapées.

Au total, en valeurs nettes, on relève une diminution qui résulte en fait de la dotation aux amortissements qui s'évalue en fonction de l'usure normale des biens qui est constatée comptablement.

Donc, ce qu'il faut retenir, c'est qu'il y a eu 36.000 €uros de matériels pour personnes handicapées, d'acquis dans l'exercice. Le reste des postes n'a pas varié.

Il y a une toute petite variation qui concerne les immobilisations financières qui correspond au remboursement d'une caution pour un véhicule, c'est peu de chose.

Ensuite, pour ce qui est des créances, on a certaines variations qui résultent tout simplement de la vie de l'Association au 31 décembre.

En effet, ce bilan est une photo au 31 décembre et on a :

. une avance aux fournisseurs pour 5.000 €uros.

. des « créances » qui sont en fait les produits des adhérents, relatifs à l'exercice, qui ont été encaissés en janvier 2004 mais ont clairement été identifiés comme relatifs à 2003. Il y a là un montant relativement important de 110.000 €uros qui montre une augmentation par rapport à l'exercice précédent puisqu'on avait 68.700 €uros.

Ensuite, au niveau trésorerie, on voit une augmentation qui résulte essentiellement du legs puisqu'on passe en liquidité pure de 244.000 €uros en 2002, à 422.000 €uros en 2003 et, en placements de 461.000 €uros à 446.000 €uros.

Passif 2003 :

Au niveau des capitaux propres, où l'on voit les profits antérieurs cumulés, les différents legs constitués et les différents apports, la variation par rapport à l'an dernier se monte à 284.000 €uros ce qui correspond pour l'essentiel au résultat puisqu'il est de 271.000 €uros.

Au niveau des dettes, on a les dettes fournisseurs qui sont les dettes engagées au titre de l'exercice 2003 mais qui ont été payées dans le début de l'année 2004 et qui ont baissé par rapport à l'an dernier de 33.000 €uros à 15.000 €uros.

On a les dettes fiscales et sociales qui correspondent aux charges sociales de 2003 qui ont été payées lorsqu'elles ont été appelées, vers le 15 janvier 2004.

On a une petite diminution de 20.000 €uros en 2002, à 17.000 €uros, l'an dernier.

Et, ensuite, le poste qui nous intéresse le plus, dans les autres dettes, sont les frais de recherche provisionnés dans les exercices antérieurs, qui n'ont pas encore été consommés au 31 décembre 2003.

L'an dernier, nous avons 135.584 €uros et cette année, nous avons 86.181 €uros.

Les propos tenus par M. AUBERT, tout à l'heure, sur l'évolution des dépenses de recherche se retrouvent ici puisqu'on voit qu'on a apuré pratiquement la totalité des frais de recherche qui étaient non encore dépensés à la fin de l'exercice précédent et, sur l'exercice 2003, nous avons un solde résiduel de 50.000 €uros qui devraient maintenant être consommés complètement puisque ces dépenses étaient à effectuer sur le premier semestre de l'exercice 2004.

C - BUDGET PREVISIONNEL 2004

(par M. AUBERT, trésorier)

Il faut bien voir que cette année 2003 a été la première année à temps plein, je dirais, dans nos nouveaux locaux, avenue de la République, ce qui nous a permis, bien sûr, de mieux cerner les dépenses réelles concernant les nouveaux bâtiments.

Donc, ce budget prévisionnel sera beaucoup plus proche, théoriquement puisque ce n'est qu'un prévisionnel, de la réalité que ne l'était celui de 2003.

Toutefois toujours avec prudence parce que vous avez vu que nous avons eu un legs exceptionnel cette année mais, par définition, les legs étant aléatoires, nous ne savons pas en début d'année quels seront les legs que nous pourrons enregistrer bien évidemment.

Il faut toujours une certaine prudence dans l'élaboration de notre budget prévisionnel, notamment au niveau de l'utilisation des réserves financières que nous pouvons avoir, car une année budgétaire a toujours des frais fixes de fonctionnement, il faut toujours avoir présent à l'esprit cette réserve nécessaire pour la pérennité de l'Association.

Produits 2004 :

Les produits sont assez simples puisqu'on a reporté en cotisations 90.000 €uros pour 2004, ce qui est voisin de 2003. En dons, nous avons inscrit 260.000 €uros alors que nous avons 286.000 €uros en 2003, c'est raisonnable. En revanche, pour les legs, nous avons inscrit seulement 10.000 €uros, compte tenu des incertitudes éventuelles.

Manifestations, nous avons inscrit 50.000 €uros car il y a plusieurs projets qui sont envisagés.

En subventions, nous avons inscrit 100.000 €uros, contre 80.000 €uros en 2003.

Et en produits financiers, 12.000 €uros, identiques à ceux de 2003.

Enfin, une affectation des legs de 106.000 €uros pour équilibrer ce compte produits du budget prévisionnel 2004.

BUDGET PREVISIONNEL 2004

PRODUITS		DEPENSES	
COTISATIONS	90 000	ELECTRICITE/ GAZ	3 000
DONS	260 000	FOURNITURE ENTRETIEN PETIT MATERIEL	2 000
LEGS	10 000	FOURNITURE MATERIEL HANDICAPE	3 000
MANIFESTATIONS	50 000	SECRETARIAT ADMINISTRATIF	12 000
SUBVENTIONS	100 000	BULLETINS ET LETTRES	24 000
PRODUITS FINANCIERS QUOTE-PART /SUBV INVESTISS	12 000 4 600	ACHAT MATERIEL INFORMATIQUE	9 000
AFFECTATION LEGS	106 200	ASSISTANCE INFORMATIQUE	3 000
		LOCATIONS SALLES ET STANDS	2 000
		LOCATION MATERIELS DIVERS	1 000
		CHARGES COPROPRIETE	5 500
		LOCATION MATERIEL DE BUREAU	6 500
		ENTRETIEN REPARATION MATERIEL DE BUREAU	500
		ENTRETIEN MATERIELS HANDICAPE	12 500
		ASSURANCES	1 250
		DOCUMENTATION + LIT TOUT	1 500
		ASSISTANTE SOCIALE	8 000
		FORMATION BENEVOLES	50 000
		HONORAIRES COMMUNICATION ATTACHEE DE PRESSE	15 000
		HONORAIRES CABINET COMPTABLE	16 000
		HONORAIRES PSY ANTENNES	1 500
		FRAIS DE TRANSPORT DE MATERIEL	1 000
		FRAIS ANTENNES REGIONALES KMS/PARKING	25 000
		LOGISTIQUE DEPLACEMENT CA - AG - REUNIONS ANTENNES	35 000
		COLLOQUES ET SEMINAIRES	6 000
		AFFRANCHISSEMENTS	19 000
		ROUTAGE ENVOIS EN NOMBRE	21 000
		TELEPHONE	18 000
		DIVERS - SERVICES BANCAIRES - ALLIANCE ...	1 200
		COTISATIONS DIVERSES	1 800
		COORDINATION DES ANTENNES	11 000
		IMPOTS ET TAXES	1 000
		SALAIRES	65 000
		CHARGES SOCIALES	28 300
		AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS	30 000
		FRAIS DE RECHERCHE	192 050
		CHARGES DIVERSES	200
TOTAL	632 800		632 800

Dépenses 2004 :

Au niveau des dépenses pour 2004, je ne détaillerai pas tout ce qui est mentionné dans le prévisionnel 2004 qui reprend la réalité de 2003.

En revanche, trois modifications à noter par rapport à l'an dernier :

- . un poste supplémentaire a été créé, il s'agit de la formation des bénévoles, question importante qu'a exposé Mme la Présidente dans son exposé de tout à l'heure, pour 50.000 €uros,
- . au niveau des salaires et charges, prévision globale de 93.000 €uros, notamment du fait que l'engagement à presque plein-temps d'Yves Tronchon sera compté sur l'ensemble de l'année 2004,
- . et, pour les frais de recherche, nous avons inscrit 192.050 €uros dans le budget prévisionnel, qui correspondent à 7 dossiers.

Ce qui, au total, nous fait donc un budget supérieur de 129.730 €uros par rapport au budget réalisé 2003, soit une augmentation de 25 à 26 % donc la volonté d'aller de l'avant.

Et je crois qu'il est bon, en cette année 2004, au niveau du budget prévisionnel, de faire quelques petits commentaires sur les crédits de recherche.

En effet, si on regarde l'évolution des crédits de recherche sur notre budget ces 5 dernières années, entre 2000 et 2004, nous sommes passés de 55.000 €uros en 2000, à 192.000 €uros, cette année 2004.

Dans le détail, en 2001, nous avons augmenté de 29 % par rapport à l'année précédente, en 2002 de 13 %, en 2003, on avait doublé, 100 %, et cette année, nous avons augmenté de 20 %.

Donc, de 55.000 €uros à 192.000 €uros, nous avons pratiquement multiplié par 4 la somme mise à la disposition des équipes de recherche pour les différents projets qui vous seront présentés tout à l'heure.

Et, si nous nous rapportons au budget global de dépenses de votre Association, nous sommes passés de 404.000 €uros de dépenses globales où la recherche représentait 13,6 %, pour arriver, en 2003 à 507.000 €uros où la recherche représentait 31 % **et nous allons atteindre, en 2004, un taux de recherche de 33 % du prévisionnel des dépenses globales de l'Association.**

Il y a donc vraiment une volonté affirmée de vos administrateurs à se consacrer le plus possible à la recherche. Tout en précisant tout de même, avec beaucoup de modestie, que la recherche que nous pouvons initier et qui n'est absolument pas négligeable, n'a cependant pas de commune mesure avec les budgets nécessaires mobilisés par les grands laboratoires qui se chiffrent en millions de dollars.

Il n'empêche que, à notre niveau d'Association, nous avons le devoir de participer à la recherche.

Voilà, les propos que je voulais vous tenir sur le budget prévisionnel qui a été établi avec prudence en tenant compte des réalités de l'année 2003.

VOTES

Principe du vote à main levée pour l'ouverture d'un poste au Conseil d'Administration et le vote des rapports moral et financier, adopté à l'unanimité (617 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 (617 votes exprimés en tenant compte des pouvoirs).

- le rapport financier - compte de résultat 2003, bilans 2003 et budget prévisionnel 2004 - est également adopté à l'unanimité des présents et représentés (617 votes exprimés en tenant compte des pouvoirs).

Ensuite, l'Assemblée Générale décide à l'unanimité d'affecter l'excédent de l'exercice 2003 de 271.142 €uros, augmenté du solde de la réserve de fonctionnement constaté au 31 décembre 2003 de 30.000 €uros, et les fonds associatifs disponibles de 192.455 €uros, soit, ensemble, 493.597€uros, de la manière suivante : 208.522 €uros qui correspondent aux legs reçus durant l'exercice au poste « legs à affecter », 30.000 €uros à la réserve de fonctionnement et 255.075 €uros aux fonds associatifs disponibles.

ELECTIONS AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Ouverture d'un poste supplémentaire au Conseil d'Administration, adopté à l'unanimité des présents et représentés.

3 postes sont donc à pourvoir pour 3 candidats.

Vous connaissez les 2 membres sortants : M. Michel BOYER, Vice-Président de l'A.R.S. et M. Denis TREPPOZ, coordinateur des Antennes, tous les deux se représentent.

Un seul autre candidat s'est présenté, M. Michel FRADIN, correspondant de l'A.R.S. au Centre S.L.A. de Toulouse, il va nous dire un petit mot et les raisons pour lesquelles il souhaite se présenter au Conseil d'Administration :

. M. FRADIN :

« Vous avez reçu dans la convocation à l'Assemblée Générale, le descriptif de mon parcours professionnel.

Sur le plan personnel, brièvement, sachez que je suis un « jeune » bénévole à l'A.R.S., depuis le mois d'octobre 2003, j'habite dans l'Aude et l'A.R.S. m'a affecté auprès du Centre Référent S.L.A. du C.H.U. de Rangueil, à Toulouse.

Et, au travers de mon expérience professionnelle (qui m'a fait évoluer dans le secteur marchand pendant plus d'une trentaine d'années), j'ai pensé qu'à un moment de sa vie, on peut donner un petit peu de soi, et du temps.

Donc, depuis 7 à 8 mois que je vis cette expérience sur le terrain auprès de l'équipe du C.H.U. de Rangueil, je me rends compte que nous avons à améliorer notre communication, aussi bien auprès des media et du grand public, que des familles et des patients, totalement désemparés lorsque le diagnostic de la S.L.A. est confirmé.

Je constate toutes les semaines - j'ai une permanence le jeudi à Rangueil - que lorsque les familles apprennent cette nouvelle et qu'elles apprennent, en même temps, qu'il y a une possibilité de présence de bénévole concernant cette maladie, nous sommes une bouée de secours.

Ainsi, il y a du travail à faire au niveau de la communication (en région Midi-Pyrénées comme dans chaque région autour des Centres S.L.A.) et en y consacrant un petit peu de temps, c'est ce que, au travers de mon expérience professionnelle antérieure, je souhaite apporter à l'Association.

Je souhaite également aller rechercher des budgets complémentaires auprès des Fondations et autres. Nous avons déjà, avec Michèle Fussellier, fait une première démarche auprès de la Fondation de France qui fédère un grand nombre de Fondations françaises.

Il y a effectivement un gros travail de lobbying à mener dans ce domaine car plus on a de l'argent, plus on peut se permettre de donner des moyens à la recherche.

Voilà donc ce que je me propose de faire : réfléchir à une stratégie de communication et faire des actions qui puissent vraiment amener des moyens complémentaires afin d'apporter, toutes et tous, toujours plus de soutien auprès des patients.

Sans doute est-ce parfois d'un poids un peu lourd pour nous mais c'est également la source d'une satisfaction considérable.

Voilà ce que je voulais vous dire.

Après vote à bulletin secret (617 votes exprimés en tenant compte des pouvoirs), sont élus : M. Boyer : 617 voix ; M. Fradin : 617 voix ; M. Treppoz : 617 voix.

Le nouveau C.A. élira en son sein le nouveau bureau, lors de sa prochaine réunion, le 1^{er} juillet prochain.

NOUVELLES SCIENTIFIQUES

(par le Pr Vincent Meininger)

I - Hypothèses de recherches à partir des modèles murins

II - Mécanismes anormaux au niveau cellulaire et pistes thérapeutiques

- 1 - Stress oxydatif
- 2 - Agrégats de Super Oxyde Dismutase
- 3 - Le Glutamate et le Calcium
 - a - Le Glutamate
 - b - Le Calcium
- 4 - Les Organites intra-cellulaires
 - a - Les Neurofilaments / Les sphéroïdes
 - b - Les Mitochondries
- 5 - L'apoptose
- 6 - Les Caspases 1 / La réaction inflammatoire
- 7 - Le VEGF / L'angiogénèse
- 8 - La protéine NOGO / La repousse axonale

III - Traitements actuels et perspectives

- 1 - Le Rilutek
- 2 - Autres stratégies
 - a - La Gabapentine
 - b - Le Topiramate
 - c - La Créatine
 - d - Les facteurs de croissance
- 3 - Nouvelles approches thérapeutiques

NOUVELLES SCIENTIFIQUES - ASSEMBLEE GENERALE 2004

par le Pr Vincent MEININGER

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

Je voudrais essayer de replacer le stade actuel de la recherche.

Ensuite, **Jean Pouget (Marseille)** vous présentera les projets de recherche qui ont été retenus et donc redéveloppera certaines parties de l'exposé.

Puis, **Philippe Couratier (Limoges)** parlera aussi du Groupe Français des Maladies du Motoneurone et de ses avancées, notamment dans la partie clinique de notre action.

I - Hypothèses de recherches à partir des modèles murins

Vous savez qu'une des grandes avancées dans cette pathologie qu'est la S.L.A., repose en fait sur cette mutation bien particulière qui touche cette protéine que l'on appelle la Super Oxyde Dismutase (SOD).

Et, nous l'avons régulièrement dit par le passé, un certain nombre d'équipes ont créé ce que l'on appelle des animaux « transgéniques », c'est-à-dire des animaux, en l'occurrence des souris, sur lesquels, en quelque sorte, on a « greffé » la protéine mutée.

Ce qui nous permet maintenant, à partir de ces souris, de disséquer au fur et à mesure les mécanismes de la maladie.

Alors, ce que je voudrais souligner, c'est qu'en 1992 encore, ou 1993, nous ne savions quasiment rien des mécanismes de la S.L.A..

Or, aujourd'hui en 2004, nous pouvons considérer que, globalement, l'ensemble des mécanismes qui conduisent à la dégénérescence de cette cellule qu'est le motoneurone, sont à peu près connus dans leur totalité.

Le problème de cette mutation c'est qu'elle induit à la protéine ce que l'on appelle un « gain de fonction » (terme qui n'est pas bon), c'est-à-dire, en fait, qu'elle induit à la protéine des fonctions anormales.

Une des questions qui n'était pas très simple et qui a nécessité un énorme travail qui a été fait et résolu cette année, était de savoir si la cible de la maladie était constituée par le neurone, par l'astrocyte (qui est une cellule d'accompagnement du neurone), ou par les deux.

Cela peut vous paraître évident mais cela ne l'est pas pour les chercheurs et il a fallu construire des animaux que l'on appelle « chimériques », extrêmement complexes qui exprimaient cette protéine uniquement dans le neurone, ou uniquement dans l'astrocyte ou, au contraire, dans les deux types de cellules.

Au terme de ces travaux, nous sommes maintenant certains que la maladie ne peut s'exprimer que si elle s'exprime simultanément dans les deux types cellulaires.

En effet, les animaux où la protéine anormale n'est exprimée que dans le motoneurone ne déclenchent pas la maladie ; lorsqu'elle n'est exprimée que dans l'astrocyte, elle ne déclenche pas de maladie. Lorsqu'elle est exprimée dans les deux, elle déclenche la maladie.

Ces astrocytes sont donc très importants puisqu'ils sont indispensables à la dégénérescence neuronale.

D'autres travaux sont en cours qui posent d'autres problèmes et c'est encore un petit peu tôt pour en parler, mais ils montrent qu'une des cellules où l'expression de la protéine anormale **entraîne à elle seule la maladie, est la cellule musculaire.** C'est une des questions importantes que l'on a actuellement.

de comprendre la raison de l'apparition de ces inclusions, de manière à tenter ensuite d'avoir une intervention thérapeutique ciblée sur ces inclusions.

On sait bien maintenant - là encore, les travaux ont été complétés cette année - que la SOD mutée devient une protéine instable, elle a tendance effectivement à s'agréger, et elle s'agrège grâce à des protéines que l'on appelle des protéines « chaperons », c'est-à-dire des protéines d'accompagnement qui sont de mieux en mieux connues.

Actuellement, nous travaillons beaucoup afin d'avoir une intervention thérapeutique sur ces protéines bien qu'aujourd'hui nous ne disposons pas encore de molécules très actives là-dessus.

3 - Le Glutamate et le Calcium

a - Le Glutamate

Le **Glutamate**, on savait qu'il était en cause par l'intermédiaire de ces protéines que l'on appelle des « récepteurs » qui se comportent un peu comme des canaux, puisqu'ils vont permettre l'entrée du Calcium dans la cellule et qu'ils sont particulièrement sensibles au stress oxydatif et que, on le voit aussi et je vous l'ai dit plus haut, l'astrocyte intervient dans le métabolisme du Glutamate.

Cela dit, certes nous pensons que le Glutamate a une importance mais, au vu des résultats des essais thérapeutiques que nous avons faits récemment avec des antiglutamates, on se pose de plus en plus de questions sur l'intervention possible sur le métabolisme du Glutamate, voire même sur l'action du *Riluzole* [ou du *Rilutek sous sa forme médicamenteuse*] en tant que tel sur le Glutamate lui-même.

De plus en plus en effet, nous pensons que le ***Rilutek* n'agit pas par l'intermédiaire du Glutamate. Et, en fait, ce qui nous semble le plus important aujourd'hui est de déterminer pourquoi le Rilutek est actif.**

b - Le Calcium

On l'a vu, le Glutamate intervient par l'intermédiaire du Calcium.

Bien sûr, il ne s'agit pas du Calcium que nous ingérons dans l'alimentation, mais du Calcium présent dans la cellule. Le Calcium y a une action régulatrice très importante.

Or, lorsque, sous l'effet du Glutamate, il entre en quantité trop importante dans la cellule, il va avoir des interactions très nocives sur un certain nombre de composants : sur le noyau de la cellule notamment, sur des « lipases » que l'on repère bien sur les lipides. Or, la membrane protectrice de la cellule est essentiellement constituée de lipides.

L'entrée de Calcium sous l'effet du Glutamate va donc contribuer à casser la membrane cellulaire, à l'abîmer et donc largement participer à l'action délétère sur la cellule et au processus de dégénérescence.

Le Calcium va également intervenir sur les mitochondries, on le reverra tout à l'heure.

4 - Les organites intra-cellulaires

a - Les neurofilaments / Les sphéroïdes

Actuellement, on se tourne beaucoup - on le constatera encore tout à l'heure dans les projets de recherche - vers les **neurofilaments** qui sont des sortes de filaments torsadés composants des axones. Ces filaments vont s'agréger et constituer des agrégats qui peuvent être volumineux dans les axones, on les appelle des **sphéroïdes**.

Ces filaments sont constitués de trois brins, de chaînes que l'on appelle légères, moyennes ou lourdes. Et en 1995, nous avons, avec l'équipe de Guy Rouleau, montré que certaines mutations touchant les filaments pouvaient induire des maladies du motoneurone.

D'où un intérêt qui est devenu croissant sur ces neurofilaments. Effectivement, les neurofilaments doivent jouer un rôle même si c'est assez complexe puisque nous savons maintenant que ce sont essentiellement les chaînes légères de ces neurofilaments qui sont impliquées dans l'apparition des sphéroïdes axonales, venant à bloquer tout le trafic qui se passe dans l'axone, du corps cellulaire vers la partie distale, c'est-à-dire vers les terminaisons synaptiques au niveau du muscle.

Ces sphéroïdes vont empêcher le flux axonal normal et vont donc perturber gravement le fonctionnement du motoneurone.

b - Les mitochondries

La mitochondrie est l'organe à l'intérieur de la cellule qui va lui donner son énergie en permettant la dégradation notamment des lipides ou des glucides.

C'est donc un des éléments fondamentaux de la cellule.

Or, nous savons par les modèles animaux que ces mitochondries sont extrêmement sensibles dans les cellules où il y a présence d'une mutation SOD et elles vont en effet très vite s'y abîmer et constituer des espèces de vacuoles à l'intérieur de la cellule.

Ces vacuoles sont particulièrement toxiques lorsque la mitochondrie va éclater dans la cellule - ce qu'elle fait quand elle s'abîme - et on va voir qu'elle va alors libérer deux composants hautement toxiques pour la cellule :

. **le calcium** (car, en fait, elle pompe le calcium et contribue ainsi à maintenir l'homéostasie du calcium dans la cellule),

. mais surtout elle va contribuer à libérer **tous les composants de la « mort cellulaire programmée »** que l'on appelle l'« apoptose ».

Donc, actuellement, de plus en plus de laboratoires pharmaceutiques s'intéressent à mettre en place des composants chimiques qui seraient des protecteurs de ces mitochondries.

Plusieurs sont en voie de développement dont certains sont quasiment arrivés au stade pré-clinique très avancé et on va passer à la phase humaine bientôt.

5 - L'apoptose

L'apoptose est un mécanisme extrêmement complexe qui contribue à « la mort cellulaire programmée », c'est-à-dire à tuer la cellule à partir du noyau par une cascade très complexe d'évènements. En effet, dans leurs gènes, nos cellules disposent de tous les mécanismes qui vont conduire à leur mort, normale ou anormale.

Depuis une dizaine d'années maintenant, nous savons que l'apoptose est le mécanisme de mort cellulaire des motoneurons (peut-être pas le seul). **Et la meilleure connaissance que nous avons de ces mécanismes permet d'envisager (mais seulement d'envisager pour l'instant) des molécules qui permettraient de bloquer les phénomènes apoptotiques.**

Cela dit, la recherche bénéficie d'autres recherches, il n'y a pas une recherche S.L.A..

Ainsi, l'apoptose intéresse à peu près toute la médecine et surtout la cancérologie puisque les cancérologues eux cherchent plutôt à déclencher l'apoptose des cellules cancéreuses, alors que nous, nous chercherions plutôt à en protéger les motoneurons.

Mais il est bien certain également que nous jouons un petit peu avec le feu puisque nous ne sommes pas sûrs que les molécules anti-apoptotiques que nous trouverons ne seront pas elle-mêmes, à un moment, génératrices de cancer. C'est quand même un des gros problèmes qui pourra se poser.

Ce que nous savons maintenant c'est que ce qui est en cause dans la sclérose latérale amyotrophique n'est pas un phénomène apoptotique en tant que tel, déclenché par quelque chose d'extérieur **mais c'est le fait que la mitochondrie s'abîme qui déclenche l'apoptose.** Ceci a modifié un petit peu

notre stratégie thérapeutique car de plus en plus nous pensons qu'il serait plus logique de **protéger la mitochondrie (pour éviter l'apoptose) plutôt que d'inhiber l'apoptose elle-même.**

Une des idées en fait serait qu'une cellule en voie apoptotique devrait être détruite plus vite pour ne pas abîmer les cellules qui l'entourent.

C'est une des théories actuelles et, dans un certain sens, c'est plus facile à aborder sur le plan thérapeutique.

6 - Les Caspases 1 / La réaction inflammatoire

Faisant partie du cycle apoptotique et très liées à l'apoptose puisqu'elles en sont un des composants, les **Caspases 1** vont intervenir dans l'induction d'une réaction qu'on appelle la « **réaction microgliale** », c'est-à-dire une **réaction inflammatoire** (il y a des relations très proches entre inflammation et apoptose puisque elles permettent toutes les deux de tuer les cellules environnantes).

Actuellement, nous nous tournons beaucoup vers ces molécules anti-inflammatoires qui, notamment, déclenchent autour de l'inflammation une enzyme particulière qu'on appelle la **Cyclo Oxygenase 2**.

Or, la majorité des anti-inflammatoires sont plus ou moins inhibiteurs de la Cyclo Oxygenase 2. On connaît maintenant des inhibiteurs spécifiques d'où des essais thérapeutiques qui sont menés avec ces médicaments.

Mais on savait déjà depuis pas mal de temps que, probablement, les anti-inflammatoires avaient un rôle protecteur dans certaines maladies neuro-dégénératives.

7 - Le VEGF / L'angiogénèse

Probablement assez important : le **VEGF** [*Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire*] est une protéine un peu particulière qui sert à l'**angiogénèse** [*production de vaisseaux sanguins*].

Elle déclenche l'angiogénèse dans différents mécanismes, qu'il s'agisse de l'hypoxie [*déficit en oxygène*] ou de l'angiogénèse cancéreuse.

Donc, là encore, elle intéresse beaucoup de monde et on a montré récemment qu'il existait une mauvaise réponse de ce VEGF à l'hypoxie dans la sclérose latérale amyotrophique.

Ceci d'ailleurs nous rapproche de certains phénomènes vasomoteurs sévères que l'on observe chez certains patients et qui pourraient avoir une relation avec des anomalies du VEGF ou de son promoteur.

Actuellement, un très gros travail est fait sur des thérapeutiques possibles à partir du VEGF ; elles en sont au stade préclinique assez avancé. Et, probablement, cela constitue une voie thérapeutique potentielle importante dans cette pathologie.

8 - La protéine NOGO / La repousse axonale

Récemment, avec une équipe à Strasbourg, nous avons montré l'intérêt d'une protéine qu'on appelle **NOGO**. De découverte assez récente (3 à 4 ans), elle est très importante dans l'inhibition de la repousse axonale, c'est-à-dire qu'elle intervient pour empêcher le « *sprouting* » et la repousse axonale.

Et nous nous sommes aperçus que dans la sclérose latérale amyotrophique, autant chez la souris que chez les patients, il existe une expression très particulière par le muscle de ces protéines, de ces « iso-formes » de NOGO.

Et nous pensons actuellement que tout se passe comme si le muscle était capable, pour une raison qui ne nous est pas encore très claire, d'inhiber la repousse axonale du motoneurone et que le muscle contribuerait en fait à la destruction motoneuronale.

Alors que nous pensions jusqu'à maintenant que c'était plutôt le motoneurone qui avait un rôle nocif sur le muscle, là, nous montrons par ce travail qu'en fait le muscle a lui aussi un rôle nocif sur le motoneurone.

Et nous avons montré récemment qu'il existait une corrélation très étroite entre l'expression de ces protéines (de ces iso-formes particulièrement de *NOGO A* qui est la mieux connue), avec le degré d'atteinte motrice chez les patients.

Ce qui montre bien qu'il semble y avoir tout de même une relation étroite avec l'expression de cette protéine.

Ceci nous importe beaucoup car le muscle est, à l'évidence, une cible beaucoup plus facile sur le plan interventionnel que le système nerveux et donc nous travaillons actuellement à développer là aussi des sources thérapeutiques potentielles.

III - Traitements actuels et perspectives

1 - Le Rilutek

On s'est beaucoup demandé parmi les patients si le *Rilutek* était bien actif ou non.

Or, dans l'étude faite à propos d'un autre produit, le *Xaliproden*, sur plus de deux mille malades, nous avons complètement confirmé les valeurs que nous obtenions dans les études avec le *Riluzole* et donc il n'y a vraiment aucun doute sur l'action de Rilutek.

On s'est beaucoup interrogé également à propos de l'allongement de la durée de vie avec le *Rilutek*. Or, une série d'études rétrospectives que nous avons faites dans différents pays tournent toutes sur un effet clair du produit avec un allongement de la durée de vie de 7 à 8 mois et, pour certaines études, jusqu'à 21 mois, et ceci n'est absolument pas négligeable, me semble-t-il, dans cette pathologie.

Il y a donc un effet clair du produit, même si nous savons, encore une fois, que cet effet est incomplet, probablement parce que le *Riluzole* n'agit pas sur tous les mécanismes en cause.

2 - Autres stratégies

On a essayé de développer d'autres anti-glutamates.

a - La Gabapentine

La *Gabapentine* a en effet un profil pharmacologique tout à fait comparable au *Riluzole*

A partir d'un essai qui a été fait aux Etats-Unis, on sait maintenant que la *Gabapentine* (ou le *Neurontin*, pris par certains patients), n'a malheureusement pas d'effet et je mets même un peu en garde actuellement, car au vu de ces données, même si ce n'est pas significatif, chez les patients traités par le *Neurontin*, les pentes de dégradations sont plus importantes que chez les patients avec un placebo.

Je ne pense donc pas qu'il faille associer le Neurontin actuellement.

b - Le Topiramate

Un autre produit du même profil pharmacologique a été développé aux Etats-Unis, le *Topiramate*, avec également une étude de la force musculaire. Là encore, l'étude est malheureusement négative.

Et donc une des questions importantes, et je crois de plus en plus que nous sommes en train de la résoudre avec une seule réponse : c'est que probablement le *Riluzole* n'a pas agi par un effet glutamatergique. Il nous faut comprendre pourquoi et nous savons maintenant que le *Riluzole* a d'autres profils pharmacologiques plus intéressants éventuellement. Et un certain nombre de travaux sont en cours pour déterminer lequel est le plus probablement en cause pour expliquer l'effet du *Riluzole*.

c - La Créatine

L'essai *Créatine* a été un essai compliqué.

Pourquoi la *Créatine* ? Parce qu'on pensait que ce produit pouvait protéger les mitochondries.

En fait le rationnel n'est pas très bon et nous savons, à partir de l'étude européenne confirmée par l'étude américaine, que la *Créatine* n'a pas d'effet thérapeutique.

d - Les facteurs de croissance

Les facteurs de croissance ont soulevé beaucoup d'espairs (CNTF, BDNF)

Par voie sous cutanée, toutes les études ont été négatives.

Il y a eu une étude par voie intra-thécale avec le BDNF (c'est-à-dire par injection dans le liquide céphalo-rachidien), et nous savons, là aussi, que cette étude est négative.

La dernière étude, l'étude *Xaliproden* - produit administré par voie orale qui stimule les facteurs de croissance - dont on pouvait raisonnablement espérer un effet du produit.

Nous avons appris d'abord que c'était également **négatif**, mais aussi qu'il faut savoir se méfier de l'addition de deux produits car nous ne sommes pas sûrs qu'il n'y ait pas eu un effet délétère du médicament **en association** avec le *Riluzole*.

En effet, pris seul, le *Xaliproden* avait un effet significatif sur la capacité vitale, alors que, le fait de l'ajouter au *Riluzole*, aussi bien sur la survie que sur la capacité vitale, a eu un effet potentiellement négatif.

Donc ajouter deux médicaments est loin d'être aussi simple que nous le pensions et ceci constitue sûrement une des sources de réflexion importantes actuellement.

D'autant plus que les modèles animaux que nous avons - la souris transgénique - n'ont pas été prédictifs de l'effet chez l'homme.

En effet, 4 produits : la *Vitamine E*, la *Créatine*, la *Gabapentine*, le *Topiramate* ont eu un effet thérapeutique chez ces souris. **Or, jusqu'ici chez l'homme, tous ces essais sont restés négatifs.**

Nous sommes en train de comprendre pourquoi : il y a des tas de raisons.

On essaie actuellement de standardiser ce modèle animal. Nous pensons donc que les futurs essais chez l'animal seront plus prédictifs qu'auparavant.

3 - Nouvelles approches thérapeutiques

Les approches thérapeutiques vont être d'agir sur différents mécanismes de la maladie (on a vu tous ces mécanismes) ; de combiner les actions des médicaments (mais nous avons vu les difficultés de combinaison) ; et d'agir sur l'apoptose, l'inflammation, le *Glutamate*, les mitochondries, le stress oxydant.

Vous savez sans doute - certains d'entre vous ont participé ou y participent encore - trois essais ont eu lieu en Europe : un agissant sur l'apoptose, avec un produit développé par le laboratoire pharmaceutique *Exonhit* ; un sur l'inflammation des astrocytes, développé par le laboratoire *Ono* et un autre encore, également sur l'apoptose, développé par le laboratoire *Novartis*.

Etude	N	Cible	mécanisme	Fin probable
EHT001	400	PDE4B	Apoptose	17 sept. 2004
ONO2506	200	S100béta	Inflammation/astrocytes	Décembre 2004
Minocycline	1800	NOS	Inflammation/apoptose	Non débuté
TCH346	400	GAPDH	Apoptose	Mars 2005

Nous aurons les résultats de l'essai Exonhit le **17 septembre prochain** ; l'essai Ono probablement vers décembre et l'essai Novartis vers le mois de mars 2005.

Dans les six mois qui viennent, nous saurons donc si 3 nouvelles molécules peuvent ou non être associées au Riluzole.

Par ailleurs, deux autres essais aux Etats-Unis sont également en cours : avec le *Célébrex* et avec une autre molécule qui est un androgène et un anabolisant protéique. Là aussi nous saurons, au moins pour le *Célébrex*, d'ici la fin de l'année ou le début de l'année prochaine.

Il y a enfin un essai avec la *Minocycline* qui a lieu aux Etats-Unis et, pour des raisons multiples (financières mais aussi à causes de certaines incertitudes), nous ne sommes pas sûrs actuellement que cet essai aura lieu en Europe.

Là aussi, je mets en garde sur une utilisation trop rapide ou trop sauvage de la *Minocycline* à des doses qui ne sont pas parfaitement contrôlées.

DOTATIONS SCIENTIFIQUES DE L'A.R.S.

(par le Pr Jean POUGET)

Introduction

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

I - Appel d'offres 2004

1 - Les neurofilaments

a) **Génomique fonctionnelle des neurofilaments : implication de séquences introniques dans l'expression neurone spécifique du gène NFH**

(Pr Daniel Boujard - Rennes)

b) **Protéine STOP : étude de son interaction avec les neurofilaments et de sa dérégulation pathologique**

(Dr Joël Eyer - Angers)

2 - Le gène SMN

(Dr. Philippe Corcia - Tours)

3 - La mitochondrie

Contribution des altérations de l'homéostasie énergétique à la S.L.A. dans un modèle murin

(Dr Luc Dupuis - Strasbourg)

4 - Infections virales

Rôle des infections virales persistantes ou chroniques dans les processus d'altération des fonctions cellulaires astrocytaires chez les patients atteints de S.L.A.

(Pr Bruno Lina - Lyon)

5 - Bourses d'étude

a) **Le VEGF**

(Mme Lafuste - Paris/Louvain)

b) **Expression différentielle des sous-unités des récepteurs GABA_A et Glycine chez le rat sur des motoneurones résistants ou vulnérables à la S.L.A.**

(M ; Louis-Etienne Lorenzo - Marseille)

6 - Bilan financier

II - Dotations 2003

1 - Protéines STOP

(Dr Joël Eyer - Angers)

2 - **L'hypoxie et sa régulation dans la genèse de la S.L.A.. Une approche de génétique moléculaire**

(Pr. William Camu - Montpellier)

3 - **Identifications de déficits précoces dans la SLA : études sur un modèle murin de la SLA**

(Dr. Jacques Durand - Marseille)

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.)

Je vais vous exposer les résultats, sinon des recherches, du moins des demandes de crédits de recherche qui ont été formulées auprès de l'A.R.S. dans le cadre de son appel d'offres 2004.

Introduction

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

Tout d'abord, précisons que la procédure qui a été mise en place par le passé a été maintenue : après l'appel d'offres, on a demandé aux candidats d'envoyer d'abord au Conseil Scientifique une lettre d'intention avec un projet résumé pour vérifier que ces projets étaient en adéquation avec les termes de l'appel d'offres.

Ensuite, s'ils recevaient un avis favorable du Conseil Scientifique, ils devaient proposer leur projet de recherche au complet, en français et en anglais.

En effet, les projets ont été soumis - et là il faut remercier Vincent Meininger qui a fait un gros travail pour envoyer ces projets auprès d'experts, un expert national et un expert étranger (raison de la soumission en langue anglaise).

Après avoir pris l'avis de ces experts, le Conseil Scientifique a classé ces dossiers et en a retenu 7.

Le budget alloué grâce à vous, grâce à l'A.R.S., est en augmentation cette année puisqu'il est de 190.000 €uros, soit une augmentation de 30.000 €uros par rapport à l'appel d'offres de l'an dernier.

Cette somme nous a permis de retenir 5 projets de recherche et deux bourses d'étude dont je vais brièvement vous exposer les thématiques.

Vous verrez qu'il s'agit essentiellement de projets de recherche **fondamentale** de neurobiologie et c'est vrai qu'il y a eu assez peu de propositions concernant ce que l'on appelle la recherche **clinique**, c'est-à-dire la recherche qui se fait sur les patients à propos, soit de méthode diagnostique, soit de méthode de prise en charge des différents déficits de la maladie ou encore à propos des essais thérapeutiques.

I - Appels d'offre 2004

Je reprendrai le schéma des différents mécanismes possibles de la maladie pour essayer de vous montrer quels sont les impacts au niveau du motoneurone, les cibles éventuelles sur lesquelles on pourrait agir au niveau de la maladie et dont on vient de parler dans ces différents mécanismes.

1 - Les neurofilaments

Les deux premiers projets concernent les **neurofilaments** dont le Pr Meininger vous a parlé précédemment, et notamment ce problème **d'agrégation de neurofilaments concentrés sous forme de sphéroïdes axonaux qui perturbent vraisemblablement ce que l'on appelle le « flux axonal »** c'est-à-dire ce qui permet l'acheminement des substrats tout le long de la cellule.

Sachez qu'il s'agit d'une cellule assez extraordinaire puisque, par exemple, une cellule nerveuse qui va innervé un muscle du pied fait plus d'un mètre de long.

a) Génomique fonctionnelle des neurofilaments : implication de séquences introniques dans l'expression neurone spécifique du gène NFH

Projet du Pr Daniel BOUJARD - Unité de recherche CNRS UMR 6026 de Rennes.

Comme on vous l'a dit, il existe des arguments concernant l'intervention de ces neurofilaments dans la genèse de la souffrance cellulaire au cours de la S.L.A..

Même s'il ne s'agit sans doute pas d'un désordre premier, il y a une anomalie des neurofilaments qui se constitue dans la souffrance cellulaire neuronale.

On en a des arguments morphologiques avec ces « **sphéroïdes axonaux** », on en a des arguments génétiques - M. Meininger vous l'a dit - avec la présence de certaines mutations des gènes de la sous unité lourde des neurofilaments, qui ont été montrées il y a quelques années, et enfin la présence également d'anomalies montrées dans le modèle de souris SOD.

Donc, le Pr Boujard propose de mieux comprendre l'intervention des anomalies génétiques du gène des chaînes lourdes de neurofilaments en s'intéressant en particulier à des séquences au niveau de l'ADN [*Acide Désoxyribo Nucléique: patrimoine génétique de la cellule*] que l'on appelle « non codantes », ou « introniques », par opposition aux « exons » qui, eux, codent la séquence protéique [*c'est-à-dire qu'ils permettent la production des protéines*].

M. Boujard se propose donc d'étudier les séquences non codantes grâce à l'étude de souris transgéniques, mais également au niveau de modèles plus originaux comme l'embryon de Xénope [*grenouille*] et, également, au niveau de modèles cellulaires comme les cultures de fibroblastes [*cellules du tissu conjonctif, présentes, notamment, dans la gencive, responsables de la synthèse et de la maintenance des constituants de la matrice extracellulaire*].

Il veut donc essayer de mieux préciser des anomalies génétiques des neurofilaments qui, je le répète, ne seraient pas l'anomalie primitive, mais peut-être pourraient intervenir en terme de gènes de susceptibilité. En effet, pourquoi certaines personnes vont développer une S.L.A., pourquoi d'autres ne la développent pas ? Est-ce qu'il y a simplement un phénomène qui est survenu chez certaines personnes ou est-ce qu'il y a également une **prédisposition génétique** pour certains à développer la maladie.

C'est tout le problème de ces maladies qui ne sont pas ce que l'on appelle des « maladies monogéniques », c'est-à-dire qu'il ne suffit pas d'avoir un gène anormal pour développer la maladie, mais on pense qu'il y aurait une susceptibilité de terrain qui favoriserait l'apparition de la maladie.

b) Protéine STOP : étude de son interaction avec les neurofilaments et de sa dérégulation pathologique
Dr Joël EYER - Laboratoire de Neurobiologie et Transgénése - Université, CHU d'Angers

Le deuxième projet est celui de M. Eyer qui travaille à Angers et fait également intervenir un projet sur les neurofilaments.

Il a montré qu'il existait un modèle transgénique avec un **déficit axonal** en neurofilaments, donc c'est l'inverse de la SLA, et que ces neurofilaments qui ne sont pas dans l'axone mais retenus dans le corps cellulaire, ont une rétention sélective avec certaines protéines, que l'on appelle « protéines Stop ».

J'en profite pour montrer ici les résultats que M. Eyer avait obtenus lors d'un appel d'offre précédent. L'an dernier, en effet, il a montré - argument supplémentaire - que, chez les patients S.L.A., ces accumulations de neurofilaments au niveau des sphéroïdes axonaux contenaient des neurofilaments mais également des protéines Stop et donc l'intervention de cette protéine STOP pourrait se faire au niveau de ces neurofilaments.

Dans le projet qu'il nous a présenté, il se propose d'essayer de préciser les mécanismes de la liaison anormale entre cette protéine STOP et les neurofilaments, d'identifier des peptides de liaison entre les protéines Stop et les neurofilaments sur des cellules en culture et essayer de mieux étudier les conséquences de l'expression de ces peptides au niveau des souris transgéniques, mais également en injectant ces peptides à des animaux normaux.

Donc deux projets qui se proposent de mieux étudier ce mécanisme au niveau des neurofilaments.

2 - Le gène SMN

Le Dr. Philippe Corcia, du Centre S.L.A. Tours, se propose de poursuivre les travaux qui ont été déjà fructueux en collaboration avec le Pr. Camu à Montpellier, concernant les mutations d'un gène SMN que l'on connaît pour donner des anomalies génétiques dans les amyotrophies spinales infantiles et qui jouerait un rôle différent dans la Sclérose Latérale Amyotrophique.

Ce gène SMN serait peut-être - comme celui des neurofilaments dont je viens de parler - un **gène de susceptibilité** et des travaux ont déjà été élaborés à partir de la banque d'A.D.N. développée par le Groupe Français.

Et le Dr. Philippe Corcia demande à nouveau un budget pour poursuivre ces travaux avec des résultats importants qui ont été publiés et sont également encore en cours de publication concernant la présence de ces mutations comme facteurs de susceptibilité.

3 - La mitochondrie

Contribution des altérations de l'homéostasie énergétique à la S.L.A. dans un modèle murin

Dr Luc DUPUIS - Laboratoire SMN EA 3433, Faculté de Médecine de Strasbourg

Un **autre projet** concerne la mitochondrie dont on a parlé qui est ce petit moteur qui permet de fournir l'énergie à la cellule nerveuse, qui est indispensable à sa survie, et dont le dysfonctionnement est délétère et va conduire, on vous l'a dit, à une libération de calcium et également une libération de molécules pro-apoptotiques et il est **proposé par M. Dupuis** qui travaille à Strasbourg.

Il se fonde sur différents arguments que M. Meininger a développés, c'est-à-dire qu'il existe des altérations mitochondriales au niveau musculaire, tant dans le modèle murin de sclérose latérale amyotrophique que dans les biopsies musculaires de patients atteints de S.L.A.. Des travaux personnels l'ont montré, on l'a rappelé tout à l'heure, et il existe une relation entre cette altération de l'expression d'une protéine découplante avec la mise en évidence d'une perte du contrôle respiratoire, de mitochondries musculaires chez le modèle de souris S.L.A..

Et donc M. Dupuis, dans un projet assez large et ambitieux qui paraît prometteur, souhaite répondre à trois questions :

1/ quelle est l'origine tissulaire de l'hyper-métabolisme qui se produit au niveau des modèles S.L.A. et des patients S.L.A., en essayant de préciser les métabolismes glucidiques et lipidiques au niveau cellulaire,

2/ essayer de réaliser une augmentation de l'apport énergétique par une diète hyper-lipidique dont on sait qu'elle fait intervenir de manière prééminente le métabolisme mitochondrial, et d'évaluer donc l'effet de ce régime sur des souris SOD,

3/ et enfin, essayer de mieux préciser les mécanismes de cet hyper-métabolisme qui a été observé par des techniques très sophistiquées par puces à ADN, permettant de définir le profil d'expression génétique dans le muscle de souris mutée, pour essayer de mieux préciser ce dysfonctionnement mitochondrial.

4 - Infections virales

Rôle des infections virales persistantes ou chroniques dans les processus d'altération des fonctions cellulaires astrocytaires chez les patients atteints de S.L.A.

Pr Bruno LINA - Unité CNRS UMR 5537 - Université Claude Bernard Lyon 1

Un **cinquième projet** concerne le rôle des infections virales persistantes chroniques dans l'altération des fonctions cellulaires de l'astrocyte, qui est cette cellule de soutien de la cellule nerveuse, chez les patients atteints de S.L.A. Il est **déposé par M. Lina** de Lyon. Un programme hospitalier de recherche clinique coordonné par cette équipe lyonnaise est actuellement en cours.

Un travail préliminaire avait montré la présence de génome d'entéro-virus, c'est-à-dire d'ADN d'entéro-virus dans la moëlle et le LCR de patients S.L.A.. Cela ne veut pas dire que la S.L.A. serait une maladie infectieuse, mais il pourrait se faire que une infection laisserait persister des traces d'ADN de virus au niveau des cellules nerveuses. **Il n'y aurait pas de réactivation du processus infectieux mais ces traces d'ADN pourraient interférer avec le fonctionnement normal de la cellule** et des arguments seraient en faveur, au niveau de l'astrocyte, d'un processus d'interférences entre cette persistance de l'infection virale et le transporteur gliale du Glutamate qui pourrait intervenir, même si, actuellement, on vous l'a dit, cette théorie glutamatergique est un petit peu en retrait actuellement.

Donc M. Lina se propose de poursuivre ce projet par un modèle d'infection virale in vitro, pour montrer justement qu'il existe une mutation d'une protéine, qui même si elle n'est pas capable d'induire un processus infectieux en tant que tel, le génôme persistant pourrait interférer avec ce que l'on appelle les « ARN messagers cellulaires », c'est-à-dire les phases qui viennent en aval de l'ADN pour la synthèse protéique.

5 - Deux bourses d'étude

Deux bourses d'étude, je vous l'ai dit également.

a) Le VEGF

(Mme Lafuste - Paris/Louvain)

Une concerne **Mme LAFUSTE** qui travaille dans une unité parisienne et qui souhaite faire un travail dans un laboratoire de recherche à Louvain (Belgique), très spécialisé dans le VEGF.

En effet, comme on vous l'a dit, ce facteur semble avoir un rôle clé dans la survie des motoneurones.

Et donc, Mme Lafuste se propose, lors de ce séjour à Louvain, de mieux explorer l'efficacité générale et l'inocuité des différentes stratégies d'administration du VEGF en tant qu'agent thérapeutique, sur un modèle de souris SOD, apporter ce VEGF par une technique de vecteur viral, en testant différents virus, différentes voies d'administration, par voie intra musculaire, par injection dans la colonne vertébrale dans le liquide céphalo-rachidien autour de la moëlle épinière, mais également dans les ventricules cérébraux et donc évaluer l'effet thérapeutique de cet apport.

Donc :

- . **définir d'abord quelles sont les meilleures techniques d'apport de ce facteur, s'il peut avoir un effet thérapeutique**
- . **et ensuite tester l'efficacité de l'apport de ce facteur chez l'animal.**

b) Expression différentielle des sous-unités des récepteurs GABA_A et Glycine chez le rat sur des motoneurones résistants ou vulnérables à la S.L.A.

(M ; Louis-Etienne Lorenzo - Marseille)

La deuxième bourse d'étude concerne **M. Lorenzo** qui travaille dans une Unité de Recherche à Marseille.

On vous l'a dit, une hypothèse, déjà ancienne maintenant, est l'intervention d'un caractère excito-toxique du Glutamate, qui est un neuro-médiateur excitateur du système nerveux central.

Ce chercheur se propose de préciser le rôle des récepteurs inhibiteurs plutôt que sont le Gaba ou la Glycine en prenant pour hypothèse que, dans la sclérose latérale amyotrophique, il y a des neurones moteurs qui sont épargnés pendant très longtemps, ce sont ceux qui commandent les muscles des yeux, les muscles oculo-moteurs, et essayer donc de comparer l'équipement en sous unités des récepteurs Gaba et Glycine des motoneurones épargnés, ou résistants au processus pathologique que sont les motoneurones oculo-moteurs et les motoneurones plus vulnérables, au niveau de certains nerfs crâniens comme les motoneurones faciaux.

6 - Bilan financier

Sur le plan financier, nous avons honoré la demande de ces chercheurs. Nous n'avons pas écriêté le budget demandé. En effet, très souvent les chercheurs demandent une somme et lorsque l'enveloppe est insuffisante, on a tendance à écriêter les sommes demandées, ce qui peut être néfaste car, en général, lorsqu'ils demandent une somme c'est qu'elle est nécessaire.

Donc, nous avons respecté les demandes financières de ces cinq projets et des deux bourses d'étude, ce qui nous a permis de rentrer dans l'enveloppe financière qui avait été fixée pour cet appel d'offre, qui est, je vous le rappelle, de **190.000 Euros**.

II - Dotations 2003

. Brièvement, ce que nous avons reçu comme compte rendu d'activités concernant les appels d'offre aux recherche 2003

1 - J'ai déjà parlé du projet de **M. Eyer** - qui a donné des résultats concernant la protéine STOP [*cf également article du Dr Joël Eyer dans la Lettre n°49 de l'A.R.S.*].

2 - L'hypoxie et sa régulation dans la genèse de la S.L.A.. Une approche de génétique moléculaire

(Pr. William Camu - Montpellier)

Le **Pr. Camu** de Montpellier avait soumis un projet concernant justement le VEGF et les premiers résultats concernant la présence d'anomalies du gène VEGF chez les patients S.L.A., en les comparant à des témoins, sont malheureusement négatifs.

Parmi les gènes de susceptibilité, il ne semble donc pas que ce soit un bon gène candidat.

Au même titre que ce dont j'ai déjà parlé : les neurofilaments, le gène SMN, on a essayé de savoir s'il n'y aurait pas chez certains individus des anomalies génétiques multiples qui rendraient leurs cellules nerveuses plus vulnérables, et à partir d'un certain âge, se produirait alors le processus pathologique.

Donc, les premiers résultats sont négatifs, et le Pr. Camu, qui travaille en collaboration avec le Dr Corcia, se propose de concentrer davantage leurs efforts sur les résultats positifs du gène SMN dont j'ai parlé dans le projet de Philippe Corcia. [cf également article du Dr Camu dans la Lettre n°49 de l'A.R.S.].

3 - Identifications de déficits précoces dans la SLA : études sur un modèle murin de la SLA (Dr. Jacques Durand - Marseille)

M. Durand qui est un chercheur qui travaille dans une Unité CNRS de Marseille, s'intéresse à la phase très précoce de ce qui se passe dans le modèle de souris SOD, par des techniques assez sophistiquées de coupes de moëlle et de tronc cérébral.

En effet, le problème qui est posé est de savoir si une anomalie génétique est présente dès la naissance et pourquoi il y a ce temps de latence entre le délai d'apparition de la maladie par rapport à la naissance (c'est vrai pour beaucoup de maladies génétiques qui apparaissent chez l'adulte) et, donc, il s'est intéressé à ce modèle de souris dans une période très précoce, dans la période post-natale.

Il a pu montrer que, dès la première semaine post natale, il y a des anomalies qui seraient infra-cliniques mais que l'on pourrait détecter, qui montrent bien que la maladie, du moins dans le modèle animal, débute son processus pathologique très tôt dans la vie et elle n'aurait des conséquences fonctionnelles que plus tard. [cf également article du Dr Durand à paraître dans la Lettre n°50 de l'A.R.S. ??]

4 - Implication des membres de la famille des réticulons dans la physiopathologie de la S.L.A. (Dr. Jean-Philippe Loeffler - Strasbourg)

[cf article du Dr Loeffler dans la Lettre n°49 de l'A.R.S.]

5 - Atteintes spinales et cortico-spinales dans la S.L.A. - Etude longitudinale sur unités motrices identifiées (Dr. Annie Schmied - Marseille)

[cf article dans la Lettre n°49 de l'A.R.S.]

6 - Identifications de gènes inducteurs de la mort motoneuronale embryonnaire et pathologique (Dr. Antoine Triller - Paris)

[cf article du Dr Triller à paraître dans la Lettre n°50 de l'A.R.S. ??]

7 - Etude de l'expression des ARNm, de la protéine Alsin et du gène Alsin (Pr. Odile Boespflug-Tanguy - Clermont-Ferrand)

[cf article du Dr Boespflug à paraître dans la Lettre n°50 de l'A.R.S. ??]

Le Groupe Français d'Etude des Maladies du Motoneurone
Les recherches cliniques dans la S.L.A.
(par le Pr Philippe COURATIER)

Introduction

- 1 - Présentation du Groupe Français d'Etude des Maladies du Motoneurone
- 2 - Historique du Groupe
- 3 - Axes de recherche clinique
 - a) Projet Hospitalier de Recherche Clinique sur le plan nutritionnel
 - b) Recherche sur le plan respiratoire
 - c) Recherche sur le plan génétique
- 4 - Les perspectives

Le Groupe Français d'Etude des Maladies du Motoneurone
Les recherches cliniques dans la S.L.A.
(par le Pr Philippe COURATIER - Limoges)

Introduction

Il est clair que si la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie est un des objectifs important de la recherche et qu'elle pourra peut-être déboucher sur des thérapeutiques actives dans la maladie, il est clair également que, dans la prise en charge au quotidien des patients, il faut aussi essayer de faire un effort de standardisation, et qu'il y a, dans cette prise en charge, un certain nombre d'interrogations qui ne sont pas résolues et pour lesquelles on doit faire un travail de recherche clinique.

1 - Présentation du Groupe Français d'Etude des Maladies du Motoneurone

Vous savez que dans les instances liées à la S.L.A., il y a évidemment notre Association, l'A.R.S., avec son Conseil d'Administration, son Conseil Scientifique et ses représentants régionaux.

Il y a eu récemment l'émergence des Centres S.L.A.. Il existe aussi une troisième instance qui est le Groupe Français d'Etude des Maladies du Motoneurone.

Car, si la Sclérose Latérale Amyotrophique est la maladie du motoneurone la plus fréquente, il ne faut pas oublier non plus les patients qui présentent d'autres maladies du motoneurone comme la *Maladie de Kennedy*, la *Sclérose Latérale Primitive* et il y en a d'autres, les *Amyotrophies Spinales de l'Adulte*, par exemple, et le but du Groupe Français d'Etudes des Maladies du Motoneurone est de penser aussi à ces patients.

Il regroupe des praticiens ou des scientifiques qui sont intéressés par une collaboration sur les pathologies du motoneurone, et de développer une communication entre ce groupe et d'autres structures scientifiques ou non.

Un des objectifs majeurs est de promouvoir et de stimuler des programmes de recherches cliniques ou fondamentales.

Ce Groupe se réunit une fois par an dans le cadre des Journées de Neurologie de Langue Française, et il a été décidé, avec la réunion des Centres S.L.A., de faire une réunion annuelle de tous les membres du Groupe Français.

Le bureau se réunit deux fois par an et il y a une réunion conjointe avec le Conseil Scientifique de l'A.R.S..

Outre le bureau, il y a des membres titulaires et il y a des membres associés.

Il est clair que le développement des Centres S.L.A. va probablement nous amener à modifier un peu les statuts du Groupe parce qu'il va y avoir des professionnels para médicaux qui, évidemment et légitimement, veulent rejoindre le Groupe et on risque d'avoir effectivement un grand nombre d'adhérents à ce Groupe alors qu'auparavant, c'était essentiellement un groupe de médecins neurologues.

Les membres associés sont tous professionnels de santé intéressés par les maladies du motoneurone et les membres titulaires sont élus par les membres du bureau.

2 - Historique du Groupe

Les réflexions du Groupe ont commencé il y a déjà plusieurs années.

D'abord en 1999 à Paris, il y a eu un travail de réflexion sur l'état de la prise en charge des patients en France. C'était plutôt un état des lieux.

Il avait été néanmoins proposé un certain nombre de règles consensuelles minimales qui étaient essentiellement basées sur nos pratiques quotidiennes.

Un travail assez intéressant, peut être avant-gardiste, avait été réalisé au décours d'une réunion, en février 2000, à Montpellier où s'était posé le problème de l'éthique et de la génétique.

Et vous savez que, contrairement à la Maladie de Huntington, on ne peut pas faire de diagnostic pré-symptomatique dans la S.L.A. puisqu'on n'est pas dans une maladie monogénique.

Or, c'est vrai que dans les formes familiales de S.L.A., même si elles sont relativement rares, cela entraîne toujours des angoisses pour les enfants des patients qui sont dans ces familles et évidemment on doit s'interroger.

A Angers, en 2001, c'était vraiment le tournant avec la volonté très forte de tous les praticiens et de tous les personnels impliqués dans la prise en charge de la S.L.A. de créer des Centres et c'est ce qui a été fait.

On a essayé de faire une synthèse des différentes données actuelles sur la prise en charge des patients et cela a donné lieu à des publications dans deux ouvrages (cf Bulletin ARS n°17) qui sont une référence sur l'état actuel de la Sclérose Latérale Amyotrophique, réalisés par des professionnels français.

3 - Axes de recherche clinique

Il est clair qu'il y a évidemment de multiples axes de recherche clinique qui doivent être encore développés :

- des axes de recherche épidémiologique,
- des axes de recherche sur le plan de la prise en charge nutritionnelle et respiratoire,
- des réflexions en tout les cas sur les moyens d'évaluation du déficit moteur et, en particulier, de la force musculaire,
- et puis, évidemment, poursuivre les axes de recherche sur la génétique de la maladie.

a) Projet Hospitalier de Recherche Clinique sur le plan nutritionnel

Vous savez que, dans la prise en charge des patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique, il est proposé, dans le cadre des consultations multidisciplinaires, un volet sur les aspects nutritionnels.

En effet, il a été clairement démontré depuis plusieurs années que l'état nutritionnel des patients pouvait s'altérer au cours du temps.

Les causes de la dénutrition chez ces patients sont multiples et peuvent être liées à la fois à des troubles de la déglutition mais également à des troubles digestifs liés à une constipation.

Cela peut être lié aussi à un état plus affectif, avec une dépression, mais aussi, probablement, et c'est un élément assez important, **à une dépense énergétique qui est augmentée avec la mise en évidence d'un hyper métabolisme.**

Donc, il avait été décidé avec mon collègue de Clermont, le Pr Pierre Clavelou, de proposer un projet de recherche régional qui permette de valider un des moyens d'évaluation de l'état nutritionnel qui est « *l'impédancemétrie* », ce qui a été fait.

On a confirmé qu'il existe bien un hypermétabolisme de la maladie et cela nous a permis d'évaluer la prévalence de la dénutrition dans un groupe de patients atteints de S.L.A..

Le Groupe Français a proposé à Pierre Clavelou de coordonner tout un aspect qui est très important quand l'état nutritionnel des patients s'altère. Il peut être proposé la mise en place d'une alimentation entérale par une **sonde de gastrostomie**. Il y a plusieurs modalités possibles et, évidemment, on se pose la question de savoir :

- d'abord comment est acceptée la gastrostomie,
- quelles sont les complications que l'on peut observer après cette gastrostomie,
- et comment le patient et les aidants vivent la période post-gastrostomie.

Donc on a décidé de faire un P.H.R.C., **Projet Hospitalier de Recherche Clinique**, qui regroupe pratiquement tous les Centres S.L.A. en France, pour pouvoir étudier la qualité de vie avant et après gastrostomie, en recueillant les différentes complications et, en même temps, en voyant les modifications des paramètres nutritionnels et neurologiques après gastrostomie.

D'après la situation qui date de mars - on est un petit mieux actuellement -, on n'est pas tout à fait au rythme des inclusions que l'on s'était fixé mais, en allongeant un tout petit peu la période d'inclusion, on va arriver à inclure les 400 patients nécessaires à cette étude.

C'est un des objectifs majeurs du Groupe, ce projet nous tient vraiment beaucoup à cœur, et cette recherche permettra de montrer ou non les problèmes que peut poser la gastrostomie.

b) Recherche sur le plan respiratoire

Les aspects respiratoires sont également un deuxième aspect extrêmement important dans la prise en charge des patients atteints de S.L.A..

Vous savez que l'on peut proposer la mise en place de ventilation assistée non invasive au masque. Un PHRC qui était coordonné par le Dr Thierry Perez, à Lille, avait été instauré.

C'était un projet évidemment multicentrique qui se proposait d'évaluer la qualité de vie et la survie des patients, en proposant deux types de ventilation :

- une ventilation de nécessité lorsque l'on estimait, suivant certains critères, qu'il fallait absolument mettre la ventilation en place,
- et une ventilation qui était mise en place beaucoup plus précocément.

Il y a eu un gros problème d'inclusions. Probablement que ce projet était un peu trop ambitieux. Il a du être arrêté du fait du trop faible nombre d'inclusions.

C'est vrai que cela nous a fait nous interroger et on va redéfinir un nouveau projet de recherche clinique qui soit peut-être plus observationnel, et un peu plus limité dans ses objectifs.

c) Recherche sur le plan génétique

Sur le plan de la **génétique**, c'est le réseau S.L.A. familiale, il s'agit donc de continuer :

- à colliger les **prélèvements sanguins et l'A.D.N.**,
- à faire les études des **corrélations phénotypes/génotypes**,
- étudier, on l'a vu, les **facteurs de susceptibilité génétique**,
- et puis, évidemment, la recherche de nouveaux **gènes candidats**.

Quand on voit l'importance du gène SOD qui a conduit à essayer de dénombrer en grande partie les mécanismes physiopathologiques de la maladie, il est clair que si l'on a un deuxième gène candidat, cela permettra encore de mieux comprendre la maladie.

4 - Les perspectives

Le but du Groupe est de **favoriser les travaux de recherches cliniques et multicentriques**.

Aujourd'hui, la recherche clinique est difficile et il faut absolument que l'on puisse réaliser des travaux dans plusieurs Centres.

On a un souci également qui est d'essayer de **standardiser les données** que l'on collige à chaque consultation et d'avoir une base de données informatisée qui soit à peu près commune.

Il est clair que le Groupe va participer de façon très active à la réflexion sur les **règles consensuelles de prise en charge** des patients atteints de S.L.A. avec la Conférence de consensus ANAES en 2005.

Il y a également un groupe éthique qui a été mis en place à la Salpêtrière et le Groupe Français doit participer à cette **réflexion éthique** tant en ce qui concerne l'accompagnement des patients en fin de vie, mais aussi apporter sa réflexion sur les limites des nouvelles thérapeutiques et, comme je l'ai dit tout à l'heure, donner sa position à propos du diagnostic pré-symptomatique.

Le but également est de **favoriser la recherche thérapeutique qui nécessite une recherche multicentrique**.

Il faut qu'il y ait des collaborations avec la recherche fondamentale.

En conclusion, je dirais que le fait que les Centres SLA aient vu le jour est quand même le garant que la recherche clinique va certainement être encore plus active, qu'il faut continuer à collaborer évidemment avec les autres Sociétés et que ce travail est fait, en tout les cas, en lien étroit avec l'A.R.S..

QUESTIONS DE L'ASSEMBLEE

1 - En pratique, comment se passent les inclusions des patients dans le Projet Hospitalier de Recherche Clinique sur la ventilation ?

Pr Philippe Couratier : Il s'agit d'un projet multicentrique. Donc, les différents Centres adhèrent ou non à ce projet. Cela veut dire qu'il y a tout un travail préparatoire lorsque l'on soumet le PHRC et on s'engage avec son administration hospitalière à participer à ce travail de recherche clinique. Or, malgré toute la bonne volonté des Centres qui participaient, nous avons eu de grosses difficultés pour inclure les patients.

On leur proposait soit une ventilation de nécessité, soit une ventilation plus précoce et évidemment c'était randomisé.

Or certains patients nous ont dit : « *Je comprends que vous me donniez des arguments pour me ventiler puisqu'il faut le faire, mais si vous n'êtes pas sûr qu'il faille le faire précocement, je ne vais pas forcément accepter.* »

Nous l'avons proposé en donnant une information claire au patient et en expliquant les objectifs de la recherche clinique. Et nous nous sommes heurté à un problème d'inclusion, puisque beaucoup de patients ont refusé.

Pr Vincent Meininger : Le protocole de ventilation essayait de répondre à une question qui n'est pas complètement résolue : est-ce que la ventilation au masque apporte réellement quelque chose ?

On peut se poser la question puisque dans certaines pathologies, elle peut aggraver les malades.

Dans le cas du présent protocole, il y a eu à la fois des problèmes de défaut d'inclusion mais aussi des problèmes de critères.

Mais, attention, il ne s'agissait pas d'un essai thérapeutique.

2 - Et pour la gastrostomie ?

Pr Vincent Meininger : De même, la gastrostomie n'est pas un essai thérapeutique.

Et la recherche clinique sur la gastrostomie tente de répondre à une autre question : est-ce que la gastrostomie apporte quelque chose dans la qualité de vie et, ensuite, on se pose également la question de savoir si elle apporte aussi quelque chose au plan de la prolongation de la durée de vie.

Mais, comme vous l'a dit le Pr Couratier, ces projets de recherche clinique sont extrêmement compliqués à mettre en place parce qu'ils se heurtent aussi au fait qu'il n'est pas possible d'avoir un groupe témoin.

Nous ne sommes pas les seuls à avoir des problèmes. Cela fait quatre ans que au niveau européen, on se pose la question de savoir comment faire. Et personne ne répond.

Finalement les européens vont probablement faire comme nous, c'est-à-dire en fait des méthodes descriptives.

3 - Mise en garde

Pr Vincent Meininger :

Pour ce qui est des essais thérapeutiques.

Je voudrais d'abord mettre en garde sur l'utilisation abusive d'Internet et des modèles animaux.

Je pense que l'on a un peu trop tendance à dire : « si cela marche chez l'animal donc cela marche chez l'homme ».

J'ai montré dans mon exposé qu'au moins pour 4 molécules, nous avons eu un échec et, si l'on veut aller vraiment dans le détail de ces essais avec ces molécules, on n'est pas sûr de ne pas avoir aggravé la situation ; **l'utilisation sauvage d'une molécule n'est donc absolument pas garante d'un effet thérapeutique.**

Par ailleurs, j'ai tenté de vous montrer de façon un peu schématique et simple, même si ce n'est pas évident, **qu'ajouter deux molécules peut avoir un effet délétère.**

L'utilisation du **placebo** est souvent mal vécue et mal comprise. Le placebo est pourtant là pour protéger le malade.

Par exemple : dans les essais thérapeutiques avec les facteurs de croissance.

Avec les facteurs de croissance, nous avons eu trois essais et manifestement les produits ont aggravé les patients.

Et l'attitude de dire « après tout on ne perd rien », n'est pas forcément la bonne.

Car, d'abord, on perd, parce qu'**une information qui est mal faite est une information nulle** et, évidemment, aggraver les malades n'est pas forcément le but final.

Ce n'est pas parce que l'on prend un produit que ça va mieux.

4 - Quid des essais thérapeutiques à venir ?

Pr Vincent Meininger : Le gros problème de l'industrie pharmaceutique actuellement, c'est, qu'on le veuille ou non, qu'elle va subir un contre coup de la Sécurité Sociale.

Elle se concentre - on le voit par exemple avec le rapprochement entre Aventis et Sanofi - et, avec la concentration, il y aura des réductions de moyens.

Donc, on voit apparaître de plus en plus un désir de la part des compagnies pharmaceutiques, de réaliser des essais thérapeutiques courts : courts en délais et courts en nombre de malades.

Si on veut que les maladies orphelines bénéficient encore d'essais thérapeutiques, il va falloir passer par ces fourches caudines ; qui ne sont pas forcément inintéressantes.

Nous sommes actuellement dans une réflexion sur : est-il licite de faire des essais thérapeutiques sur 2000 ou 2500 malades ? Ce n'est pas forcément la meilleure solution.

Donc on essaie de trouver - certaines voies sont ouvertes - des moyens d'être plus prédictifs (?) avec un nombre de malade très restreint.

Cela est l'objectif. Plusieurs voies sont engagées là dessus avec des techniques extrêmement sophistiquées peut être un peu plus chères, mais en tout cas qui réduisent notablement le nombre de malades

Cela dit, ceci a un impact aussi sur les essais, c'est-à-dire, encore une fois, la plupart des malades vont se trouver frustrés, car nous allons faire des essais à 20-30 malades, pas plus.

Puis, si vraiment une molécule est prometteuse, on ira peut être sur des essais beaucoup plus importants. Mais, actuellement on l'a vu pour nos essais thérapeutiques depuis un an, au maximum c'est 20 malades par Centre et, au maximum, seuls 3 ou 4 Centres sont concernés.

Donc on est dans une stratégie de plus d'efficacité avec beaucoup moins de malades. Cela peut être considéré comme extrêmement frustrant par beaucoup de patients qui considèrent que l' « on ne fait rien ou pas grand-chose ... ». En fait, on fait, on fait beaucoup.

Il y a eu 6 essais thérapeutiques en un an, ce qui est énorme. Même si l'inclusion d'un nombre très restreint de malades fait que la plupart des malades ont l'impression qu'on n'a rien fait.

Donc, on a fait.

Mais, je le répète, un essai thérapeutique n'est pas significatif d'une guérison ; il n'est pas significatif de « On a trouvé », c'est « Je suis passé à côté de quelque chose ».

C'est vrai, je répète, nous cherchons à aller plus vite, plus rationnellement, avec des moyens plus précis.

Même si je comprends complètement l'angoisse des patients, je répète qu'en 14 ans nous avons brisé complètement les murs de l'incompréhension des mécanismes de la S.L.A..

Je ne pense pas qu'on ait autant de données actuellement pour aucune autre maladie.

Je ne sais pas si vous vous rendez compte de ce qu'a été la recherche pour le cancer.

Je ne pense pas qu'on perde du temps. Simplement on manipule actuellement des choses beaucoup plus complexes, nous n'en sommes pas, c'est clair, au stade ni de la pénicilline, ni même des thérapeutiques anti-cancéreuses qui sont des thérapeutiques où, encore une fois, la violence est de règle. On a affaire à des cellules jeunes, en pleine forme.

Dans la maladie neuro-dégénérative, on a affaire à des cellules extrêmement fragiles et nous pensons, de plus en plus, que des interventions thérapeutiques trop lourdes, trop difficiles sont plutôt délétères.

Je comprends donc l'anxiété des patients, mais sachez bien qu'il est fait beaucoup mais ce qui est fait ne l'est plus du tout à la même échelle parce qu'on détient aussi maintenant des moyens technologiques que nous n'avions pas il y a trois ans.

5 - Est-ce que vous pouvez nous donner une idée du nombre de groupes qui travaillent sur la S.L.A. ?

Pr Vincent Meininger : Aucun groupe travaille sur la S.L.A. mais il y a probablement des centaines de groupes de recherche qui ont quelque chose à voir avec la S.L.A..

De même, la recherche sur l'ensemble des maladies neuro dégénératives a une implication :

par exemple, les équipes qui travaillent sur la maladie de Huntington, travaillent sur des agrégats moléculaires. Si elles travaillent sur les agrégats moléculaires, elles travaillent de façon indirecte sur la S.L.A.. Par ailleurs, travailler sur le cancer, c'est également, dans une certaine mesure, travailler sur la S.L.A..

Il n'y a pas de cloisonnement. Simplement, de temps en temps, il faut avoir le génie de rajouter quelque chose, de prendre une idée à quelqu'un d'autre , c'est une question très compliquée !

Pr Jean Pouget : Cela dépend de quel type de recherche dont vous parlez, si c'est de la recherche fondamentale il est certain que les avancées peuvent venir quelque fois d'horizons très différents. On l'a vu pour les maladies génétiques

6 - Est-ce que les différentes équipes sont en relations les unes avec les autres ?

Pr Vincent Meininger : Des réunions entre nous on en a à peu près une par mois, y compris la réunion quotidienne, qui est le mail et internet. Ne pensez pas que aucun d'entre nous ne soit pas au courant sur ce que font les groupes aux Etats-Unis ou en Europe.

En Europe en tout cas, nous sommes constamment en relation les uns avec les autres et la plupart des groupes américains aussi.

**7 - Assiste-t-on à un accroissement du nombre de cas de S.L.A. actuellement ?
L'environnement joue-t-il un rôle ?**

Cause de la S.L.A. ?

Pr Vincent Meininger : Il y a effectivement une augmentation de l'incidence dont il n'est même pas encore sûr - c'est le problème des statistiques - qu'elle soit liée au vieillissement de la population.

Pour ce qui est du rôle de l'environnement, il n'est pas complètement clair, même s'il est toujours présumé.

Cela dit, pour moi, l'environnement c'est un peu comme le facteur psychologique, c'est-à-dire qu'on s'en sert quand on ne sait pas trop. Je pense que le jour où l'on saura un peu mieux, on aura des visions un peu plus simples.

Ce qu'il y a derrière ces questions, c'est le problème de la connaissance de la cause.

Dans ce domaine, nous savons en tout cas deux choses :

1/ nous savons qu'il faut à peu près 15 ans entre la première atteinte motoneuronale et l'expression clinique de la maladie ;

2/ une fois que le processus est déclenché dans la cellule, il devient tout à fait indépendant de la cause.

Par conséquent, il est finalement plus important de connaître les mécanismes de la maladie pour pouvoir agir dessus plutôt que de savoir pourquoi, sans savoir comment.

C'est la stratégie que nous avons actuellement, une stratégie pragmatique.

On suppose que la cause est multifactorielle.

Ce qui ressort de nos études c'est une évolution très claire de l'histoire naturelle de la maladie. Elle n'est plus du tout la même - et cela tous les groupes en sont d'accord, depuis la modification de la prise en charge et les thérapeutiques proposées.

On a modifié déjà l'aspect histoire naturelle de la maladie, c'est-à-dire la durée de vie moyenne, le nombre de patients à évolution stable ...

Les choses ont commencé à bouger avec le Rilutek mais pas seulement avec le Rilutek.