

TOUS EN SELLES CONTRE LA SLA

**Pour la mise en place
d'une étude d'impact d'un
traitement TMF¹**

contre la

**SCLEROSE LATERALE
AMYOTROPHIQUE**

A titre compassionnel

Karine BRAILLY
Virginie DELMAS
Gérard DE BIASI
Sandrine MORO
Hélène PINEL

Tousensellescontrelasla@gmail.com

Août 2020

¹ TMF : Transplantation de Matières (ou Microbiote) Fécales



Avec le soutien des associations

Association Loi de 1901 - Reconnue d'intérêt général

L'ARMC

L'Aide à la Recherche des Maladies du Cerveau
«J'ai parrainé l'ARMC parce que c'est une petite association qui défend une grande cause» Loïck PEYRON





TABLE DES MATIERES

Qui Sommes nous ?.....	4
Quels sont nos Objectifs ?.....	5
Ce que nous avons compris de nos recherches sur le microbiote.....	5
Ce que nous voulons.....	6
La sclÉrose latÉrale amyotrophique ou SLA.....	7
Pour rappel , la SLA c'est.....	7
Pourquoi la SLA ?.....	7
Le mécanisme de la SLA	8
Les pistes en détail	10
Limites des études.....	19
Les autres études en cours	20
un espoir : La TRANSPLANTATION de MATIERES FECALES (TMF)	21
Qu'est-ce que c'est ?.....	21
D'où viennent ces transplantations, histoire ?.....	21
Comment se passe une transplantation fécale ?	21
Pour quelles maladies ?.....	22
Etudes sur TMF et effets des maladies neurologiques.....	23
Des risques ?.....	28
Conclusion.....	29
Témoignages.....	30
Glossaires.....	40
ANNEXE 1 : Serment d'Hippocrate.....	45
ANNEXE 2 : Détails de certains essais ou étude en cours	46

Note : les mots suivis d'un astérisque * sont expliqués dans le glossaire à la fin du document.



QUI SOMMES NOUS ?

À l'origine, c'est l'idée de Virginie DELMAS... Virginie est la femme de Frédéric, 34 ans. Frédéric, comme le célèbre physicien Stephen HAWKING décédé en 2018, est atteint de la SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique), appelée encore maladie de Charcot. Cette maladie rare est une pathologie neurodégénérative conduisant à l'affaiblissement et la paralysie inexorable des muscles. Devant l'impuissance médicale actuelle, Virginie a cherché sur le NET à comprendre le « pourquoi » de la maladie. Elle en a tiré la conviction qu'il existe une piste thérapeutique non encore explorée et porteuse d'espoir.

De plus en plus d'études tendent ainsi à prouver qu'il existe un lien entre la flore intestinale (Microbiote*) et la SLA. Surpoids, dépression, diabète, maladies de peau... et si tout se jouait dans l'intestin ? Telle est la première phrase de la couverture du livre *Le charme discret de l'intestin*².

Les résultats d'une étude belge³ démontrent en effet que le microbiote intestinal des patients SLA se caractérise par certaines différences par rapport aux témoins, quel que soit le degré d'incapacité. De plus, la composition du microbiote intestinal change au cours de la maladie. Fait intéressant, un déséquilibre entre les groupes microbiens potentiellement protecteurs, tels que les Bacteroidetes, et d'autres avec une activité neurotoxique ou pro-inflammatoire potentielle, comme les Cyanobacteria, a été mis en évidence.

Virginie a trouvé sur le site web PMC « US National Library of Medicine National Institutes of Health » cet article⁴ qui propose de cibler le microbiote* intestinal pour atténuer la progression de la maladie dans la sclérose latérale amyotrophique. Mieux, un nouvel article⁵ sur ce même site suggère que la Transplantation de Matières Fécales (TMF en français, FMT en anglais) peut être une option de traitement prometteuse pour plusieurs troubles neurologiques. Cependant, les preuves disponibles sont encore rares et certains résultats contrastés ont été observés. Un nombre limité d'études chez l'homme a été réalisé ou est en cours, tandis que pour certains troubles, seules des expériences animales ont été menées. Enfin, ce dernier article paru en juillet 2019⁶ montre que le changement du microbiote peut avoir des effets bénéfiques sur l'Alzheimer chez la souris mais aussi la SLA. Non seulement les neurologues contactés ne nous proposent rien, mais ils ne nous laissent aucun espoir de guérison. Un an s'est déjà écoulé depuis la publication de l'article sans test en France, quand on sait que l'espérance de vie médiane d'un malade de la SLA est de 3 ans après le diagnostic.

Virginie partage, interroge. Les autres malades échangent. Même les plus célèbres d'entre eux, comme Pone⁷, suggèrent qu'il existe des pistes. Sa maladie a cessé d'évoluer après une longue période de repos de ses intestins. Karine parvient à maintenir son poids et l'évolution de sa SLA en réalisant des jeûnes intermittents.

Virginie entraîne dans son sillage Karine, Sandrine, Gérard, Hélène...

C'est pourquoi, afin que la **TMF comme soin à titre compassionnel** puisse être prescrite et réalisée pour les malades de la SLA, nous lançons un appel. Celui-ci vise à trouver un médecin, un groupe de recherche médicale, ou un laboratoire dans le but d'explorer cette piste thérapeutique. Notre démarche s'intitule : **Tous en Selles contre la SLA.**

²Giulia ENDERS : ACTES SUD

³<https://als.be/fr/Etude-sur-composition-microbiote?fbclid=IwAR3OHjzz4pmMw9ntmmRB3bdbRF2ogOyJ46EwA4hmxCuzlRA6gxPHSB7mGZk>
⁴<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5344195/?fbclid=IwAR2HrIfz-ktm0RcieREYuva9pIzwN0oI8PeE5I1DeLw6leIFD5a6ZlvNB0#!po=72,6667>
⁵https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105733/?fbclid=IwAR1fON8ssEJtTtDix1t_VWtzQLLDvezDbflhue6X3_uNwuAGnyF9INjp7VU#_ffn_section
⁶<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31330533/>
⁷<http://laslapourlesnuls.com/une-piste/> et https://www.youtube.com/watch?edufilter=NULL&v=gVki_1-DS6k



QUELS SONT NOS OBJECTIFS ?

L'espérance de vie des malades de la SLA oscille entre 3 et 5 ans. La maladie avance par étapes, avec la perte de la parole ou des mouvements, puis les problèmes de déglutition et de respiration, sans jamais que le malade ne perde sa lucidité.

Il y a bien des études en cours, et mêmes les neurologues qui nous suivent semblent avoir de l'espoir sur certains essais cliniques en phase 3.

Mais, nous, nous manquons de temps, quand on sait que la majorité du corps médical dissuade les malades à faire la trachéotomie, seul moyen pour survivre lorsque le malade ne peut plus respirer de lui-même. Pone⁸ écrit : « Nous sommes seulement 3% de malades qui choisissons la trachéotomie en France contre 46 % au Japon. Les japonais ont certainement un rapport différent à la maladie et à la mort, mais je ne pense pas que cela justifie entièrement un tel delta ».

L'ensemble des articles repris dans le chapitre suivant confirme qu'en France, la piste du microbiote est sous-estimée. Si ce traitement améliorerait les symptômes d'un seul malade, cela serait un gain. Aujourd'hui, il n'existe **RIEN**.

Ce que nous avons compris de nos recherches sur le microbiote

Dès 2013, des publications scientifiques brossent les contours d'une démarche scientifique sur le microbiote, pour rechercher des altérations du microbiote chez les patients SLA. La confirmation intervient en 2015, sur un modèle murin, et l'étude suggère un nouveau rôle potentiel de l'épithélium* intestinal et du microbiome dans la progression de la SLA. Deux ans après, 2017, il est confirmé que la dysbiose* intestinale précède le développement et la progression des symptômes de la SLA sur l'Homme. L'inversion de la dysbiose intestinale avec une intervention probiotique alimentaire atténue les symptômes et la progression de la SLA, inverse le dysfonctionnement de la barrière intestinale et prolonge la durée de vie en bonne santé.

L'année 2019 est pour nous un tournant, une nouvelle publication décrit les soins reçus par un malade diagnostiqué SLA. Premier test de TMF avec un arrêt de l'évolution de la maladie.

Si en 2019, il avait été démontré l'influence de certaines bactéries, en 2020, une nouvelle étude confirme que le microbiome peut être modifié chez les souris SLA et peut influencer la progression de la maladie dans ce modèle.

En juillet 2020 démarre une étude sur le microbiote sur 42 patients dont 14 placebo. C'est un espoir, mais la fin de l'étude est prévue pour 2022.

7 ans ont passé, à l'heure du big data, une recherche à plus grande échelle n'est toujours pas démarrée. Face aux faibles risques et à une vie immobile et dépendante, beaucoup de malades de la SLA sont volontaires.

Vous trouverez le détail des publications dans le chapitre suivant « Les pistes en détail » en page 10 .

⁸ <http://laslapourlesnuls.com/3-pourcent/>



LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE OU SLA

Pour rappel , la SLA c'est

Voilà ce que dit la Fédération Française de Neurologie <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/la-sclerose-laterale-amyotrophique-sla>

La SLA est une maladie neurologique qui atteint sélectivement les cellules nerveuses qui assurent notre motricité volontaire, c'est-à-dire la contraction de nos muscles sous l'influence de notre volonté. Ces cellules nerveuses motrices sont de deux types :

- les neurones moteurs centraux, situés dans une région particulière de notre cerveau, le cortex moteur, qui sont activés sur notre commande et vont transmettre cet ordre jusqu'à la moelle épinière.
- les neurones moteurs périphériques, ou motoneurons, qui sont situés dans une région de la moelle épinière, la corne antérieure, et qui vont transmettre la commande motrice jusqu'aux muscles, par l'intermédiaire des nerfs.

Elle est aussi appelée maladie de Charcot, du nom du neurologue français qui l'a décrite à la fin du 19^e siècle.

Le terme « sclérose » vient du tissu cicatriciel, scléreux, qui remplace les neurones moteurs atteints par la maladie, « latérale » car les prolongements de ces neurones occupent la partie latérale de la moelle épinière, « amyotrophique » car les muscles qui ne sont plus commandés par les motoneurons vont s'atrophier. Elle touche surtout l'adulte entre 40 et 70 ans, un peu plus souvent les hommes que les femmes. En France, il y a environ 1 000 nouveaux cas de SLA par an, et environ 6 000 personnes en sont atteintes. Elle s'observe dans toutes les régions du monde.

Pourquoi la SLA ?

D'après la Fédération Française de Neurologie <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/la-sclerose-laterale-amyotrophique-sla>, la cause première de la SLA n'est pas connue. Elle est classée dans les maladies dégénératives du système nerveux, comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, mais les cellules nerveuses atteintes sont différentes (sélectivité pour les cellules nerveuses motrices dans le cas de la SLA). Ces neurones vont mourir progressivement. Cette maladie n'est pas contagieuse et aucun agent infectieux, viral en particulier, n'a été trouvé. Il ne s'agit pas d'une maladie transmissible à sa descendance dans l'immense majorité des cas. Dans 10 à 20% des cas, on peut observer plusieurs cas dans la même famille, on parle alors de SLA « familiale ». Ceci ne signifie pas que la cause est uniquement génétique, mais qu'il peut y avoir dans cette famille un terrain favorisant la survenue de la maladie (gènes de susceptibilité). Si l'on ne connaît pas la cause première de la maladie, certaines étapes précédant la mort des neurones moteurs sont connues et font l'objet de beaucoup de travaux de recherche. Leur but est de mieux comprendre et de mieux traiter ces mécanismes (rôle d'un excès de glutamate, d'anomalies d'une oxydation particulière ou stress oxydatif).



Le mécanisme de la SLA

Extrait du site <https://portail-sla.fr/sclerose-laterale-amyotrophique/>

LA MALADIE EST GÉNÉRALEMENT SPORADIQUE, MAIS IL EXISTE DES FORMES GÉNÉTIQUES FAMILIALES

Dans la grande majorité des cas, la maladie est sporadique, c'est-à-dire qu'elle survient isolément en l'absence d'autres cas de SLA dans la famille. Dans ces cas, elle n'est pas transmissible.

Les formes familiales, définies par l'identification d'au moins 2 cas dans une généalogie, représentent 10 à 15% des cas de SLA. Ces formes sont liées à des mutations génétiques. Il faut toutefois savoir que, étant donné le caractère non exceptionnel de la SLA, la survenue de deux cas dans une même famille peut être liée au hasard et n'implique donc pas nécessairement le caractère génétique de la maladie.

Le statut de SLA familiale ne peut être défini pour un individu donné que s'il existe un autre cas de SLA dans la famille, quel que soit le degré de parenté, et si une mutation génétique a déjà été identifiée dans cette même famille. Attention, le mode de transmission varie selon le gène en cause, d'où l'importance du conseil génétique.

La recherche de mutation dans un gène causal se fait par analyse de biologie moléculaire sur une prise de sang, dans le respect du contexte réglementaire.

Seule la détection d'une mutation génétique reconnue causale permet d'affirmer le caractère génétique de la maladie.

En l'absence de détection d'une mutation, on parle de SLA sporadique, sauf si le contexte familial objective d'autres cas. On parlera alors de SLA génétique sans gène objectivé.

L'ORIGINE PRIMAIRE DE LA SLA SPORADIQUE RESTE INCONNUE

On ne connaît pas la cause initiale des formes sporadiques de SLA. La maladie est probablement multifactorielle, faisant intervenir des facteurs environnementaux et probablement également des facteurs de susceptibilité génétique. Certains facteurs environnementaux ont été suspectés, mais aucun n'a pu être confirmé à ce jour. Le rôle favorisant d'une activité physique importante ou de traumatismes répétés a été soulevé, mais n'est pas prouvé. Quelles que soient les hypothèses formulées à partir d'études réalisées sur de larges populations de patients, il faut souligner qu'aucune donnée actuelle ne permet de remonter à une cause environnementale dans un cas individuel.

On connaît par contre la cause des formes génétiques de la maladie : mutation reconnue causale dans les gènes identifiés. Elles représentent un groupe hétérogène. Certaines sont liées au dysfonctionnement d'un gène unique (« formes monogéniques »). C'est dans ces formes que les progrès de la génétique ont permis d'identifier certains gènes responsables. L'anomalie la plus fréquente est une mutation dans le gène C9ORF72 (près de 50% des formes familiales) ou dans le gène de la SOD1 (responsable que d'environ 15% de l'ensemble des formes génétiques). Une quarantaine de gènes de causalité sont identifiés, tels TDP43, FUS, ou TBKI..., certains n'affectant qu'une population très limitée. D'autres formes correspondent à une hérédité complexe, le développement de la maladie nécessitant probablement la présence d'anomalies de plusieurs gènes (« formes multigéniques »).

Cette forte hétérogénéité explique que devant une forme familiale de SLA, il n'est pas possible d'identifier une anomalie génétique dans tous les cas.



LES MÉCANISMES BIOLOGIQUES DE LA SLA SONT DE MIEUX EN MIEUX COMPRIS

La maladie résulte d'une cascade d'événements biologiques multiples conduisant à la mort des motoneurones. Beaucoup de progrès ont été réalisés dans la caractérisation des anomalies, notamment grâce à l'analyse de modèles animaux de la maladie et de la connaissance des anomalies génétiques.

Augmentation de l'excitabilité des neurones moteurs. C'est sur cette base qu'est utilisé le Riluzole.

Anomalies des mitochondries*, organites* cellulaires qui produisent l'énergie nécessaire au métabolisme des motoneurones. Leur rôle est important, mais vraisemblablement induit. Leur souffrance conditionne le motoneurone à entrer dans une voie finale de mort cellulaire où interviennent des phénomènes d'apoptose (ou « mort cellulaire programmée »).

Accumulation reconnue de protéines mal formées (type TDP43, FUS ou SOD1) dans les neurones moteurs. Par analogie à ce qu'on connaît des maladies à prions, cette accumulation serait à l'origine de la dégénérescence et leur transmission de cellule à cellule pourrait expliquer la diffusion progressive de la maladie. Ces mécanismes sont particulièrement reconnus dans les formes génétiques, mais existent aussi dans les formes sporadiques.

Certaines anomalies génétiques identifiées dans la SLA codent pour des protéines qui ont un rôle direct dans l'immunité et la neuroinflammation. Ainsi, l'expression de cellules de l'immunité de type CD4 et CD8 est modifiée, tout comme les mastocytes qui participent aux réactions immunitaires.

- Les mécanismes de dégénérescence du neurone moteur sont interdépendants et ont probablement une importance relative qui varie en fonction des stades de la maladie.
- Il est de plus reconnu qu'il y a différentes SLA. Toutes sont l'expression symptomatique de la mort des neurones moteurs, avec une extension « en tache d'huile ». Mais chaque SLA d'origine génétique représente selon le gène en cause une maladie à part entière avec ses propres mécanismes moléculaires. Les SLA sporadiques d'un autre côté résulteraient de causes initiales différentes (immunitaires, métaboliques, transport et excitabilité axonale...) associées à des facteurs de susceptibilité. Ce qui paraît très vraisemblable puisqu'on sait que l'expression clinique des SLA est variable tant dans la topographie des régions atteintes, que dans leur gravité ou leur vitesse d'évolution.



Les pistes en détail

Au-delà de ces explications, il semblerait qu'il existe d'autres pistes.

Dans les définitions ci-dessus, jamais il n'est fait mention d'un potentiel lien avec les intestins.

Dans ce chapitre, nous avons regroupé 14 articles trouvés sur différents sites scientifiques. Nous citons l'année de publication, si l'étude porte sur des modèles murins ou humains, un résumé, le lien vers le site, et le titre dans la langue d'origine. Nous avons choisi un ordre chronologique pour les présenter.

I. 2013 : Article publié le 22 juillet 2013

Bien qu'aucun essai clinique n'ait été publié sur la TMF et la SLA, cet article en brosse les contours en 2013.

Il est plausible que le microbiome fécal joue un rôle dans certains troubles neurologiques, dont la SLA. Compte tenu du manque de thérapies efficaces, du coût relativement faible et du peu de risques de la TMF (si elle est effectuée par des centres cliniques expérimentés), d'autres investigations dans ce domaine en développement apporteraient peut-être une solution. L'article décrit les prochaines étapes : une analyse moléculaire détaillée des bactéries intestinales chez les patients SLA, et si des altérations sont détectées dans le microbiome intestinal des patients SLA, un contrôle sur des modèles animaux, tels que des souris SLA. Ces études pourraient utiliser les mêmes schémas thérapeutiques sans germes et/ou probiotiques que ceux publiés dans des modèles murins d'EAE (Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale), de la maladie d'Alzheimer et de l'obésité.



ALS Untangled No. 21: Fecal transplants

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a technique whereby stool from a healthy donor is delivered into the GI tract of a sick patient. On behalf of PALS who requested it, we herein review the evidence for using FMT to treat ALS.

https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2013.814981?fbclid=IwAR1se8EHJbbGN4_oNd48uRDhhuyiR2RGbTcrpFogBt6i5smLcxw7S8cdz6Q&



2. 2015: Etude Avril 2014 / Modèle murin SLA SOD1

L'analyse des coordonnées principales* a indiqué une différence dans les communautés microbiennes fécales entre la SLA et les souris de type sauvage. Cette étude suggère un nouveau rôle potentiel de l'épithélium* intestinal et du microbiome dans la progression de la SLA.



Leaky intestine and impaired microbiome in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model - PubMed

Emerging evidence has demonstrated that intestinal homeostasis and the microbiome play essential roles in neurological diseases, such as Parkinson's disease. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by a progressive loss of motor neurons and muscle atrop ...

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25847918/>

3. 2017 : Publication Septembre 2018 / Humain.

Dans une étude préclinique précédente utilisant un modèle murin de la SLA, il a été démontré que la dysbiose* intestinale précède le développement et la progression des symptômes de la SLA et que l'inversion de la dysbiose intestinale avec une intervention probiotique alimentaire atténue les symptômes et la progression de la SLA, inverse le dysfonctionnement de la barrière intestinale et prolonge la durée de vie en bonne santé. Cela indique fortement que la dysbiose intestinale peut être une cause modifiable de la SLA. Cette étude clinique transversale confirme les preuves précliniques et cliniques récemment émergentes liant la SLA à la dysbiose intestinale et à l'infection microbienne systémique, et fournit ainsi une justification pour une future enquête scientifique sur la dysbiose intestinale en tant que cible thérapeutique potentielle pour étendre la durée de vie des patients humains diagnostiqués SLA.

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Linked to Intestinal Microbiota Dysbiosis& Systemic Microbial Infection in Human Patients: A Cross-Sectional Clinical Study

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) or Lou Gehrig's disease is a neurodegenerative and neuromuscular disorder characterized by a progressive death of motor neurons & motor paralysis that culminates in death, usually within 3-5 years of diagnosis from respiratory failure due to paralysis. Currently approved ALS therapies are not curative and fail to increase healthy lifespan.

clinmedjournals.org

<https://clinmedjournals.org/articles/ijnd/international-journal-of-neurodegenerative-disorders-ijnd-1-003.php?jid=ijnd>



4. 2017: Publication 24.01.2017 / Modèle murin SLA

Les résultats de cette étude mettent en évidence le rôle complexe du microbiome* intestinal et de l'épithélium* intestinal dans la progression de la SLA, et présentent le butyrate* comme un réactif thérapeutique potentiel pour restaurer la dysbiose* liée à la SLA.

Target Intestinal Microbiota to Alleviate Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis

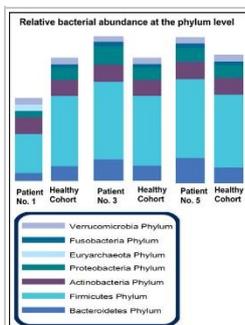
Emerging evidence has demonstrated that gut microbiome plays essential roles in the pathogenesis of human diseases in distal organs. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by the progressive loss of motor neurons. Treatment with the only drug approved by the US Food and Drug Administration for use in ALS, riluzole, extends a patient's life span by only a few months. Thus, there is an urgent need to develop novel interventions that for alleviate disease progression and improve quality of life in patients with ALS.

www.clinicaltherapeutics.com

[https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(16\)30927-4/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(16)30927-4/fulltext)

5. 2017 - Publié en Septembre 2017 / Humain

Cette étude a évalué la santé gastro-intestinale et le profil du microbiome des selles dans une petite cohorte de patients atteints de troubles du neurone moteur. Tous les patients présentaient une altération de leur microbiome intestinal caractérisée par une faible diversité du microbiome par rapport aux cohortes saines avec une abondance relativement intacte. Une majorité de patients présentaient des signes d'inflammation intestinale. Rétrospectivement, tous les patients présentaient des symptômes gastro-intestinaux antérieurs à l'apparition des symptômes neurologiques. À notre connaissance, il s'agit du premier examen complet des marqueurs inflammatoires dans les selles de patients atteints d'une maladie du motoneurone. Un microbiome aberrant a été rapporté dans des études antérieures sur l'homme et dans le modèle de souris SOD1^{G93A} dans lequel une dysbiose et une perte d'homéostasie intestinale sont associées à la progression de la maladie (Fang et al. 2016 ; Zhang et coll. 2017). Nos résultats actuels s'ajoutent à cette ligne de recherche suggérant un rôle potentiel de l'inflammation intestinale et le microbiome dans le développement et/ou la progression de la SLA et de la MND humaines.



Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease - Rowin - 2017 - Physiological Reports - Wiley Online Library

Introduction. The human gut microbiome has been referred to as a "mega organ" harboring 10¹⁴ microbes and 4 × 10⁶ genes, outnumbering human genes by 150:1 (Bhattacharjee and Lukiw 2013; Collins 2014). Emerging evidence suggests an altered gut microbiome may contribute to the development of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's and Alzheimer's disease.

physoc.onlinelibrary.wiley.com

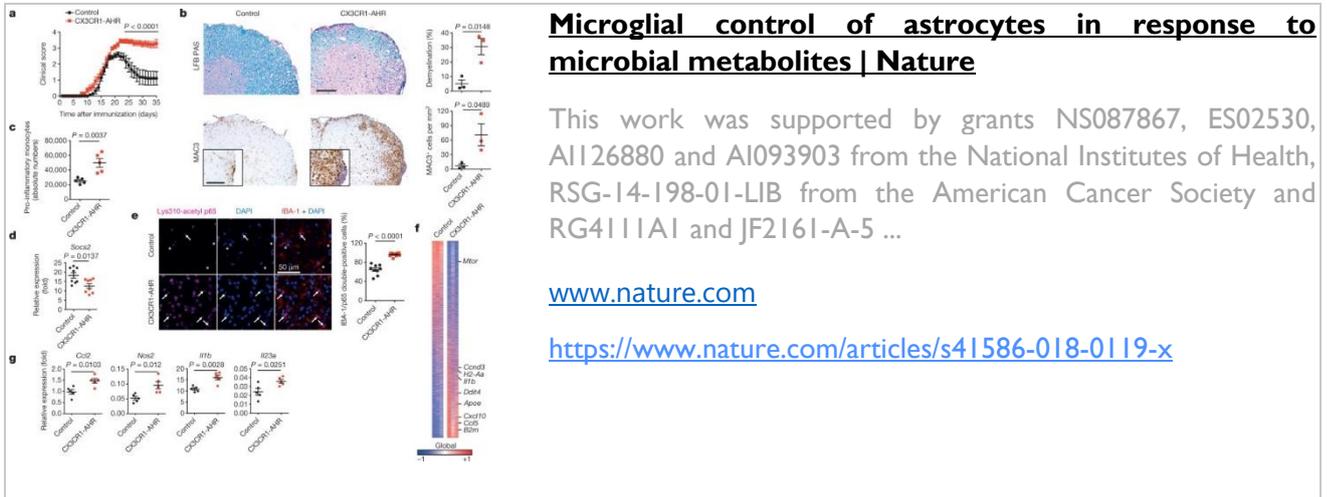
<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.14814/phy2.13443>

6. 2018 - Publié en Mai 2018 / Humain



Cette étude payante publiée sur www.nature.com donne un éclairage nouveau sur le lien entre l'intestin et le cerveau, démêlant l'interaction complexe qui permet aux sous-produits de micro-organismes vivant dans l'intestin d'influencer la progression des maladies neurodégénératives.

medicalxpress.com/news/2018-05-gut-neurologic-disease.html



7. 2018 - Publié en décembre 2018 / Humain

L'objectif était d'étudier les principaux groupes microbiens intestinaux humains et la diversité microbienne globale dans la SLA et les sujets sains, et confirme qu'il y a des différences dans le microbiote des patients SLA.

Potential Role of Gut Microbiota in ALS Pathogenesis and Pos... : Journal of Clinical Gastroenterology

Our aim was to study the main human gut microbial groups and the overall microbial diversity in ALS and healthy subjects. Moreover we have examined the influence of a treatment with a specific bacteriotherapy composed of Lactobacillus strains (Lactobacillus fermentum, Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus salivarius) acting on the gastrointestinal barrier. Methods ...

journals.lww.com

https://journals.lww.com/jcge/Abstract/2018/11001/Potential_Role_of_Gut_Microbiota_in_ALS.14.aspx



8. 2019 : Publication d'Avril 2019 / Humain

Cette publication décrit les soins reçus par un malade diagnostiqué SLA.

L'IMT (Intestinal Microbiota Transplantation) a arrêté l'évolution de la SLA, La plupart des comorbidités a diminué, ce qui nous oblige à conclure qu'en plus du processus neurologique primaire, **l'IMT corrige généralement la plupart des comorbidités**, offrant au patient une meilleure qualité de vie. Ce traitement est sans danger. Le malade a présenté des rots, qui ont cédé spontanément.

	<p>Lateral Amyotrophic Sclerosis and Intestinal Microbiota Transplantation</p> <p>Conclusion :</p> <p>The IMT is beneficial in our patient and, other authors, as well as us describes success cases, we consider that it is a procedure that should not be disregarded. The IMT is innocuous. Our patient presented burps, which yielded spontaneously. The LAS has not evolved in 6 months, although we must continue the follow-up, to set a definitive criterion. Most of the comorbidities subsided, which forces us to conclude that in addition to the primary neurological process, the IMT usually corrects most of the comorbidities, providing the patient with a higher quality of life. Bases and success stories appear in the literature, which conclude the importance of the IMT.</p> <p>https://crimsonpublishers.com/gmr/pdf/GMR.000558.pdf?fbclid=IwAR0eXtv7cE3mv7Nj0mP7si-KH8HBIK6R6G4n8NyeaTnF4hFDEePy9Hxjwog</p>
---	--

9. 2019 : Publication payante 22.07.2019 / Modèle murin SLA SOD1

Cette étude fait un lien entre la dysbiose et la SLA. Ils démontrent que la bactérie *Akkermansia muciniphila* (AM) **améliore** tandis que les couples de *Ruminococcus* et *Parabacteroides distasonis* exacerbent les symptômes de la SLA.

En outre, les souris Sod1-Tg auxquelles on administre l'AM accumulent le nicotinamide associé à l'AM dans le système nerveux central, et une supplémentation systémique en nicotinamide améliore les symptômes moteurs et les modèles d'expression génique dans la moelle épinière des souris Sod1-Tg. Chez l'homme, sont identifiés des configurations distinctes de microbiome et de métabolite - y compris des niveaux réduits de nicotinamide systémique et dans le liquide céphalo-rachidien - dans une petite étude préliminaire qui compare les patients atteints de SLA avec les témoins domestiques.

Cette étude suggère des interactions microbiome-cerveau liées à l'environnement pouvant moduler la SLA chez la souris, et appelle à des investigations similaires sous la forme humaine de la maladie.



nature

Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a complex neurodegenerative disorder, in which the clinical manifestations may be influenced by genetic and unknown environmental factors. Here we show that ALS-prone Sod1 transgenic (Sod1-Tg) mice have a pre-symptomatic, vivarium-dependent dysbiosis and altered metabolite configuration, coupled with an exacerbated disease under germ-free conditions or after treatment with broad-spectrum antibiotics. We correlate eleven distinct commensal bacteria at our vivarium with the severity of ALS in mice, and by their individual supplementation into antibiotic-treated Sod1-Tg mice we demonstrate that Akkermansiamuciniphila (AM) ameliorates whereas Ruminococcus torques and Parabacteroides distasonis exacerbate the symptoms of ALS. Furthermore, Sod1-Tg mice that are administered AM are found to accumulate AM-associated nicotinamide in the central nervous system, and systemic supplementation of nicotinamide improves motor symptoms and gene expression patterns in the spinal cord of Sod1-Tg mice. In humans, we identify distinct microbiome and metabolite configurations—including reduced levels of nicotinamide systemically and in the cerebrospinal fluid—in a small preliminary study that compares patients with ALS with household controls. We suggest that environmentally driven microbiome–brain interactions may modulate ALS in mice, and we call for similar investigations in the human form of the disease.

<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1443-5>

10. 2019 : Publication 15.11.2019 / Modèle murin SOD1

Le document suivant est une étude longitudinale de trois paramètres biologiques ayant un rôle potentiel dans la SLA (ie microbiome intestinal, système immunitaire, épigénome*) par rapport à la dégénérescence neuromusculaire (ie atrophie musculaire, force de préhension, coordination motrice) dans un modèle de souris ALS SOD1^{G93A}

Dans l'ensemble, les résultats fournissent une feuille de route pour les changements chronologiques qui se produisent dans le microbiome intestinal et le système immunitaire par rapport à l'apparition et la progression de la maladie dans le modèle de souris SOD1^{G93A}.



Temporal evolution of the microbiome, immune system and epigenome with disease progression in ALS mice | Disease Models & Mechanisms

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a terminal neurodegenerative disease. Genetic predisposition, epigenetic changes, aging and accumulated life-long environmental exposures are known ALS risk factors. The complex and dynamic interplay between these pathological influences plays a role in disease onset and progression. Recently, the gut microbiome has also been implicated in ALS development.

dmm.biologists.org

<https://dmm.biologists.org/content/13/2/dmm041947>



11. 2020 : Publication payante 13.05.2020 / modèle murin C9orf72

Cette publication constate que la réduction de la charge microbienne chez les souris mutantes avec des antibiotiques à large spectre - ainsi que la transplantation de la microflore intestinale à partir d'un environnement protecteur - atténuait les phénotypes inflammatoires, même après leur apparition. Ces études fournissent des preuves supplémentaires que la composition microbienne de notre intestin a un rôle important dans la santé du cerveau et peut interagir de manière surprenante avec des facteurs de risque génétiques bien connus de troubles du système nerveux "

nature

C9orf72 suppresses systemic and neural inflammation induced by gut bacteria

Hexanucleotide-repeat expansion in C9ORF72 is the most common genetic variant that contributes to amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia^{1,2}. The C9ORF72 mutation acts through gain- and loss-of-function mechanisms to induce pathways that are implicated in neural degeneration^{3,4,5,6,7,8,9}. The expansion is transcribed into a long repetitive RNA, which negatively sequesters RNA-binding proteins⁵ before its non-canonical translation into neural-toxic dipeptide proteins^{3,4}. The failure of RNA polymerase to read through the mutation also reduces the abundance of the endogenous C9ORF72 gene product, which functions in endolysosomal pathways and suppresses systemic and neural inflammation^{6,7,8,9}. Notably, the effects of the repeat expansion act with incomplete penetrance in families with a high prevalence of amyotrophic lateral sclerosis or frontotemporal dementia, indicating that either genetic or environmental factors modify the risk of disease for each individual. Identifying disease modifiers is of considerable translational interest, as it could suggest strategies to diminish the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis or frontotemporal dementia, or to slow progression. Here we report that an environment with reduced abundance of immune-stimulating bacteria^{10,11} protects C9orf72-mutant mice from premature mortality and significantly ameliorates their underlying systemic inflammation and autoimmunity. Consistent with C9orf72 functioning to prevent microbiota from inducing a pathological inflammatory response, we found that reducing the microbial burden in mutant mice with broad spectrum antibiotics—as well as transplanting gut microflora from a protective environment—attenuated inflammatory phenotypes, even after their onset. Our studies provide further evidence that the microbial composition of our gut has an important role in brain health and can interact in surprising ways with well-known genetic risk factors for disorders of the nervous system.

<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2288-7>



12. 2020 : Publication 5.06.2020 / Murin

En 2019, il avait été démontré l'influence de certaines bactéries. Cette étude **confirme que le microbiome peut être modifié chez les souris SLA** et peut **influencer la progression de la maladie** dans ce modèle. Certains de ces changements semblent concerner les maladies humaines. Les mécanismes sous-jacents à ces changements pourraient impliquer une interaction entre le microbiome, les changements structurels dans l'intestin, les métabolites dérivés de l'intestin et le système immunitaire. Nous pensons que des études interventionnelles sur l'homme sont désormais justifiées. La question de savoir si le microbiome pourrait jouer un rôle étiologique dans la SLA est une voie importante pour de nouvelles recherches.



Amyotrophic lateral sclerosis and intestinal microbiota—toward establishing cause and effect: Gut Microbes: Vol 0, No 0

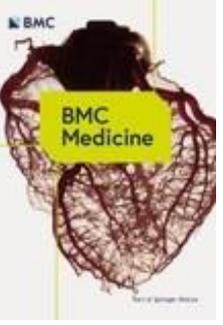
The intestinal microbiota may be involved, through metabolic gut–brain interactions, in a variety of neurological conditions. In this addendum, we summarize the findings of our recent study investigating the potentially modulatory influence of the microbiome in a transgenic ALS mouse model, and the possible application to human disease.

www.tandfonline.com

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2020.1767464>

13. 2020: Publication 13.07.2020 / Humain

Les résultats obtenus dans cette étude, en plus d'accroître les connaissances sur le microbiote intestinal des patients SLA, montrent que la SLA est associée à des variations de certains composants microbiens intestinaux par rapport aux témoins, également chez les patients avec un faible handicap et des fonctions vitales complètes. Cette étude prouve que la composition du microbiote intestinal change au cours de l'évolution de la maladie comme le démontrent les fluctuations importantes de certains groupes microbiens au cours du suivi. Il est intéressant de noter qu'un déséquilibre entre les groupes microbiens potentiellement protecteurs, tels que les membres de Bacteroidales*, et d'autres ayant une activité neurotoxique ou pro-inflammatoire potentielle, tels que les cyanobactéries*, a été montré."



A prospective longitudinal study on the microbiota composition in amyotrophic lateral sclerosis | BMC Medicine | Full Text

A connection between amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and altered gut microbiota composition has previously been reported in animal models. This work is the first prospective longitudinal study addressing the microbiota composition in ALS patients and the impact of a probiotic supplementation on the gut microbiota and disease progression.

<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01607-9>



14. 2020: Publication 24.07.2020 / Humain

Pendant la rédaction de notre dossier, nous apprenons le lancement d'un essai clinique sur 42 patients (dont 14 Placebo) pour étudier les effets de la transplantation fécale sur les patients SLA, sous la responsabilité du docteur Jessica MANDRIOLI.

Cette étude pour nous caractérise l'intérêt croissant de l'étude du microbiote dans les troubles neurodégénératifs. L'introduction énonce clairement que la modification du microbiote intestinal pourrait affecter la SLA en son cœur.

Fecal Microbiota Transplantation Effect on Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients (FETR-ALS)

Given the role of adaptive immunity in ALS, the pathogenicity of some clostridial strains on motorneurons, the putative role of cyanobacteria in ALS development, and the increasing interest for microbiota in neurodegenerative disorders, the modification of intestinal microbiota might affect ALS at its core.

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

This interventional study aims at evaluating the biological and disease-modifying effects of Fecal Microbiota Transplant (FMT) in patients affected by Amyotrophic Lateral Sclerosis. As a primary aim of the study, the investigators postulate ALS patients treated with FMT compared to the control arm will display increased Tregs number, which is a favourable biomarker of disease activity and progression. Clinical outcomes as disease progression measured by ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R) score, survival, respiratory function and quality of life will be assessed during the whole treatment and follow-up period.

Moreover, biological activity of FMT will be evaluated in different biomatrices, together with FMT safety and tolerability in a cohort of ALS patients.

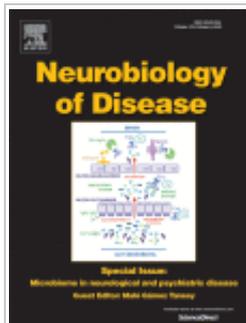
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03766321>



Limites des études

Nous avons repris cet article ci-dessous, car il conforte l'idée que des études complémentaires sont à faire sur le sujet. Il est souvent dit que la SLA est une maladie multifactorielle, ce qui expliquerait les difficultés à en trouver la cause. La TMF ne sera peut-être pas positive pour tous, mais aujourd'hui, il n'y a RIEN. Si 10%, 20% des malades avaient leurs symptômes atténués, cela seraient déjà un grand pas de fait.

Bien que quelques études aient conclu qu'il existe une association du microbiome intestinal et SLA, il y en a d'autres qui ont conclu le contraire. Les différences méthodologiques entre ces études sont suffisamment importantes pour que nous ne puissions pas en déduire qu'il existe des preuves plus solides pour une conclusion ou une autre. Ces résultats indiquent qu'il existe encore une vaste place et un besoin critique de recherche sur le rôle du microbiome intestinal dans la SLA et ses contributions potentielles aux processus neuroinflammatoires. Ce n'est que lorsqu'un nombre suffisant de groupes de patients soigneusement caractérisés et de groupes de contrôle bien appariés auront eu les mêmes types d'échantillons méticuleusement analysés en utilisant la même technologie de pointe et analysés avec un logiciel de bioinformatique de pointe peut une inférence raisonnable. À ce stade, beaucoup plus de recherches sont nécessaires dans ce domaine.



The gut microbiome and neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis?Emerging clinical evidence

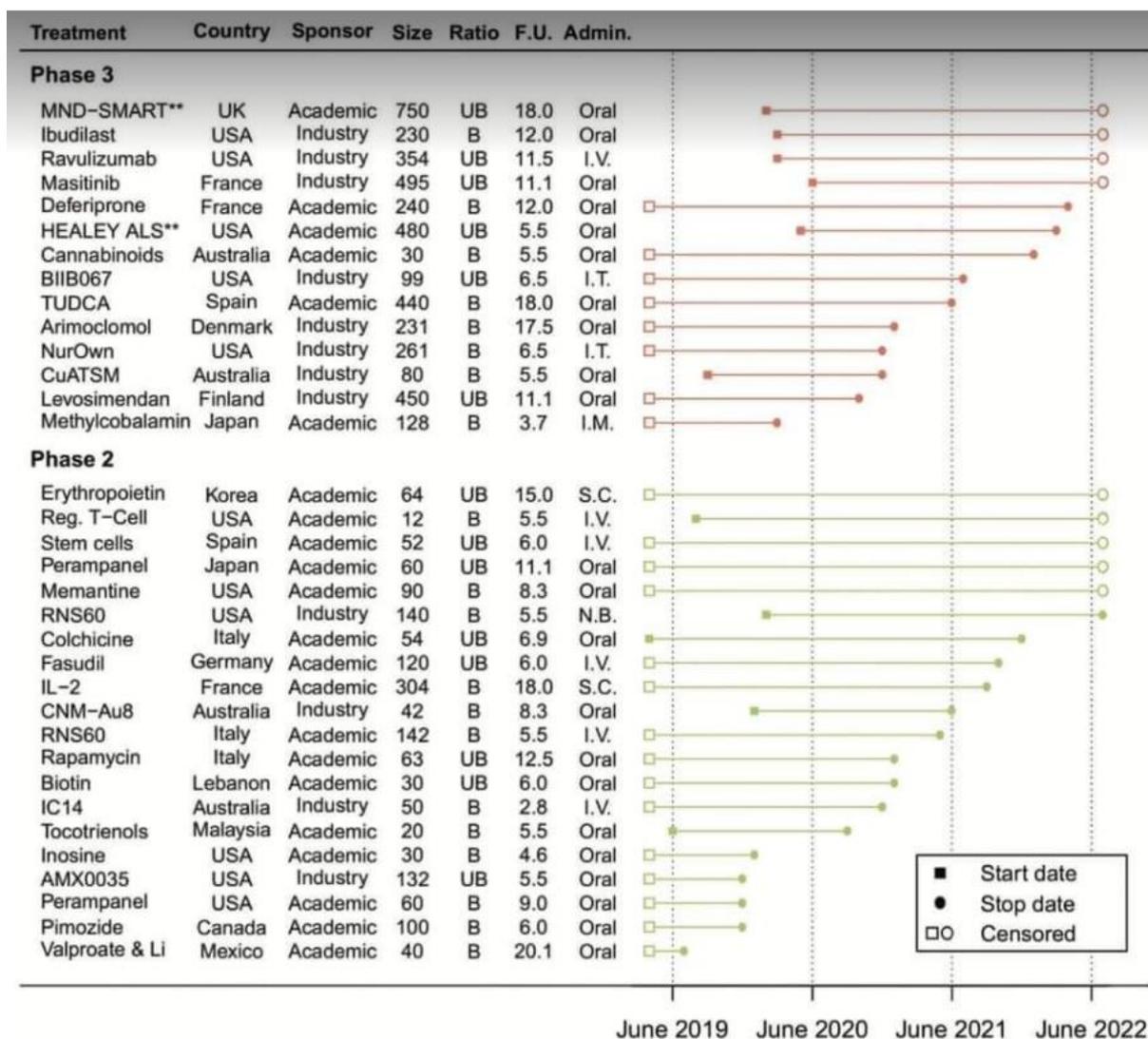
Our search recovered 3 articles from CINAHL, 1 article from the Cochrane Library, 7 articles from Medline, 5 articles from PsychInfo, 19 articles from PubMed, 25 articles from Scopus, and 39 articles from WoS. After removal of duplicates, 52 unique documents remained for review and classification. We classified only 5 documents as reporting primary data obtained from humans to be used as the corpus of this review and eliminated 47 documents classified as other. Inter-reviewer agreement of the two authors was 100%, and thus the contingency plan for review by third author was never triggered. The documents included in the corpus are listed and briefly described in Table 1. Three articles reported a difference in the microbiome of ALS patients as compared to controls; two articles reported no difference.www.sciencedirect.com

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996118306879?via%3Dihub>



Les autres études en cours

Différents sites décrivent les études ou essais en cours, un tableau non exhaustif est disponible en annexe 2 page 46. Grâce à nos amis américains, nous partageons le tableau ci-dessous, qui énumère les études en cours, en phases 2 et 3.



Ce travail nous aura permis de se sentir soutenus par une communauté de chercheurs, et nous leur exprimons notre gratitude. Tous ces futurs traitements permettront sûrement de ralentir la maladie, et au détour, les chercheurs ne sont pas à l'abri de trouver un remède qui l'inverse.

Que la communauté scientifique ne s'insurge pas de notre toupet à demander l'exploration d'une nouvelle piste. Karen Aiach est la mère d'une petite fille atteinte du syndrome de Sanfilippo, une maladie neurodégénérative. Elle a fondé la société Lysoène pour faire avancer la recherche sur le syndrome de Sanfilippo et a obtenu en collaboration avec des chercheurs des résultats tangibles.

Nous faisons donc appel à vous, chercheurs, médecins, scientifiques pour explorer la piste de la TMF.



UN ESPOIR : LA TRANSPLANTATION DE MATIERES FECALES (TMF)

Qu'est-ce que c'est ?

Le Microbiote intestinal, ou flore intestinale, est l'ensemble des micro-organismes qui se trouvent dans nos intestins. Il est composé essentiellement de bactéries, mais peut contenir également d'autres micro-organismes. Ce Microbiote est particulièrement fragile, et l'usage des antibiotiques, tout comme les changements d'alimentation de ces dernières décennies, en ont réduit la diversité.

Pour étudier ce microbiote, il suffit d'analyser nos selles. En effet, celles-ci regroupent une partie de notre microbiote, éliminé avec les résidus d'aliments.

La transplantation de microbiote fécal (TMF), aussi appelée greffe fécale, consiste à administrer une préparation réalisée à partir de selles humaines d'un sujet sain à un patient atteint d'une pathologie qui est liée à une altération du microbiote intestinal, dans le but d'exercer des effets thérapeutiques.

En faisant cette transplantation, la personne malade reçoit l'ensemble des bonnes bactéries du donneur sain, lui permettant de repeupler son microbiote.

D'où viennent ces transplantations, histoire ?

La transplantation fécale, bien que remise à la mode récemment, est utilisée depuis le quatrième siècle en Chine. Elle est alors effectuée pour traiter des diarrhées d'origine infectieuses et des empoisonnements alimentaires.

C'est en 2013 que le traitement a, à nouveau, été remis sur la table, après la parution dans le New England Journal of Medicine d'une étude intitulée «Duodenal Infusion of DonorFeces for Recurrent Clostridium difficile».¹¹

Alors que les premiers essais utilisaient encore un lavement rétrograde dans le gros intestin, l'étude de 2013 a introduit des matières fécales d'un donneur sain dans l'intestin grêle par voie antérograde (c.-à-d. par voie orale) via une sonde nasale.

Comment se passe une transplantation fécale ?

Pour le donneur, une série d'examens va permettre de vérifier que la personne n'a aucun risque de contaminer le receveur. Les selles sont alors prélevées sur place, dans le centre où a lieu la greffe, puis sont soit congelées pour une utilisation différée, soit utilisées dans les six heures, pour une greffe immédiate.

Pour le receveur, comme il s'agit de lui repeupler l'intestin, il est préférable de le débarrasser de son microbiote présent, par traitement antibiotique, ou par un lavement préalable.

¹¹ Extrait de EMHMedia - SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MÉDICAL SUISSE 2015;15(49):1147–1154



Plusieurs modes d'injection sont possibles :

- Le **tuyau nasogastrique** passe par le nez et va dans l'estomac. L'inconvénient c'est qu'il nécessite la prise d'un anti acide juste avant la transplantation, afin d'éviter aux acides de l'estomac d'anéantir certaines bactéries présentes dans le microbiote du donneur.
- Le **tuyau nasoduodéal** va du nez au duodénum. Le duodénum est la première partie de l'intestin grêle. Les bactéries ne passent donc pas par l'estomac et ne sont pas attaquées par l'acidité stomacale.
- La **colonoscopie**, comme la coloscopie, passe par l'anus, pour remonter dans l'intestin.
- La méthode du lavement, qui permet d'insérer, comme pour un lavement, les selles diluées du donneur. Le tout se fait par gravité, avec une poche suspendue et un tuyau allant au rectum. Il faut alors retenir le liquide, pour que le microbiote se régénère avec celui du donneur.
- Les **gélules à avaler**. C'est ce qui est le plus récent. Ces gélules sont protégées pour ne pas être attaquées par l'acidité gastrique et atteignent l'intestin sans être détruites.

Pour quelles maladies ?

Actuellement, ces transplantations de microbiote fécal ne sont pratiquées que pour une seule maladie, l'infection à Clostridium Difficile. Mais de nombreuses études sont en cours pour étudier l'impact de ces transplantations sur d'autres maladies, des maladies concernant entre autre le système digestif.

En effet, le rôle du microbiote ne se limite pas à l'intestin, mais il a un rôle fondamental sur l'ensemble du corps humain.

Il joue un rôle de rempart contre les micro-organismes pathogènes, aide à synthétiser les vitamines et oligo-éléments, à absorber certains nutriments, et renforce notre système immunitaire.

Les chercheurs estiment qu'un déséquilibre du microbiote intestinal peut entraîner le diabète, l'asthme, les allergies ainsi que les affections auto-immunes comme la maladie de Crohn, le lupus, la sclérose en plaques, etc. Cela peut aussi se traduire par une obésité et des troubles neurologiques ou psychiques comme l'autisme ou la dépression.

D'autres études sont actuellement en cours, pour les effets thérapeutiques dans le cas des maladies comme la sclérose en plaques, Alzheimer ou encore la maladie de Parkinson., comme illustrés par les articles au chapitre suivant illustrant quelques nouveaux usages de la TMF.



Etudes sur TMF et effets des maladies neurologiques

Comme pour le chapitre sur la SLA, nous nous appuyons sur des articles que nous avons trouvés, mis à disposition gratuitement essentiellement sur internet. Nous nous sommes montrés attentifs à l'usage des données, toutes celles publiées ne mentionnaient ni limitation ni interdiction à être citées. Nous indiquons nos sources, mais nous ne sommes pas à l'abri d'une erreur. Si vous en détectez une, nous nous engageons à la corriger.

Dans ce chapitre, nous avons regroupé 8 articles trouvés sur différents sites scientifiques. Nous citons l'année de publication, si l'étude porte sur des modèles murins ou humains, un résumé, le lien vers le site, et le titre dans la langue d'origine. Nous avons choisi un ordre chronologique pour les présenter.

I. 2013– Publication 30 janvier 2014

La transplantation de microbiote fécal (FMT en anglais ou TMF en français) a connu une progression spectaculaire au cours de l'année écoulée et continue d'évoluer à mesure que la connaissance du microbiote gastro-intestinal (GiMb) se développe. Cette revue résume les progrès thérapeutiques de la FMT, les dernières thérapies FMT et présente le potentiel des thérapies FMT dans d'autres affections gastro-intestinales et extra-intestinales.

Nous noterons la partie de l'article : Multiple sclerosis

Une cause infectieuse de la sclérose en plaques (SEP) a été spéculée, bien que le potentiel pour les pathogènes gastro-intestinaux d'exercer des effets neurologiques à distance (comme on le voit avec de nombreuses espèces de Clostridium) n'a pas été considéré comme probable. En 2011, Borody et al.¹² ont rapporté trois patients atteints de SEP en fauteuil roulant et traités par FMT pour constipation. Les symptômes intestinaux ont disparu après la FMT; cependant, dans tous les cas, il y avait aussi une amélioration progressive et spectaculaire des symptômes neurologiques, les trois patients ayant retrouvé la capacité de marcher sans aide. Deux des patients avec des cathéters urinaires à demeure ont présenté une restauration de la fonction urinaire. Chez un patient sur trois, l'IRM de suivi 15 ans après la FMT a montré un arrêt de la progression de la maladie et « **aucune évidence de maladie active** ».

	<p><u>Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments</u></p> <p>Recent literature unequivocally supports the use of FMT in treating relapsing CDI. Trials are underway to determine the therapeutic potential of FMT in other conditions, particularly inflammatory bowel disease. Therapeutic FMT is a dynamic field with new and emerging indications along with ongoing developments in optimal mode of administration.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3868025/</p>
---	---

Cet article est conforté par l'article de 2018 (XX) décrivant une patiente atteinte de SEP progressive secondaire (SPMS) ayant atteint la stabilité de la maladie pendant plus de 10 ans après une TMF de son compagnon.

¹²Borody TJ, Leis S, Campbell J, et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS) [abstract]. Am J Gastroenterol 2011; 106:S352



2. 2017 – Publication du 21 mai 2017 - TMF & Epilepsies

Après avoir été traité via TMF, une patiente n'a jamais eu de récurrence d'épilepsie pendant les 20 mois de suivi et est restée sans crise sans médicaments antiépileptiques jusqu'à la date de cette soumission. Surtout, un enfant de sexe masculin est né par accouchement vaginal spontané normal avant cette approbation finale pour cet article. Par conséquent, il n'y avait pas besoin d'EEG pendant le suivi.



US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report

Fecal microbiota transplantation (FMT) is a promising strategy that involves reconstruction of gut microbiota. Recently, it has been considered as a treatment of Crohn's disease (CD) and certain neurological diseases. Here, to the best of our knowledge, we report the first case that used FMT to achieve remission of intestinal and neurological symptoms in a girl with CD and a 17-year history of epilepsy. During the 20 mo of follow-up, FMT has proved its efficacy in preventing relapse of seizures after withdrawing the antiepileptic drugs. Furthermore, this finding highlights the role of microbiota-gut-brain axis and inspires a novel treatment for epilepsy through remodeling gut microbiota.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5442093/>

3. 2018 – Publication Juillet 2018 - Humain

Cet article décrit une patiente atteinte de SEP progressive secondaire (SPMS) ayant atteint la stabilité de la maladie pendant plus de 10 ans après une TMF de son compagnon.



US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Fecal microbiota transplantation associated with 10 years of stability in a patient with SPMS

Several studies link the gut microbiome and MS immunopathogenesis. Fecal microbiota transplantation (FMT), the process of transferring fecal microbiota from a healthy donor to a patient, successfully treats recurrent *Clostridium difficile* enterocolitis and may benefit autoimmune diseases. The potential short-term efficacy of this procedure has been reported in MS. Here, we describe a patient with secondary progressive MS (SPMS) who achieved disease stability for over 10 years following FMT.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882466/>



4. 2018 – Publication mai 2018 - TMF et Parkinson Souris

Cette étude démontre que la dysbiose microbienne intestinale est impliquée dans la pathogenèse de la Maladie de parkinson. Ainsi la FMT protégerait les souris PD en supprimant la neuroinflammation et en réduisant la signalisation TLR4 / TNF- α .



Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway - PubMed

Parkinson's disease (PD) patients display alterations in gut microbiota composition. However, mechanism between gut microbial dysbiosis and pathogenesis of PD remains unexplored, and no recognized therapies are available to halt or slow progression of PD. Here we identified that gut microbiota from ...

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471030/>

5. 2019 – Publication Juin 2019 - TMF et Parkinson Humain

La transplantation de microbiote fécal est reconnue comme un traitement émergent grâce à la reconstruction du microbiote intestinal. La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui s'accompagne de constipation.

Cet article décrit un patient ayant réussi à déféquer dans les 5 minutes et a maintenu une défécation quotidienne sans obstruction jusqu'à la fin du suivi. Le tremblement des jambes du patient a presque disparu 1 semaine après la FMT mais est réapparu dans le membre inférieur droit 2 mois après la FMT.



Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: A case report

Fecal microbiota transplantation (FMT) is recognized as an emerging treatment through reconstruction of gut microbiota. Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder, which is accompanied by constipation. Here we first reported a patient with Parkinson's disease and constipation that were obviously relieved after FMT.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261545/>



6. 2019 – Publication Avril 2018 – TMF et AUTISME

Ce rapport relate du suivi avec les mêmes 18 participants deux ans après la fin du traitement. Notamment, la plupart des améliorations des symptômes gastro-intestinaux se sont maintenues et les symptômes liés à l'autisme se sont encore améliorés après la fin du traitement. Des modifications importantes du microbiote intestinal à la fin du traitement sont restées au suivi, notamment des augmentations significatives de la diversité bactérienne et des abondances relatives de Bifidobactéries et Prevotella. Les observations démontrent l'innocuité et l'efficacité à long terme du MTT (Microbiota Transfer Therapy) en tant que thérapie potentielle pour traiter les enfants atteints de TSA qui ont des problèmes gastro-intestinaux, et justifient un essai en double aveugle contrôlé par placebo à l'avenir.

Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota

Many studies have reported abnormal gut microbiota in individuals with Autism Spectrum Disorders (ASD), suggesting a link between gut microbiome and autism-like behaviors. Modifying the gut microbiome is a potential route to improve gastrointestinal (GI) and behavioral symptoms in children with ASD, and fecal microbiota transplant could transform the dysbiotic gut microbiome toward a healthy one by delivering a large number of commensal microbes from a healthy donor. We previously performed an open-label trial of Microbiota Transfer Therapy (MTT) that combined antibiotics, a bowel cleanse, a stomach-acid suppressant, and fecal microbiota transplant, and observed significant improvements in GI symptoms, autism-related symptoms, and gut microbiota. Here, we report on a follow-up with the same 18 participants two years after treatment was completed. Notably, most improvements in GI symptoms were maintained, and autism-related symptoms improved even more after the end of treatment. Important changes in gut microbiota at the end of treatment remained at follow-up, including significant increases in bacterial diversity and relative abundances of Bifidobacteria and Prevotella. Our observations demonstrate the long-term safety and efficacy of MTT as a potential therapy to treat children with ASD who have GI problems, and warrant a double-blind, placebo-controlled trial in the future.

<https://www.nature.com/articles/s41598-019-42183-0>

7. 2019 – Publication Août 2019 - TMF et ALZHEIMER – Modèle murin

La maladie d'Alzheimer (MA) est la démence la plus courante chez les personnes âgées. Le traitement de la MA est toujours une tâche difficile en clinique. La MA est associée à un microbiote intestinal anormal. Cependant, on sait peu de choses sur le rôle de la transplantation de microbiote fécal (FMT) dans la MA. Cet article décrit l'évaluation sur l'efficacité de la FMT pour le traitement de la MA sur un modèle de souris transgénique (Tg) APP^{swe} / PS1^{dE9}.

Il a été observé une augmentation de la plasticité synaptique chez les souris Tg, montrant que la protéine de densité postsynaptique 95 (PSD-95) et l'expression de la synapsine I étaient augmentées après la FMT. Nous avons également observé la diminution des niveaux de COX-2 et CD11b chez les souris Tg après FMT. Nous avons également constaté que le traitement par FMT a inversé les changements du microbiote intestinal et des acides gras à chaîne courte (AGCC). Ainsi, la FMT peut être une stratégie thérapeutique potentielle pour la MA.



Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice

Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia in the elderly. Treatment for AD is still a difficult task in clinic. AD is associated with abnormal gut microbiota. However, little is known about the role of fecal microbiota transplantation (FMT) in AD. Here, we evaluated the efficacy of FMT for the treatment of AD. We used an APP^{swe}/PS1^{dE9} transgenic (Tg) mouse model. Cognitive deficits, brain deposits of amyloid- β (A β) and phosphorylation of tau, synaptic plasticity as well as neuroinflammation were assessed. Gut microbiota and its metabolites short-chain fatty acids (SCFAs) were analyzed by 16S rRNA sequencing and ¹H nuclear magnetic resonance (NMR). Our results showed that FMT treatment could improve cognitive deficits and reduce the brain deposition of amyloid- β (A β) in APP^{swe}/PS1^{dE9} transgenic (Tg) mice. These improvements were accompanied by decreased phosphorylation of tau protein and the levels of A β 40 and A β 42. We observed an increase in synaptic plasticity in the Tg mice, showing that postsynaptic density protein 95 (PSD-95) and synapsin I expression were increased after FMT. We also observed the decrease of COX-2 and CD11b levels in Tg mice after FMT. We also found that FMT treatment reversed the changes of gut microbiota and SCFAs. Thus, FMT may be a potential therapeutic strategy for AD.

<https://www.nature.com/articles/s41398-019-0525-3>

8. 2020 – Publication Juin 2020 - TMF et ALZHEIMER – Humain

Le microbiome intestinal est de plus en plus impliqué dans la pathogenèse de plusieurs maladies neurologiques, dont la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson. En outre, de nouvelles preuves ont démontré qu'il existe des altérations de la composition du microbiome intestinal chez les patients atteints de MA, suggérant une implication de l'axe microbiome-intestin-cerveau. Ce rapport est le premier rapport d'un cas d'inversion rapide des symptômes de la MA chez un patient suivant une FMT pour une CDI récurrente. Des améliorations des symptômes de la MA sont survenues dès 2 mois après la FMT et se sont poursuivies jusqu'à la visite de suivi de 6 mois (date du dernier suivi), sans réversion notée des symptômes "



Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report - Sabine Hazan, 2020 - SAGE Journals

An 82-year-old man presented for opinion and management of recurrent CDI following hospitalization for methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. The patient had previously failed several courses of antibiotics for CDI, including vancomycin, vancomycin with metronidazole, fidaxomicin, and bezlotoxumab, with relapse confirmed via symptom recurrence and positive stool test.

journals.sagepub.com

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060520925930>



Des risques ?

Les décharges demandées par les médecins pour ce soin dans d'autres pathologies disent :

Cette procédure de TMF est réalisée au plan international depuis plusieurs années et, si actuellement elle est considérée comme incapable de transmettre certaines maladies, ce risque ne peut être totalement exclu, qu'il s'agisse d'une maladie infectieuse ou d'une autre maladie. En ce sens, si les données scientifiques entourant les TMF, sont, dans l'état actuel de nos connaissances, parfaitement rassurantes, il n'est pas possible d'exclure un risque de complication infectieuse ou immunitaire.

Un article du journal « Le Monde » relate néanmoins un incident ayant entraîné un décès selon le *New England Journal of Medicine* (NEJM) le 30 octobre 2019. Des médecins américains détaillent les circonstances dans lesquelles une transplantation de microbiote fécal a entraîné une infection sévère par une bactérie multirésistante chez deux patients participant à un essai clinique. L'un d'eux en est mort.

Depuis janvier 2019, la Food and Drug Administration (FDA) a formulé des recommandations exigeant que les selles des donneurs fassent l'objet d'un dépistage de micro-organismes multi-résistants, notamment de *E. coli* productrices de BSLE. En juin 2019, la FDA a émis une alerte sur son site internet, demandant aux investigateurs cliniciens conduisant des études sous son égide de réaliser désormais des examens de dépistage supplémentaires.

En France, depuis 2014, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament ainsi que la conférence de consensus européenne sur la TMF en pratique clinique recommandent la recherche de portage digestif de bactéries multi-résistantes chez tous les donneurs de microbiote fécal. Raison pour laquelle, nous préconisons une étude encadrée.

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2019/11/01/aux-etats-unis-une-transplantation-de-microbiote-fecal-entraîne-le-deces-dun-patient/?fbclid=IwAR0NNmG39QDpSI7ClgKGf5tuLVA25xOr35EQtCMjbpZXvkPxVB4RaGwipAc>

Cet incident a permis d'élaborer un protocole plus exigeant.

Protocole intensif, résultats pérennes, c'est ainsi que le site BIOCDEX¹³ décrit le traitement de 18 enfants autistes âgés de 7 à 17 ans. Baptisé Microbial Transfer Therapy (MTT), le protocole consistait à faire se succéder deux semaines de traitement par vancomycine, un lavement intestinal, deux jours de TMF puis 7 à 8 semaines de TMF doublées d'un traitement anti-acide par oméprazole. À l'issue de ce premier essai de 18 semaines, les symptômes gastro-intestinaux étaient améliorés à 80 % et les symptômes autistiques légèrement moins importants (difficultés de communication, comportements répétitifs...). Ces bons résultats ont perduré deux ans plus tard : les troubles gastro-intestinaux étaient diminués de 58 % comparativement au début de l'étude. Mesurée par un professionnel, la sévérité de la maladie a nettement diminué : 83 % des enfants étaient considérés comme « autistes sévères » en début d'étude, contre 17 % à deux ans, 39% se situant dans la catégorie « léger à modéré », les 44 % restants étant passés en deçà des critères diagnostiques.

¹³ https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/publications/autisme-un-protocole-de-greffe-fecale-aux-resultats-prometteurs?fbclid=IwAR07A6eQdCHn3JqOGSZzITn_PMJU_SiellCli8HjiPaowxvGWI7FTFs_OA



CONCLUSION

Nous ne disons pas dans ce dossier que la TMF permettrait de guérir de la SLA, ni même de ralentir son évolution, mais il faut savoir également que toutes les thérapeutiques actuellement en cours d'essais ne le garantissent pas non plus.

Depuis le début de notre maladie, nous avons compris que l'élaboration d'un médicament mettait en jeu des budgets énormes et qu'il est arrivé que certaines sociétés annoncent des résultats prometteurs pendant les phases I, phases II et même III simplement pour voir leur valeur boursière augmenter sans qu'au final il n'y ait le résultat attendu pour les malades.

Nous sommes donc attentifs, et à l'aguet devant l'urgence. Comment vivre raisonnablement cette maladie sans être bien accompagné par nos médecins, nos auxiliaires, nos proches et de l'espoir.

Cet espoir est basé aujourd'hui sur notre demande, qui nous semblent raisonnable et atteignable :

I : Pas de mise en danger

La transplantation de microbiote fécal est connue de notre système de soins, les analyses des selles des donneurs sont maîtrisées. Ce n'est pas le cas de tous les médicaments en test actuellement. Le Riluzole, le plus communément utilisé pour la SLA, a des effets secondaires sur le foie, qui nécessitent des contrôles réguliers.

II : Les coûts

La TMF a un coût connu et maîtrisé puisqu'elle est pratiquée pour les cas de Clostridium Difficile alors que l'on ne sait rien sur les tarifs de mise sur le marché de toutes ces nouvelles thérapeutiques. Sans parler du contrôle et du traitement des effets secondaires qu'elles risquent de générer. Et le coût du Riluzole n'est pas négligeable aujourd'hui.

III : Les délais

Nous n'avons pas le temps d'attendre.

La mise en œuvre de la TMF peut se faire dès demain puisque son utilisation a déjà été éprouvée et approuvée alors que pour tous les autres une autorisation de mise sur le marché sera nécessaire ;

Nous ne pouvons pas attendre les résultats de l'étude italienne prévus au plus tôt dans deux ans.

Avec les éléments que nous avons rassemblés, attendre reviendrait à ne pas respecter le serment d'Hippocrate¹⁴, fondation de notre médecine.

Hippocrate n'aurait-il pas dit : "Selon toute vraisemblance, la source des maladies ne doit pas être ailleurs que dans les vents ou les pets selon qu'ils sont en excès ou en défaut, ou bien qu'ils entrent dans le corps trop nombreux ou souillés de miasmes morbifiques."

¹⁴ Annexe I page 44



TEMOIGNAGES

Damien

Je m'appelle Damien Perrier, 46 ans, marié et un enfant, docteur en physique, atteint de la sla depuis 2009. Je suis tétraplégique, aphone et constamment alité.

J'utilise un système de poursuite oculaire pour écrire sur mon ordinateur et communiquer. J'ai écrit et publié deux livres, le troisième est en cours de rédaction.

Avec mon ami Samuel Bernardet, ingénieur centralien, nous avons créé une association pour rendre la parole à ceux qui l'ont perdue. Elle se nomme EDICO pour Expérimentations de Diverses Interfaces Cerveau-Ordinateur.

Dans le cadre de notre association, nous menons plusieurs projets, dont notre projet phare, écrire par la pensée pour un malade alité (ce projet a reçu de nombreuses récompenses dont le prix Pierre Dumas 2017 remis à l'Institut de France par Catherine Bréchnignac, secrétaire perpétuel de l'académie des sciences et Xavier Darcos, chancelier). Nos autres projets du moment sont l'utilisation du logiciel de communication ACAT de Stephen Hawkins grâce à un lever de sourcil, la communication grâce à une simple webcam, le contrôle de la domotique par différentes interfaces dont le lever d'un sourcil et la pensée.

Ce n'est pas parce qu'on est emprisonnés dans notre propre corps qu'on va rester inactifs face à la maladie de Charcot.

Alors, chacun fait ce qu'il sait faire dans son domaine de compétence pour aider la communauté sla. Moi, par exemple, je fais de la recherche pour permettre aux malades sla de communiquer. Pone réalise de la musique avec ses yeux. Gérard pilote son fauteuil roulant électrique grâce à ses yeux. Marie écrit des livres avec toujours sa touche d'humour bien à elle. Christian prête gratuitement du matériel aux malades sla. Virginie est à l'origine de ce dossier et travaille avec ses amis pour demander une autorisation temporaire d'utilisation à titre compassionnel. Je vous prie de bien vouloir m'excuser pour les malades sla et leurs proches que je n'ai pas cités, ils sont si nombreux.



Hélène

Ils sont si nombreux.

14 novembre 2018 : Diagnostic de la maladie de Stephen Hawking pour mon mari... Je me suis dit : bon il sera paralysé mais il peut vivre longtemps... J'ai compris rapidement que cela ne serait peut-être pas vrai. J'ai eu besoin de comprendre, le néant des médecins m'obsède... J'ai évidemment cherché sur internet, je me suis inscrite sur le groupe Facebook Sclérose Latérale Amyotrophique ou Maladie de Charcot – Maladies Orphelines, un groupe de 4201 membres.

J'ai demandé à une administratrice qui avait créé le groupe. Elle ne savait pas, elle a repris le flambeau d'un malade décédé (je lui exprime, à notre SLA inconnu, toute ma gratitude)... Oui, sur ce site, nous trouvons du soutien, des explications, des astuces... Mais aussi, et c'est le plus difficile à gérer, nous nous attachons aux personnes rencontrées, et chaque départ est un coup de poignard. La mort de Florence Descamps a été pour moi un moment très douloureux. Nous n'allons pas rester à regarder nos malades mourir à petits feux.

Dès le début de la maladie, j'avais lu des articles sur la transplantation de matière fécale. Je n'ai jamais réussi à poser la question à notre neurologue. Une fois, j'avais posé une question pour éclaircir ce que disait une malade, et sa réaction a été violente pour moi. Elle m'a inondée des pistes de cause de la SLA en terme médicaux. J'ai compris en gros, mais mon mari rien...

Ces situations d'impuissance sont nombreuses, les incompréhensions peuvent tuer... Au début, je n'ai pas « forcé » mon mari à mettre sa VNI... Je n'avais pas compris que c'était juste vital... Heureusement, une infirmière a pris le temps de nous expliquer et de décoder les mots du médecin.

Quand Virginie a publié un article sur la possibilité de demander une autorisation, je lui ai proposé de se lancer. Elle a fait un sondage, et une centaine de malade ont répondu positivement à la question : Seriez-vous prêt à faire une TMF ? Sandrine et Karine étaient dans l'échange, nous semblions en phase, puis Gérard nous a rejointes pour nous apporter des conseils. Sandrine et Gérard ont créé des associations de soutien, leur expérience et leur réseau sont incroyables.

Cette expérience est unique. 5 personnes qui ne se connaissent pas, ne se voient pas, ne se parlent pas, lancent une opération de survie. Ils se promettent de n'engager des actions que si nous sommes tous d'accord. C'est sur cette base, que nous avons trouvé un nom, lancé la pétition, un groupe Facebook et le dossier que vous lisez.

Nous y mettons tous nos espoirs, et comptons sur votre soutien.

Pour Florence, soutenez-nous.



Karine

Mars 2016

J'étais partie pour parler de la manière dont me traitait mon mari, mais je me suis rendue compte qu'il avait raison, que j'avais beaucoup de colère en moi. Je lui en veux beaucoup pour ne pas affronter la maladie comme je l'aurais souhaité.

Malheureusement les choses sont ainsi, et il faut faire avec.

Le plus difficile au début de la maladie n'a pas été le jour du diagnostic, mais bien avant.

J'avais déjà des symptômes depuis le mois de mars, mais ni les examens, ni les spécialistes n'avaient pu me renseigner davantage, et l'ostéopathe m'avait conseillé d'attendre la fin des vacances d'été pour faire des examens supplémentaires.

C'est donc le jour de la rentrée que j'ai eu mon premier rendez-vous avec un neurologue, les symptômes s'étant aggravés pendant les vacances. Non seulement ce spécialiste m'a fait extrêmement mal, mais il m'a laissé repartir sans autres informations, me laissant même encore plus désespérée puisqu'il m'a dit alors : « effectivement il y a un problème, mais ça peut n'être rien, tout comme ça peut être très grave ».

Inutile de dire que le week-end qui a suivi a été horrible.

Loan, mon fils de 3ans, venait de commencer l'école. C'était sa première année, et il a dû sentir le stress ambiant. Sa première semaine a été catastrophique. Il n'était pas complètement propre à l'époque, et le stress, le changement, la fatigue font que le vendredi suivant, il se retenait d'uriner jusqu'à se faire du mal et ne plus arriver à uriner normalement. Nous avons eu très peur car il a fait une forte fièvre le samedi soir, et nous avons passé la nuit à l'hôpital.

Je crois que ça a été le pire moment de cette maladie, c'est là où j'ai vraiment pensé à l'avenir et à mon loulou. Avec David, mon mari, nous étions soudés et nous avons beaucoup pleuré. Bizarrement ça me rassurait de le voir partager ma peine. Ça a été de plus en plus rare par la suite car David ne supporte pas les pleurs. Ni les miens, ni ceux de Loan.

Comme je n'avais pas d'autre rendez-vous de prévu avec ce neurologue, au bout de 2 mois, les symptômes s'aggravant, je suis allée en voir une autre, réputée. Cette dernière ne s'est pas avancée sur le diagnostic, mais m'a recommandé à un de ses confrères, spécialiste de la maladie de Charcot.

Déjà là, je commençais à cibler un peu mieux ce dont j'étais atteinte, et bizarrement je me sentais moins inquiète, plus en mode " combattante ".

J'ai rapidement eu le rendez-vous avec le neurologue. Et tout s'est enchaîné, examens et visites. Le diagnostic final a été plus long, mais quel soulagement de savoir ce que j'avais.

L'impression que j'ai eue en sortant, c'était que je me lançais dans un rude combat.

Je ne me suis jamais sentie perdue. Pour moi il s'agissait d'une épreuve, rien de plus. Et les pleurs ne sont qu'une manière d'évacuer un surplus de stress.

Le combat a commencé car j'en étais à un an depuis le début des symptômes. Le bras droit ne fonctionnait quasiment plus, et ma jambe droite commençait à boiter. Je continuais à donner des cours de peintures, mais cela devenait difficile pour moi de montrer comment faire. Et j'avais de plus en plus de mal à démarrer la voiture avec ma main droite paralysée.



Je marchais de plus en plus mal, et les chutes ont commencé l'été qui a suivi, une à Leucate en arrivant, puis d'autres, plus ou moins violentes, suivant que je tombais en avant ou en arrière.

Une fois je me suis éclaté le nez en voulant gronder Loan, sans faire attention à mon équilibre. Sans les bras pour me protéger, c'est le nez qui a pris, ainsi que les dents. J'étais en pleurs et Loan riait en me disant " c'est bien fait ! ".

Cela devenait de plus en plus difficile de suivre Loan partout et plusieurs fois je me suis retrouvée par terre avec lui seul pour m'aider, mais du haut de ses 4 ans, il n'avait pas assez de force pour me relever. Il criait : " vas-y maman, lève tes fesses ! ", mais je n'y arrivais plus.

Mais ma plus grande douleur, c'est celle du cœur. Chaque soir, je pensais à l'avenir, et je me disais que je ne verrais pas mon fils grandir. J'avais déjà tant de mal à le tenir dans mes bras !!

C'est à la rentrée suivante que je me suis intéressée aux appareils pour monter les escaliers. Nous habitons un troisième étage sans ascenseur. David a trouvé que je m'y prenais trop tôt.

Mais tout comme pour le dossier d'aides à domicile, je savais que les démarches prenaient du temps. Je m'étais occupée de tout pour l'instant, essayant d'anticiper pour éviter à David toutes les démarches administratives. C'est à ce moment-là que j'ai commencé à trouver David un peu négatif vis à vis de la maladie. Il ronchonnait de plus en plus en rentrant du boulot, et quand je lui demandais de l'aide pour les démarches administratives, il freinait des deux pieds.

Mon auxiliaire, Poppy, m'aidait beaucoup pour adapter les outils (peinture et ordinateur) , lui semblait résigné : « à quoi bon ? Est-ce que c'est vraiment nécessaire ? » m'a-t-il demandé un jour, en parlant de l'eye mobile. Alors que j'étais toute heureuse de savoir que je pourrais continuer à communiquer.

Alors que je m'étais occupée de tout pour les travaux de la salle de bain (devis, visites , dossiers mdp et anah) , je commençais à être très fatiguée et j'aurais aimé avoir de l'aide de sa part. Mais il a laissé traîner.

J'ai vraiment commencé à me sentir seule.

Le passage au fauteuil roulant électrique s'est fait relativement sans douleur. Cela a même été un soulagement pour moi, car je commençais à craindre les chutes. C'était pour moi un stress énorme, et la crainte de me casser quelque chose, qui me laisserait encore plus handicapée.

Perdre le contrôle de mon corps a été très difficile, mais perdre la parole, plus dur encore.

J'ai vraiment des moments de panique, que je ne contrôle pas quand je n'arrive pas à me faire comprendre. Je n'ai jamais été claustrophobe, mais je pense que la sensation est la même.

D'autant plus quand je suis dans une position qui me fait mal, et que je n'arrive pas à me faire comprendre. Et plus je panique, moins je suis compréhensible. Cela finit en crise de larmes et je deviens parfois agressive.

En mai 2016, je suis partie du domicile familial. D'une part, parce que les relations avec mon mari, étaient devenues compliquées, et aussi parce que je voulais les laisser tous les deux hors de la maladie. J'espérais que mon fils continuerait à venir me voir, mais je n'en avais aucune certitude.

Pourtant cet éloignement a fait du bien à tous. Mon fils a trouvé un équilibre entre le petit appartement avec jardin, que mes amies m'ont trouvé et mon mari s'est à nouveau, rapproché de moi.



Aujourd'hui j'en suis à sept ans après les premiers symptômes. Je ne peux plus bouger, ni parler, et je suis alimentée par gastrostomie.

Mon fils, même s'il s'est habitué à la maladie, ne cesse de dire que ça serait bien que je guérisse. Et moi, je garde espoir.

Gérard¹⁵

Je n'ai jamais été très à l'écoute de mon corps et il faut reconnaître qu'il n'a jamais été très exigeant. Une bonne grippe tous les 4 ou 5 ans pour m'obliger à rester alité deux jours de suite et la machine repartait.

Un jour, lors d'une petite balade, j'ai éprouvé très vite des difficultés pour avancer et j'ai préféré faire demi-tour.

J'en ai parlé à mon médecin qui m'a envoyé faire des tests à l'effort, mais au niveau cardiaque et pulmonaire, rien à signaler.

Petit à petit, je rencontrais des difficultés pour lever mes jambes plus qu'à l'habitude. Mais j'allais vers ma cinquante-septième année et pensais que l'âge était responsable de mes peines.

Ces difficultés revenaient de plus en plus souvent. Mon médecin me fit alors consulter un neurologue.

Celui-ci, après plus de quatre mois de rencontres sans réponses à m'apporter, me dirigea vers un service hospitalier spécialisé dans les maladies rares.

Faut dire qu'avec le temps, j'avais l'impression d'avoir des jambes d'une tonne quand je marchais.

Sans diagnostic formel, rendez-vous fut pris chez un « ponte » neurologue de Toulouse. Quatre mois d'attente si j'acceptais la consultation en « privé » avec dépassement d'honoraires.

Heureusement, mon médecin avait dans sa patientèle une kiné qui travaillait au centre sla, et qui, quand celle-ci lui parla de mes symptômes, me permit d'obtenir rapidement un rendez-vous avec le neuro de son service.

Et le diagnostic, brutal, est tombé. Je ne savais pas ce qu'était la maladie de Charcot, mais au moins je savais ce que j'avais et sans avoir conscience de ce qui allait m'arriver, je savais contre quoi j'allais me battre.

Le docteur m'a dit de ne pas chercher l'effort inutile, et même si au début j'ai eu du mal à m'y résigner, j'ai accepté de marcher avec des béquilles quand je sentais mon pas hésitant, d'utiliser un fauteuil si les distances étaient plus grandes, etc. Et je pense que ça m'a aidé à me préserver plus longtemps.

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, j'ai essayé de me préparer à l'étape suivante. J'anticipais, cherchant à être prêt quand cela se poserait, même si, pendant ce temps, j'essayais de faire en sorte que ça n'arrive pas.

¹⁵https://www.youtube.com/watch?edufilter=NULL&time_continue=120&feature=emb_logo&v=gBb60sjq_No



J'ai, bien sûr, écouté mes amis qui m'ont dit d'aller rencontrer tel radiesthésiste ou tel pseudo thérapeute, de faire ci ou ça, mais sans trop y croire. Et sans résultat non plus. Avec tout de même l'espoir de découvrir ce qui permettrait de vaincre cette foutue maladie.

Sachant que mes muscles allaient ne plus répondre à ma volonté, avec un ami on a créé des systèmes pour me donner plus d'autonomie, pour commander mon fauteuil à la voix, puis à l'œil. Etc. J'ai toujours cherché à préparer l'étape suivante, ça m'a permis de ne pas vivre dans le passé mais d'être dans le futur. Un futur que j'ai préparé et que je maîtrise tout de même encore un peu. C'est du moins le sentiment que j'ai.

Comme beaucoup, je pense, j'ai cherché sur internet, revu des cours de bio pour essayer de comprendre pourquoi des cellules meurent.

Je manque de potassium et le potassium, avec le sodium, permettent de nettoyer les cellules des éléments nécrosés qui les habitent. Mais c'est une explication peu convaincante. Et j'ai cherché ailleurs sans plus de réponses valables.

Toujours autour de moi, on me parle de probiotiques, d'alimentation saine, mais sans me convaincre. Jusqu'au jour où Virginie m'a parlé des recherches qu'elle a faites et m'a fourni des études appuyant ses convictions.

Je reste quelqu'un de très pragmatique et ne fonce pas tête baissée n'importe où. Mais là, les quelques études menées m'incitent à dire qu'il n'est pas normal d'interdire aux malades atteints de SLA d'espérer aujourd'hui. Surtout lorsque l'on connaît le coût de revient de la TMF et le peu de risques qu'elle présente.

On nous dit, « rien ne prouve qu'il y aura un mieux », mais si rien n'est tenté, on continuera toujours de nous dire la même chose.

J'ai donc décidé de m'investir dans cette bataille, avec mes modestes moyens. Et j'espère que les malades les moins rares parmi les malades rares pourront enfin avoir un espoir. Non pas forcément celui de guérir (quoique), mais au moins celui de pouvoir essayer de faire changer leur futur.

J'ai demandé à l'ARSLA, qui pour moi est sensé nous soutenir. Mais là encore, même style de réponse.

Et j'ai appris que Sandrine, Hélène, Karine suivaient Virginie dans l'élaboration d'un dossier pour demander ce droit toujours refusé. Ce droit d'espérer. Ce droit de gérer notre avenir.

Et j'y crois.



Sandrine

2010, l'année où tout va basculer à cause de trois lettres : SLA ; trois mots : Sclérose Latérale Amyotrophique ; un nom : Charcot.

Un mot que j'ai retenu quand la neurologue m'a annoncé la maladie au bout de huit mois d'angoisse, d'inquiétude, d'exams, d'hôpitaux, et une opération, pour retenir : Incurable.

J'avais 38 ans, j'avais des projets, des enfants à élever, et on vous dit « surtout n'allez pas sur internet vous informer ». On vous annonce votre mort et on vous dit de ne pas aller sur internet. Pourquoi me dire ça, alors que je ne sais rien de ce qui va attendre ?

Je n'étais plus dans le monde réel quand je suis sortie de son bureau. Je pensais à mes fils et mon mari, je voyais mes fils sans moi alors qu'ils avaient besoin de moi. Comme allaient-ils faire ? La route a été longue, très longue.

Je me souviens comme si c'était hier, d'être devant l'ordinateur et là je découvre une photo d'un homme, le visage sans expression, avec un tuyau dans son cou. J'ai de suite fermé la page. Le temps est passé, en une année j'avais perdu la capacité de me tenir debout et je ne pouvais plus prononcer les prénoms de mes trois fils.

Vous vous imaginez, vous, dans votre maison, vouloir appeler un de vos enfants et son prénom n'a plus aucun sens à la sortie. Puis le temps passe. Un enfant vient de se faire très mal, vous êtes là, votre fils vous réclame mais vous ne pouvez rien faire, juste hurler pour qu'on vous le donne sur vos genoux pour le consoler, mais non, on ne vous le donne pas, il faut que je me calme avant, mais ils n'ont pas compris que je ne hurle pas, mais tout simplement que je parle, je leur dis tout simplement de me le donner que j'allais le calmer. Mon fils est parti avec les pompiers, avec son frère de quatorze ans et son père. Vous savez la frustration d'être incomprise, se sentir inutile auprès des siens. Dix ans que je souffre et fait souffrir les miens.

Vous savez ce qu'elle nous fait subir cette putain de SLA loperie. Eh bien non, je serais bien curieuse de savoir si vous la connaissez. Parce qu'elle, on ne la connaît pas, que ce soit dans les hôpitaux, les soignants, les kinésithérapeutes et j'en passe. Je suis finalement allée voir sur internet, et je me suis fait beaucoup d'amis qui avait la SLA, j'ai créé mon association et j'ai réalisé des manifestations. J'ai perdu beaucoup d'amis qui comme moi, attendaient un traitement pour nous guérir. J'ai des amis qui sont partis en Suisse pour se faire euthanasier. Ils n'y croyaient plus et en avaient surtout marre de dépendre des autres.

Oui, je dépend des autres. J'ai eu mon mari pour le meilleur et pour le pire. J'étais la plus heureuse, on a fait des croisières avec mon handicap, on a fait du camping, on en a fait des choses pendant cinq ans puis un jour tout change, il devient agressif, puis violent. Je mets ça sur la fatigue. Et un beau jour, il m'annonce qu'il a quelqu'un d'autre. C'est le monde qui s'écroule à mes pieds surtout que cette femme, je la côtoie régulièrement, puisque c'était la femme de ménage. Je l'avais prise pour le soulager, je peux dire qu'elle l'a soulagé d'ailleurs, elle le soulage encore. Mais bon, tout ça pour dire que du jour au lendemain, je me suis retrouvée seule avec mes enfants et ma maman âgée de soixante-dix ans qui est venue vivre avec moi, sans savoir comment il fallait faire pour s'occuper de moi, sa fille invalide, devenue muette. Elle a dû tout apprendre, je l'ai épuisée, ma mère. J'ai dû me battre encore une fois pour avoir des aides humaines et puis m'occuper de mon divorce, de mes enfants.



Je me suis coupée du monde pour plusieurs raisons ainsi que de mes amis sla. Pourquoi je me suis coupée de mes amis sla ? Tout simplement parce qu'ils s'éteignaient. Chaque jour, un papillon s'envole. Et ça vous rappelle que vous aussi vous allez y passer.

Dix ans, je suis encore là. Je n'ai rien de plus que les autres, je n'ai eu droit à aucun essai clinique, j'ai même arrêté de m'intéresser à la recherche. Sauf qu'un jour, j'ai discuté avec Virginie et je me souviens lui avoir dit de faire attention à elle, parce ça fait mal de croire à quelques choses qui aboutira pas. Et aujourd'hui, nous voilà tous les cinq à croire en la transplantation de matière fécale, nous avons qu'à gagner en voulant essayer cette TMF qui peut nous faire que du bien. Et, pourquoi pas nous guérir.

La SLA est une grande famille qui est très unie, car nous savons faire face à des choses de la vie qui nous rendent plus forts, plus judicieux, plus combattants. Nous avons le droit d'avoir un traitement pour nous guérir. Nous voulons retrouver nos pouvoirs, pour embrasser, serrer nos enfants dans les bras, manger, respirer, danser, chanter et arrêter de dépendre des autres.

Je suis Sandrine Moro âgée de quarante-sept ans et maman de trois garçons.

Je suis fière d'être dans ce groupe de cinq combattants et je les remercie. Merci Virginie, Hélène, Karine et Gégé. On ne lâchera pas, on veut la TMF contre la SLA. Puisque rien ne vient à nous, on vient vers vous.

Sans les mains

Le 08/08/2020



Virginie

Je m'appelle Virginie, Frédéric est mon mari et nous avons deux enfants : Océane et Anouck. La SLA est entrée dans nos vies et les a bouleversées, il y a un peu plus de 4 ans. A l'aube de ses 31 ans, le 12 juillet 2016 lors de nos vacances d'été, mon mari était parti faire son footing et était revenu avec des fasciculations sur le bras droit. Ces fasciculations étaient présentes nuit et jour. Au début ça nous faisaient rire ces mouvements incessants, on ne savait pas pourquoi ils étaient là. On se disait : « peut être un manque de magnésium ? » Et puis en rentrant de nos congés fin juillet, un ami à nous a dit à mon conjoint : « j'ai l'impression que ton bras a maigri ». Nous prenons rendez-vous avec notre médecin traitant et nous tombons sur une jeune remplaçante qui nous oriente directement vers un neurologue. On s'inquiète un peu plus... et on rigole moins. Un jour de septembre, au travail lorsqu'il pratiquait son activité de mécanicien au garage où il était salarié, il n'arrivait plus à tenir un boulon avec sa main droite ; peu à peu sa main droite devenait incontrôlable et inerte... Le rendez-vous chez le neurologue tant attendu arrive et suite à une batterie d'examens, on nous dit qu'il est atteint certainement d'une maladie auto-immune, un syndrome Lewis et Sumner. Il a fait 3 mois consécutifs avec des hospitalisations qui ont duré 5 jours chacune pour faire des perfusions d'immunoglobuline, cela n'a malheureusement pas été efficace car le diagnostic posé n'était pas le bon. Il n'arrivait plus à écrire, ni à jouer avec ses enfants comme avant. Nous avons demandé à la neurologue qui le suivait à l'époque de transférer son dossier à l'hôpital. En mars 2017, après 2 mois d'attente nous nous rendons à l'hôpital afin que l'on fasse à mon mari un énième EMG (électromyogramme) et nous avons immédiatement compris ce qui nous attendait avec les explications du neurologue. Il nous dit que c'était certainement une maladie des motoneurons (nous savions déjà où il voulait en venir, nous connaissions ce langage) et qu'il fallait que mon mari revienne pour une hospitalisation et une ponction lombaire le plus rapidement possible, la semaine après le diagnostic était confirmé c'était bel et bien la SLA (sclérose latérale amyotrophique). Mon mari avait 31 ans... Le tout est, en plus de l'enclume que l'on prend sur la tête, de se demander comment expliquer ça à nos enfants qui sont très proches de leur père. Comment expliquer que le pilier de la famille va être amené à s'effondrer petit à petit sous nos yeux ? Que l'on ne pourra rien y faire, car il n'existe pas de traitement curable et que la seule chose à faire est l'acceptation de ce qui va inévitablement se produire : le décès de leur père dans les 3 à 5 ans (si l'on juge la moyenne). Nous avons expliqué cela avec nos mots en leur disant qu'on allait tout faire pour que cela n'arrive pas, car tout problème à sa solution si on cherche bien. Nous avons décidé de rester optimistes coûte que coûte !

De tout ça, je me suis mise à passer des heures entières à chercher le pourquoi, le comment, la solution possible via la lecture, internet et en discutant avec d'autres malades. Nous ne sommes pas dans le déni de la maladie mais dans le déni, oui, que la médecine « nous lâche » sans solution possible pour lui ! Ces médecins qui ont prêté serment d'Hippocrate ne peuvent pas nous dire que rien n'est envisageable pour mon mari. Mon mari a toujours eu des problèmes digestifs et je me suis, de ce fait, intéressée de très près à tout cela. Il apparaît que les troubles neurologiques et le microbiote sont intimement liés, vous pourrez le constater à la lecture de ce dossier. Mais ceci est un témoignage et je ne tiens pas à parler de ça mais de ce que nous vivons au quotidien. Mon mari a fait plusieurs chutes très importantes dont une qui marquera à jamais l'esprit de nos enfants. En août 2018, mon mari et mes filles ont souhaité m'offrir des fleurs pour notre anniversaire de mariage. Il a fait une chute très violente et s'est retrouvé avec une fracture ouverte à la tête. Et vous savez quoi, personne ne l'a aidé, les filles étaient en larmes et paniquées. Un couple était là, présent mais n'a rien fait... Ont-ils eu peur ? Mon mari éprouvant déjà quelques difficultés à marcher ont-ils pensé qu'il avait bu ? Comment peut-on laisser deux enfants et un homme dans de tels états sans rien faire ? Cette maladie fait-elle si peur ? Ma plus jeune fille a eu le réflexe d'aller sonner chez une amie à elle qui habitait tout près et là, ce fut la délivrance pour eux... A ce jour, nous aidons toutes les trois avec l'aide d'un auxiliaire de vie, un mari, un père, un employeur dans tous les actes de la vie quotidienne



pour manger, s'habiller, se laver, aller aux toilettes même communiquer avec l'extérieur car cela devient compliqué... Il a 34 ans. Le seul argument que l'on me donne suite au refus de la greffe fécale en avril 2018 pour mon mari est : « manque de données scientifiques ». Si tel est encore le cas suite à la lecture de ce dossier, c'est qu'il vous faut le relire, car des données scientifiques il en existe bel et bien. Cette maladie est dévastatrice, elle ne laisse aucune chance, aucun traitement n'est disponible à ce jour. Le microbiote est une des solutions possibles pour tenter de freiner, stopper ou améliorer celle-ci et malheureusement c'est une piste trop peu explorée par le monde scientifique à l'heure actuelle. On nous dit qu'il faut rester sur des choses raisonnables car il faut jauger l'effet bénéfique/risque. Sincèrement avec la SLA, quel est le risque ? Que peut-on avoir de pire ? Lorsque la seule chose qui nous attend, c'est une condamnation à mort pour un crime qu'on a pas commis...

Milène

Bonjour

Une envie de vous écrire à ce jour, de poser un peu de ma peine, un peu de colère, un peu d'espoirs... Je m'appelle Milène, j'ai 25 ans et il y a un peu plus de 6 mois, je vivais le plus beau jour de ma vie, la naissance de ma petite Giuliana, des rêves pleins la tête, de beaux projets à venir... Et puis ce petit doigt qui ne répondait plus tout à fait correctement en fin de grossesse s'est aggravé, la main a commencé à s'atrophier. Les RDV se sont enchaînés, les aller-retour à l'hôpital universitaire, et le diagnostic est tombé. « Vous êtes atteinte de SLA ». Je regardais mon petit ange à côté de moi dans ce cabinet en me disant que certainement je ne l'amènerais jamais à son premier jour d'école, qu'elle grandirait juste avec son père, et oublierait certainement mon souvenir.

C'est tellement injuste, mais je veux me battre, profiter de chaque petit instant, bonheur du quotidien.

Je vous lis depuis peu et ça me fait passer par tellement d'émotions, j'admire la force dont vous faites preuves, l'adaptation et toute cette bienveillance.

Merci à ceux qui prennent le temps de me lire, j'avais besoin de déposer quelque part.



GLOSSAIRES

Analyses de coordonnées principales

(Principal Coordinates Analysis ou PCoA en anglais) est une méthode qui permet de représenter sur un graphique à 2 ou 3 dimensions, des objets décrits par une matrice carrée contenant des indices de ressemblance entre ces mêmes objets. Cette méthode est due à Gower (1966)

Astrocytes

Les astrocytes sont des cellules gliales du système nerveux central. Elles ont généralement une forme étoilée, d'où provient leur étymologie : Astro - étoile et cyte - cellule. Elles assurent une diversité de fonctions importantes, centrée sur le support et la protection des neurones. Ces cellules participent au maintien de la barrière hémato-encéphalique, régulent le flux sanguin, assurent l'approvisionnement en nutriments et le métabolisme énergétique du système nerveux, participent à la neurotransmission, à la détoxification du milieu extracellulaire notamment par capture du glutamate, et maintiennent la balance ionique du milieu extracellulaire. Les astrocytes jouent également un rôle dans la défense immunitaire, la réparation et la cicatrisation du cerveau ou de la moelle épinière après une lésion².

Les recherches récentes révèlent la complexité et l'importance de cette population cellulaire. Les astrocytes sont capables d'assurer une certaine forme de communication, reposant sur des vagues intracellulaires de Ca^{2+} , et peuvent également libérer certains neurotransmetteurs (appelés gliotransmetteurs). Cette forme de communication, que l'on croyait spécifique aux neurones, leur conférerait un rôle beaucoup plus actif dans le fonctionnement du cerveau, notamment sur la plasticité des communications neuronales. Il a également été montré que certaines sous-populations d'astrocytes ont des propriétés de cellules souches neurales et sont à la source du mécanisme de neurogenèse adulte.

Bacteroidete

Bacteroidetes est un phylum composé de trois grandes classes de bactéries qui sont largement répandues dans l'environnement, notamment dans le sol, dans les sédiments, l'eau de mer et dans les intestins d'animaux.

De loin, la classe des Bacteroidales est l'une des plus étudiées, notamment les genres *Bacteroides* (organismes abondants dans les selles des animaux à sang chaud, dont les humains) et *Porphyromonas* (un groupe d'organismes vivant dans la cavité buccale de l'Homme).

Les membres du genre *Bacteroides* sont des agents pathogènes opportunistes, rarement membres des deux autres classes de pathogènes pour l'Homme.

Le chercheur Jeffrey Gordon et ses collègues ont constaté que la flore intestinale des humains obèses possède un pourcentage plus faible de bactéries du phylum Bacteroidetes. Toutefois, ils ne savent pas si les Bacteroidetes peuvent prévenir l'obésité ou si cette flore intestinale n'est pas simplement préférée par l'intestin chez les personnes non obèses



Butyrate

Le butyrate est en réalité un acide gras à chaîne courte, comprenant dans sa structure quatre atomes de carbone. C'est un sel de l'acide butanoïque, ou butyrique, qui est un acide carboxylique saturé notamment visibles dans les huiles végétales, les fromages, les graisses animales et l'estomac. Contrairement à ce dernier, il est plus stable.

Ce composé est également connu sous le nom de butanoate. Sa formule chimique est $C_4H_7O_2$ et sa masse molaire 87,098g/mol. Les esters de l'acide butanoïque, à l'instar du butyrate, dégagent une odeur désagréable, rappelant celle d'un fromage mûr.

Cyanobacteria

Les Cyanobacteria, ou cyanobactéries, sont un embranchement de bactéries (procaryotes), également appelées « algues bleues », ou autrefois « algues bleu-vert ».

Jusqu'à récemment cet embranchement comportait l'unique classe des Cyanophyceae (cyanophycées) ou Oxyphotobacteria (oxyphotobactéries). Ces bactéries fixent par photosynthèse le carbone du dioxyde de carbone et libèrent du dioxygène.

En 2013 un groupe de bactéries apparentées aux cyanobactéries connues mais non photosynthétiques a été découvert dans l'intestin de l'homme et dans les eaux de surface. Il forme la classe des Melainobacteria (en), ou peut-être un nouvel embranchement³.

En 2017 un nouveau groupe a été découvert, apparenté aux précédents mais phylogénétiquement basal, également non photosynthétique. Il forme la classe des Sericytochromatia, ou peut-être un nouvel embranchement^{4,5}.

Dysbiose

Le terme dysbiose désigne le déséquilibre de l'écosystème bactérien (auss appelé microbiote) présent dans et sur le corps d'un organisme, notamment le corps humain, dont le microbiote cutané, le microbiote vaginal, le microbiote buccal, et plus particulièrement le microbiote intestinal humain sur lequel se porte en grande partie la recherche actuelle.

Cette illustration, dont nous avons oublié le site de provenance, résume concrètement les diverses origines de déséquilibre.





Epigénome

L'épigénome est l'ensemble des modifications épigénétiques d'une cellule.

L'épigénome est l'état épigénétique de la cellule. À l'image des cellules embryonnaires qui peuvent avoir plusieurs fonctions finales, un unique génome peut être modifié de multiples manières pour donner des épigénomes différents. Il est actuellement conjecturé par un grand nombre de chercheurs en épigénétique qu'un code épigénétique existe dans chaque cellule eucaryote - par analogie au code génétique. À l'extrême, ce code épigénétique représente le type et la position de chaque molécule de la cellule. Des modifications de l'épigénome dans des cellules saines peuvent entraîner des cancers et d'autres maladies dramatiques. C'est pourquoi la compréhension du code de l'épigénétique est un objectif majeur de la biologie actuelle car elle pourrait amener de nombreuses possibilités dans le développement de nouvelles thérapies.

Epithéliums

Les épithéliums sont des tissus constitués de cellules étroitement juxtaposées, sans interposition de fibres ou de substance fondamentale.

Homéostasie

En [biologie](#) et en [systémique](#), l'**homéostasie** est un [phénomène](#) par lequel un facteur clé (par exemple, la température) est maintenu autour d'une valeur bénéfique pour le [système](#) considéré, grâce à un processus de [régulation](#). Des exemples typiques d'homéostasie sont : la température d'une pièce grâce à un [thermostat](#), la température du corps d'un animal [homéotherme](#), le [taux de sucre sanguin](#), le degré d'acidité d'un milieu, la pression interne d'un milieu... Plus globalement, on désigne aussi par *homéostasie* la capacité globale d'un système à maintenir tout un ensemble de tels facteurs clés, notamment chez un [organisme vivant](#).

Opérant comme un [système de régulation](#), l'homéostasie requiert un [capteur](#) (naturel ou artificiel) qui mesure le facteur réel, un [actionneur](#) capable d'agir sur sa valeur, et entre les deux un processus d'ajustement permettant de faire varier l'activité de l'actionneur en fonction de la valeur mesurée. En [automatisme](#), il s'agit d'un centre de contrôle quelconque ([thermostat](#), [variateur de vitesse](#)...) ; dans un organisme, une multitude de phénomènes existent qui jouent le même rôle de principe. Par exemple, pour la [régulation du taux de sucre sanguin](#), toute une cascade de processus biochimiques impliquant plusieurs [hormones](#) participe à cet ajustement. Le concept d'homéostasie en biologie est critiqué par certains auteurs car de nombreuses quantités biologiques ne varient pas autour d'une moyenne cible mais varient au contraire de manière complexe^{1,2}.

Initialement défini par [Claude Bernard](#)³ le terme *homéostasie* provient du grec ὁμοίος, hómoios, « similaire », et στάσις (ῆ), stásis, « stabilité, action de se tenir debout ». La notion s'est ensuite révélée utile à l'étude de toutes sortes d'organismes et systèmes en [biologie](#), [sociologie](#), [politique](#), automatismes, et plus généralement dans les [sciences des systèmes](#). L'idée d'homéostasie fut aussi abondamment utilisée par [W. Ross Ashby](#), l'un des pères de la [cybernétique](#), qui en a donné une illustration purement physique par la construction d'un « [homéostat](#) » composé d'éléments mobiles qui retrouvent leur position de stabilité après avoir été perturbés. Dans les neurosciences, l'homéostasie joue un rôle clé dans une théorie spéculative de la conscience et du sentiment d'unité du Soi⁴.



Microbiome

La principale différence entre le microbiome et le microbiote est que le microbiote comprend toute la population de microorganismes qui colonise un endroit ou un organisme particulier, tandis que le microbiome fait référence à la constitution génétique du microbiote respectif.

Microbiote : Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes — bactéries, microchampignons, protistes — vivant dans un environnement spécifique (appelé microbiome) chez un hôte (animal : zoobiote ; végétal : phytobiote ; aérien : aérobiote) ou une matière (d'origine animale ou végétale).

Métabolite

Un métabolite est un composé organique intermédiaire ou issu du métabolisme. On réserve ce terme en général aux petites molécules et aux monomères, par opposition aux macromolécules. Ainsi, le glucose est un métabolite, contrairement au glycogène, qui est un polysaccharide de poids moléculaire très élevé.

Le toxicologue, l'écotoxicologue et l'écologue s'intéressent aux métabolites des toxiques inhalés ou ingérés ou dispersés dans l'environnement en tant qu'indicateurs (d'une contamination, d'une pollution) ou en raison de leur toxicité parfois plus aiguë que la molécule mère dans le cas de certaines molécules chimiques (le monométhyl mercure (et plus encore le diméthylmercure) est ainsi beaucoup plus toxique et bioaccumulable que le mercure métallique pur, ce pourquoi on compare parfois des dosages de méthylmercure à un dosage de mercure total). Dans certains cas on ignore encore si des molécules problématiques retrouvées dans le sol, l'air, l'eau sont de simples résidus de dégradation physique (sous l'effet des UV par exemple) ou s'il s'agit réellement de métabolites issus du métabolisme des plantes, animaux, champignons ou bactéries susceptibles de les dégrader.

Mitochondries :

<https://www.rts.ch/decouverte/sciences-et-environnement/technologies/4643506-quel-est-le-role-de-la-mitochondrie-dans-la-cellule-humaine.html>

Les mitochondries* sont des organites* intracellulaires dont la fonction principale est de fournir aux cellules l'énergie dont elles ont besoin pour assurer leur survie et les fonctions qu'elles sont censées accomplir. Les cellules tirent leur énergie de molécules organiques (sucres, protéines, lipides) qu'elles puisent dans leur environnement. Ces molécules organiques une fois oxydées en présence d'oxygène fournissent des électrons à un ensemble de complexes protéiques formant la chaîne de transport des électrons encore appelée chaîne respiratoire. La chaîne respiratoire est localisée dans la membrane interne mitochondriale (la mitochondrie est délimitée par deux membranes, une externe et une interne). Le transfert des électrons dans la chaîne respiratoire fournit de l'énergie qui est utilisée pour générer un gradient de protons (H⁺) de part et d'autre de la membrane interne mitochondriale. Ce gradient de protons sert à faire fonctionner l'ATP synthase, une espèce de turbine ancrée dans la membrane mitochondriale interne, qui produit de l'ATP (adénosine triphosphate) en ajoutant une molécule de phosphate à une molécule d'ADP (adénosine diphosphate). C'est sous forme d'ATP que l'énergie est stockée. Ce processus, décrit par Peter Mitchell en 1961, est appelé couplage chimio-osmotique.



Une deuxième fonction primordiale de la mitochondrie est sa participation active à la mort des cellules qu'on appelle apoptose ou mort cellulaire programmée. La mitochondrie libère des protéines 'apoptogéniques' normalement confinées dans l'espace intermembranaire (espace entre les membranes externe et interne). Une fois hors de la mitochondrie, ces protéines (notamment le cytochrome C) activent des protéases (enzymes qui dégradent des protéines) chargées d'exécuter la cellule. La mitochondrie a donc une double vie: elle assure la survie des cellules en leur fournissant de l'énergie sous forme d'ATP et, dans certaines circonstances, participe à leur destruction. C'est 'le Dr Jekyll and Mr. Hyde' de la cellule. Organites* cellulaires

Organites cellulaires

La définition du site <http://www.mabiologie.com/2015/10/organites-cellulaires.html> est le plus simple à comprendre. La cellule est l'unité de base structural et fonctionnel de toutes les organismes, on a aussi expliqué que chaque cellule possède plusieurs organites.

Wikipédia : Les **organites** (parfois nommés *organelles* par anglicisme) sont les différentes structures spécialisées contenues dans le cytoplasme et délimitées du reste de la cellule par une membrane phospholipidique. Il existe de nombreux types d'organites, en particulier dans les cellules eucaryotes. On a longtemps pensé qu'il n'y avait pas d'organites chez les cellules procaryotes, mais quelques exceptions ont été mises en évidence

A noter que la mitochondrie est un organite de forme ovoïde entouré par deux membrane externe et interne, la membrane externe assuré le passage des molécules, et la membrane interne porte les usines de la respiration cellulaire, alors que le rôle de la mitochondrie est essentiellement la respiration cellulaire. Cf définition mitochondrie ci-dessus.



ANNEXE 1 : SERMENT D'HIPPOCRATE

Il existe de multiples traductions, nous avons retenu celle de Wikipedia :

https://fr.wikipedia.org/wiki/Serment_d%27Hippocrate#cite_note-3

« Je jure par Apollon, médecin, par Asclépios, par Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin que je remplirai, suivant mes forces et ma capacité, le serment et l'engagement suivants :

Je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours, je partagerai avec lui mon savoir et, le cas échéant, je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères, et, s'ils désirent apprendre la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je ferai part de mes préceptes, des leçons orales et du reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître et aux disciples liés par engagement et un serment suivant la loi médicale, mais à nul autre.

Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement, et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice. Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ; semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire¹⁶ abortif. Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté.

Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille¹⁷, je la laisserai aux gens qui s'en occupent.

Dans quelque maison que j'entre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrupteur, et surtout de la séduction des femmes et des garçons, libres ou esclaves.

Quoi que je voie ou entende dans la société pendant, ou même hors de l'exercice de ma profession, je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué, regardant la discrétion comme un devoir en pareil cas.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais des hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire ! »

¹⁶ Dans l'antiquité : tampon ou bâtonnet enduit ou fabriqué de substances médicamenteuses, introduit dans une cavité, ici le vagin.

¹⁷ Ouverture chirurgicale de la vessie ou cystostomie.



ANNEXE 2 : DETAILS DE CERTAINS ESSAIS OU ETUDE EN COURS

Projet	Sponsor ou promoteur	Lien	Date
AMX0035	Amylyx Pharmaceuticals Inc.	Ce laboratoire a développé un médicament contenant 2 petites molécules : sodium phenylbutyrate et l'acide tauroursodésoxycholique (TUDCA). Sodium phenylbutyrate a été approuvé par la FDA, pour soigner les problème d'urée. Le TUDCA n'est pas encore autorisé. https://alsnewstoday.com/amx0035/	Non connu, Dernière mise à jour Mai 2020
Arimoclomol	Orphazyme ApS	Test en phase 2 terminé, Concerne les SLA liées au gène SOD1 Il a été montré que les patients ayant reçu le traitement avaient une SLA qui évoluaient plus lentement.	Premier semestre 2021
AT-1501 (antiCD40L)	Anelixis Therapeutics,	L'AT-1501 est anticorps contre la protéine appelée ligand CD40 (CD40L). Les anticorps sont des protéines conçues pour se lier et bloquer une cible particulière. Le CD40L se trouve à la surface de certaines cellules immunitaires; c'est une protéine impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire et qui peut déclencher une inflammation de la moelle épinière. La recherche a montré que la voie CD40L est hyperactive chez les patients SLA. https://www.als.net/docs/pdf/at1501/at1501-package.pdf	La phase 1 semble terminée et la phase 2 non démarrée
BIIB078 (formerly IONIS-C9RX)	Biogen	Biogen teste un nouveau traitement (BIIB078) pour le traitement de la SLA liée au gène C9orf72, dont la mutation est la cause génétique la plus courante de la SLA – elle représente entre 25 % et 40 % de tous les cas de SLA familiale et environ 7 % des cas de la SLA sporadique, soit environ 10 % de l'ensemble des cas de SLA. Ce médicament potentiel entre dans un essai clinique de phase I https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03626012	Septembre 2021
Copper ATSM (CuATSM)	Oregon State University	Copper ATSM (CuATSM) est une molécule thérapeutique à l'attention des patients atteints de S.A familiale SOD1. Alors que le CuATSM est utilisé chez l'homme depuis des années comme agent d'imagerie pour diagnostiquer des choses comme les tumeurs, son potentiel de fournir des molécules de cuivre aux cellules endommagées a attiré l'attention des scientifiques qui pensaient qu'il pourrait être un candidat-médicament prometteur pour le traitement de la SLA. Certaines recherches suggèrent qu'un manque d'ions cuivre peut être à l'origine du mauvais repliement des protéines SOD1 causé par certains cas de SLA familiale, qui à son tour conduit à la mort cellulaire. https://alsnewstoday.com/2019/06/26/copper-atism-may-have-therapy-potential-non-genetic-als-mouse-model-suggests/	Commencé en Australie en Septembre 2019



Projet	Sponsor ou promoteur	Lien	Date
EVADARONE	Mitsubishi Tanabe Pharma	Ou Radicava, a un effet neuroprotecteur et ralentit la progression de la SLA en éliminant les radicaux libres dans le système nerveux. La demande de mise sur le marché américain et canadien a été approuvée sans preuves de bénéfices réels (cf compte rendu ANCALS réunion de neurologues européens en 2017 par ALS Belgique : https://als.be/fr/Declaration-officielle-ENCALS-edaravone) Une deuxième étude serait en cour, pour prouver que ce médicament ralentirait la progression de la SLA. Il https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04259255	Etude en cours Février 2022
FASUDIL	University Medical Center Goettingen	Cette étude analyse l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du Fasudil Le Fasudil est une molécule neuroprotectrice. L'effet passe par une action sur les agrégats qui sont une des marques cellulaires de la SLA.) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03792490	Octobre 2021
FAIRALS	CHRU de Lille - Hôpital Roger Salengro	FAIRALS II évalue la Deferiprone, développée par le CHU de Lille où le Pr Devos a étudié particulièrement les processus de ferroptose, c'est-à-dire la mort cellulaire liée à l'accumulation de fer dans cellules nerveuses. Ce mécanisme semble jouer un rôle dans la SLA et un modèle animal de la SLA a eu sa survie améliorée par la deferiprone. Dans le cadre de cette étude multicentrique, la deferiprone est évaluée à large échelle et entre dans le cadre des PHRC, projets académiques français.	Doit durer 2 ans
HDACALS	Fondation Thierry Latran	HDACALS: Etudier le potentiel thérapeutique de l'inhibition des histone désacétylases dans un modèle de souris ALS FUS	Démarrage en 2019, Fin 2021
Ibudilast (formerly MN-166)	MediciNova	Le MN-166 (ibudilast) est un traitement expérimental développé par MediciNova pour traiter la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la sclérose en plaques progressive et la pharmacodépendance. https://www.als.net/als-research/clinical-trials/44/	Aout 2020 Durée 18 mois
Levosimendan (Formerly ODM-109)	Orion Corporation, Orion Pharma	Ce médicament préserverait les fonctions respiratoires. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505021	Fin du recrutement Août 2020 Durée du traitement 48 semaines



Projet	Sponsor ou promoteur	Lien	Date
Masitinib	AB Science	Le Masitinib est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase. En juillet 2019, les résultats positifs – complets et examinés par des pairs – de l'étude clinique de phase 2/3 du masitinib dans la SLA ont été publiés dans la revue Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration (6). Cette étude a montré qu'administré oralement à la dose de 4,5 mg/kg/jour avec le riluzole, le masitinib apportait un bénéfice thérapeutique significatif pour les patients. Après 48 semaines de traitement, le masitinib a été capable de ralentir de 27 % la diminution du score fonctionnel des patients (ALSFRS-R) par rapport au riluzole seul.	En attente d'autorisation
MIROCALS	APHP.Sorbonne Université, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière Participation de l'ARSLA	Essai Européen à l'initiative du Dr G. Bensimon de Paris, le CHU de Nîmes est le promoteur, son principe est d'évaluer l'effet de l'interleukine 2 (IL2) à faible dose sur 18 mois. L'IL2 agit sur l'immunité en augmentant le taux de lymphocytes T régulateurs, ces globules blancs sont protecteurs et l'on espère que leur augmentation améliorera le pronostic de la maladie.	Milieu 2021
NurOwn	Brainstorm Cell Therapeutics	NurOwn, une thérapie expérimentale développée par BrainStorm Cell Therapeutics, utilise une plateforme de cellules souches mésenchymateuses (MSC) pour traiter les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). NurOwn peut être injecté dans un muscle, appelé méthode intramusculaire, ou dans le canal rachidien - méthode intrathécale. Cet essai est en phase III, et n'a pas obtenu encore l'autorisation de la FDA.	Pas d'information
ORARIALS,	Promoteur Laboratoire Orphazyme	Cette étude évalue l'Arimoclomol, molécule stimulatrice des processus de dégradation des protéines anormales, a également fini son recrutement. L'Arimoclomol a déjà été évalué dans deux études. Il n'a pas montré d'effet négatif, et par deux fois une évolution favorable à la fois de la survie, du handicap et de la fonction respiratoire a été observée.	Milieu 2021
Ravulizumab	laboratoire Alexion	un anticorps anti complément C5. Cet anticorps, anti complément C5, agissant sur certains aspects de l'immunité aurait des propriétés neuroprotectrices. L'étude doit durer un an et les patients recevront le traitement pour 67% d'entre eux et 33% auront le placebo.	
REFALS	Promoteur : Orion corporation	qui évalue le Levosimendan a terminé son recrutement l'été dernier. C'est une étude de phase III. Cette molécule est utilisée dans l'insuffisance cardiaque et des travaux ont montré une amélioration de la fonction des muscles respiratoires dans la SLA. Le médicament nécessite une surveillance particulière du fait de ses effets cardiaques.	Premier semestre 2022



Projet	Sponsor ou promoteur	Lien	Date
Tofersen (Formerly BIIB067 or IONIS-SOD1Rx)	Biogen	Le tofersen est un oligonucléotide antisens qui intervient dans la dégradation de l'ARN messager de la superoxyde dismutase I (SOD1) pour réduire la synthèse de la protéine SOD1. L'administration intrathécale de tofersène est à l'étude pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) due à des mutations SOD1.	
TUDCA	HORIZON 2020 - EU FRAMEWORK PROGRAMME FOR RESEARCH Avec ARSLA	qui évalue l'acide tauroursodésoxycholique est une molécule neuroprotectrice. Il s'agit d'un projet Européen, là encore, montrant le dynamisme de notre continent pour les études académiques (ne dépendant pas d'un laboratoire pharmaceutique), qui est coordonné par l'Italie, 4 centres français y participent : Bordeaux, Limoges, Montpellier et Tours. L https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01879241	Premier semestre 2022

Ces informations ont été trouvées sur les sites suivant :

- <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>
- <https://www.als.net/als-research/als-clinical-trials/>
- <https://www.france-assos-sante.org/2020/02/02/de-nouveaux-espoirs-pour-le-traitement-de-la-sla/>