



PROJETS 2016

- OBJECTIFS DE NOTRE PROGRAMME DE RECHERCHE
- PROJETS DE RECHERCHE 2016
- PARTENAIRES + DONATEURS
- BILAN ANNUEL
- CHIFFRES + FAITS

SOMMAIRE



3	EDITORIAL
4	LES OBJECTIFS DE NOTRE PROGRAMME DE RECHERCHE
8	PROJETS DE RECHERCHE 2016
26	PARTENAIRES + DONATEURS
28	BILAN ANNUEL
29	CHIFFRES + FAITS
30	CONTACTS & AUTRES INFORMATIONS

EDITORIAL



Les maladies neuromusculaires touchent en Suisse environ 10'000 personnes, au premier chef des enfants. Elles détériorent fortement la qualité de vie des personnes concernées et de leur famille, évoluent le plus souvent de manière progressive et conduisent fréquemment à la mort du patient. Actuellement, ces maladies sont sans espoir de guérison. La Fondation Suisse de Recherche sur les Maladies Musculaires combat depuis plus de 30 ans en première ligne avec l'objectif de vaincre ces pathologies en encourageant la recherche médicale et la mise au point de nouveaux médicaments.

Grâce à l'aide de nos nombreux donateurs privés, des organisations avec lesquelles nous travaillons en partenariat et du Téléthon, la Fondation a pu depuis 30 ans asseoir et étendre significativement le positionnement de la Suisse en tant que centre de recherche. Nous sommes redevables envers les chercheurs suisses d'avoir permis l'acquisition de connaissances fondamentales sur les effets apaisants de la créatine et des extraits de thé vert. Le soutien apporté à la start-up MyoContract en 2002 (devenue depuis Santhera Pharmaceuticals Ltd) a permis que le premier médicament pour lutter contre la dystrophie musculaire de type Duchenne soit aujourd'hui en phase d'autorisation. En 2015 Santhera a en outre obtenu l'autorisation de commercialiser un médicament contre la neuropathie optique de Leber, maladie qui conduit rapidement à la cécité.

Outre la recherche, la Fondation se doit de promouvoir les échanges d'expérience internationaux et de mettre à disposition des patients des centres de référence reconnus en Suisse pour leur qualité, tout en leur garantissant un accès aux études cliniques internationales. Avec la création des centres Myosuisse, du registre des patients et grâce au financement de séminaires et ateliers sur le thème des pathologies musculaires, la Fondation remplit ainsi son objectif principal, à savoir donner un espoir concret d'un futur sans insuffisance musculaire aux patients jeunes et adultes.

Je ne voudrais pas terminer cet avant-propos sans exprimer ma profonde gratitude envers nos généreux donateurs, envers les membres du Conseil de la Fondation et du Conseil scientifique, ainsi qu'envers nos chercheurs, en qui nous avons placé tous nos espoirs.

LES OBJECTIFS

DE NOTRE PROGRAMME DE RECHERCHE

-
- LA RECHERCHE FONDAMENTALE
 - LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES
 - LA CONSTRUCTION D'UNE INFRASTRUCTURE MÉDICALE EN SUISSE
 - LE DÉVELOPPEMENT DE MEILLEURS OUTILS DE DIAGNOSTIC
 - LE SOUTIEN APPORTÉ AUX ÉTUDES PILOTES ET AUX ESSAIS CLINIQUES
 - LE DÉVELOPPEMENT DES ÉCHANGES ET DES COLLABORATIONS

OBJECTIF 1 LA RECHERCHE FONDAMENTALE

La plupart des myopathies rares ont une origine génétique. Des erreurs ou des défauts dans un gène conduisent à la présence de protéines défectueuses ou à l'absence de certaines protéines dans l'organisme. Selon le rôle joué par ces protéines, certains processus biologiques s'en trouvent endommagés. Ceci conduit souvent à une série de problèmes qui déterminent en définitive le tableau clinique: une situation similaire à l'absence d'une seule «dent» sur une roue crantée qui conduit à des anomalies considérables dans le fonctionnement d'une machine de production. Il est fondamental de recenser les gènes défectueux responsables et d'identifier les processus qui fonctionnent «anormalement», afin d'en déduire à quel niveau il est possible d'agir pour limiter les dommages et traiter les causes potentielles. La recherche fondamentale permet d'acquérir le savoir pour trouver des solutions.

OBJECTIF 2 LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES

La recherche de protocoles thérapeutiques possibles débute dès que les gènes responsables et les processus perturbés ont été clairement identifiés. Il peut s'agir de principes actifs, qui remettent un processus perturbé en bon ordre de fonctionnement, ou de thérapies conduisant à corriger le gène défectueux à son origine initiale. La première piste est généralement la plus simple. Elle ne conduit certes pas à une rémission complète mais apaise les symptômes et améliore par conséquent la qualité de vie ainsi que l'espérance de vie du patient.

La deuxième piste vise une guérison et s'oriente actuellement dans deux directions:

1. La thérapie génique tente, par le développement de molécules spécifiques, de contourner le gène défectueux ou d'insérer des gènes sains par vectorisation.
2. La thérapie cellulaire tente d'enrichir les réserves naturelles de cellules souches présentes dans l'organisme par l'apport externe de cellules saines sans défaut génétique, ou par prélèvement sur le patient de cellules souches, dont le gène défectueux est ensuite réparé en laboratoire avant réimplantation dans l'organisme.

La thérapie génique a pour inconvénient qu'elle doit être développée



spécifiquement pour chaque mutation génétique et qu'à chaque fois, elle n'est appropriée que pour une maladie donnée ou pour un sous-groupe très restreint de patients.

OBJECTIF 3 LA CONSTRUCTION D'UNE INFRASTRUCTURE MÉDICALE EN SUISSE

Concernant les cas de maladies rares, l'expérience des médecins de famille ou des médecins hospitaliers est souvent très réduite voire inexistante. Pour cette raison, il est essentiel que les patients puissent consulter dans des centres de proximité spécialisés dans le domaine des maladies rares. Ces centres devraient être en mesure de prendre en charge ces patients de manière interdisciplinaire, afin de traiter l'intégralité des symptômes chroniques, en cours d'évolution et invalidants. En vue d'une admission à la phase des études cliniques (voir Objectif 5), il est en outre important que tous les patients soient enregistrés et identifiés avec leurs mutations et leurs traitements, et que leurs données soient internationalement à disposition des centres cliniques. En effet, il arrive souvent qu'une étude clinique portant sur une maladie orpheline ne puisse pas réunir un nombre suffisant de patients dans un seul pays.

OBJECTIF 4 LE DÉVELOPPEMENT DE MEILLEURS OUTILS DE DIAGNOSTIC

Un enregistrement et un suivi précis des modifications physiologiques et anatomiques chez le patient durant l'évolution de la maladie est extrêmement important, afin de pouvoir proposer des traitements individualisés taillés sur mesure et de pouvoir comparer l'efficacité des thérapies.

OBJECTIF 5 LE SOUTIEN APPORTÉ AUX ÉTUDES PILOTES ET AUX ESSAIS CLINIQUES

Au terme du développement de nouveaux médicaments destinés à une utilisation spécifique, puis de la phase de recherche en laboratoire, les études cliniques sur les patients sont prévues en trois phases:

La Phase I sert à mesurer l'absorption d'un médicament par l'organisme, à définir son impact dans le métabolisme et à collecter les premières données en matière de tolérance.

Jusqu'à ce stade, les informations ne proviennent souvent que de modèles d'observation sur les animaux. Cette étape inclut parfois également des volontaires sains et ne comporte aucun groupe de contrôle.

La Phase II sert à établir des corrélations entre posologie et effet du traitement et à rassembler les premiers résultats en matière d'efficacité. Cette phase nécessite un plus grand nombre de patients mais ne comporte encore aucun groupe de contrôle.

La Phase III doit enfin établir et prouver l'efficacité du médicament par comparaison avec des patients n'ayant pas été traités.

Pour cette raison, il est nécessaire de disposer d'un nombre de patients plus élevé, qui recevront soit le médicament, soit un placebo. Les patients doivent être sélectionnés soigneusement, afin de minimiser la variabilité des réactions. Les paramètres de mesure doivent être sélectionnés de telle manière qu'ils permettent au mieux de mettre en évidence le facteur d'efficacité recherché. Au plus tard durant cette phase, des techniques de mesure précises s'avèrent essentielles pour obtenir des connaissances ciblées de l'évolution de la maladie et des données fiables concernant les patients.

Au terme d'une phase III couronnée de succès, une autorisation de commercialisation du médicament peut alors être sollicitée. Les études cliniques sont en règle générale très coûteuses et nécessitent, spécifiquement dans le cas d'une maladie rare, une coordination diligente des médecins et hôpitaux concernés. Les études pilotes sont conduites avec un nombre limité de patients, afin de déceler par anticipation les effets potentiels d'un traitement, de définir des méthodes de mesure, de tester des modes d'administration avant de lancer une étude clinique longue et coûteuse. Le plus souvent, les études pilotes sont réalisées avec des médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation en vue d'autres utilisations et dont les caractéristiques de tolérance sont connues.

OBJECTIF 6 LE DÉVELOPPEMENT DES ÉCHANGES ET DES COLLABORATIONS

En recherche, et très spécifiquement celle portant sur les maladies rares, la collaboration entre collègues cherchant dans des domaines similaires est essentielle et enrichissante. Ainsi que les découvertes peuvent être évaluées et diffusées rapidement, les circonstances complexes discutées et un échange de compétences assuré.

PROJETS DE RECHERCHE

2016

OBJECTIF 1 LA RECHERCHE FONDAMENTALE

PROJET «CASTETS»

Les mécanismes pathologiques de la dystrophie myotonique de type 1 (Maladie de Curschmann-Steinert)

La dystrophie myotonique de type I (DM1) est une pathologie génétique handicapante, affectant notamment les muscles. Les patients présentent une perte de masse musculaire (atrophie) et une contraction anormale de leurs muscles (myotonie) limitant leur autonomie au quotidien. Ce projet a pour but de mieux comprendre les mécanismes conduisant à l'altération des muscles dans la DM1, et de déterminer les bénéfices et les risques de différents traitements pour les patients. Plus spécifiquement, un des objectifs est de déterminer si les jonctions neuromusculaires (JNM), qui correspondent aux synapses connectant les neurones aux muscles, sont perturbées dans la DM1. Les JNM sont des structures essentielles à la transmission de l'information nerveuse aux muscles, et ainsi à leur contraction. Elles sont également indispensables à l'entretien de la masse musculaire: une altération des JNM ou une restriction de l'activité neuronale peuvent conduire à une atrophie des muscles. Nous avons récemment identifié certains acteurs moléculaires impliqués dans le maintien des JNM qui sont dérégulés dans les muscles DM1. Dans ce projet, nous déterminerons si ces défauts moléculaires conduisent à une perturbation des JNM et contribuent à l'altération des muscles chez les patients DM1. Pour cela, nous utiliserons notamment des souris reproduisant la pathologie dans les muscles. Le projet devrait permettre de préciser les mécanismes conduisant aux défauts musculaires associés à la DM1 et aider à identifier des stratégies thérapeutiques pour limiter les symptômes associés à la pathologie.

DIRECTION DE PROJET: DR. PERRINE CASTETS
LIEU: UNIVERSITÉ DE BÂLE

COÛT GLOBAL 2016 – 2018: CHF 166'008.--
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 53'626.--

PROJET «POLYMENIDOU»**Le décryptage des mécanismes moléculaires dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA)**

La SLA est une maladie neuro-dégénérative provoquée par l'accumulation de protéines mal pliées dans le système nerveux central et qui s'apparente ainsi à la maladie d'Alzheimer, à la démence et à d'autres maladies du cerveau. Ces dépôts provoquent des défaillances dans les fonctions des régions cérébrales concernées. Dans la SLA il s'agit des motoneurones primaires dans le cerveau et la moelle épinière, qui causent une faiblesse musculaire progressive. Ces concentrations de protéines sont de nature diverse dans le cas de la SLA car elles sont provoquées par trois types différents de molécules protéiques au développement anormal. On retrouve par exemple aussi l'un de ces trois types de protéines en dépôt dans une forme spécifique de démence. L'objectif de ce projet est d'éclaircir l'impact de chacun de ces types de dépôts sur les fonctions et la survie des motoneurones. Raison pour laquelle la Prof. Polymenidou veut utiliser des modèles de cultures spécifiques, dans lesquels différents types de cellules du cerveau et/ou de la moelle épinière croissent simultanément. Ces cultures dénommées organotypiques représentent une modélisation de l'organe beaucoup plus fidèle que les cultures habituelles de tel ou tel type de cellule et permettent d'étudier les réactions complexes d'un organe à une perturbation.

DIRECTION DE PROJET:
PROF. MAGDA POLYMENIDOU
LIEU: UNIVERSITÉ DE ZÜRICH

COÛT GLOBAL 2015 – 2017: CHF 150'000.--
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 50'000.--

PROJET «TRUEB»

Le rôle du récepteur FGFR1 dans le développement des fibres musculaires lentes

La plupart des muscles de l'être humain sont constitués de fibres musculaires rapides et lentes. Comme leur nom l'indique, les fibres rapides peuvent se contracter très vite, mais se fatiguent également très rapidement. A l'inverse, les fibres musculaires lentes se contractent beaucoup plus lentement, mais se fatiguent beaucoup moins. Les muscles destinés à un effort durable possèdent une proportion élevée de fibres lentes. Le muscle du diaphragme, qui est utilisé en continu pour la respiration, possède pour cette raison chez l'homme comme chez la souris une forte proportion de fibres musculaires lentes. A l'heure actuelle, on ignore encore comment est régulée la formation de fibres musculaires rapides et lentes au cours du développement de l'embryon. Il semble que des protéines telles que Six1, Six4, Sox6 et Nfix ont une influence sur le type de fibres, mais on trouve ces protéines avant tout dans les types de fibres rapides.

Nous avons récemment découvert une nouvelle protéine (dénommée FGFR1), qui est entre autres présente dans le muscle et qui semble régir spécifiquement le développement des fibres musculaires lentes. Les souris, chez lesquelles le gène responsable de la FGFR1 est défectueux, perdent toutes les fibres musculaires lentes et meurent inéluctablement après leur naissance, car leur muscle du diaphragme est trop faible pour assurer une respiration suffisante. Dans notre projet de recherche, nous voulons investiguer comment la FGFR1 contrôle la formation de fibres musculaires lentes. En outre, nous utiliserons différentes variantes de cette protéine pour tester quels en sont les éléments absolument indispensables et quels sont ceux qui peuvent être contournés sans obérer un fonctionnement normal. Une fois le mécanisme de fonctionnement de FGFR1 connu, on pourrait utiliser ces connaissances pour aider les patients atteints de difficultés respiratoires dans la dystrophie musculaire, maladie dans laquelle le muscle du diaphragme dégénère progressivement.

OBJECTIF 2 LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES

PROJET «MERMOD»

Nouveaux vecteurs destinés à l'expression de la dystrophine

Le développement de nouvelles thérapies géniques pour la dystrophie musculaire de Duchenne, nécessite l'introduction d'un gène thérapeutique dans les muscles du corps entier, y compris le cœur et le diaphragme, pour y restaurer la synthèse de la protéine dystrophine. Ce type d'approche thérapeutique est actuellement limité par des blocages technologiques, notamment par le transfert d'une grande séquence d'ADN couvrant la longueur entière de la protéine dystrophine, et par la réponse immunitaire contre certaines protéines d'origine virale qui aident l'ADN thérapeutique à s'intégrer dans les cellules. Un système de transfert de gène non-viral, basé sur un «gène sauteur» du papillon appelé transposon piggyBac, a été précédemment identifié. Durant ce projet, les performances de ce système pour restaurer la fonction de la dystrophine seront évaluées lors du traitement d'animaux souffrant de dystrophie musculaire. Le but du projet est de mesurer une possible amélioration du maintien de la fonction musculaire, notamment en utilisant un test que nous avons récemment mis au point basé sur la microscopie à force atomique. Les sites d'intégration chromosomique du gène thérapeutique seront aussi déterminés par séquençage d'ADN à haut débit, afin d'évaluer et de documenter son intégration préférentielle en dehors des gènes de la cellule. Le but de ce projet est de développer une méthode permettant de restaurer la fabrication de la protéine dystrophine manquante chez l'animal dystrophique, permettant ainsi de maintenir une bonne fonction musculaire, avec comme perspective possible, si ces travaux sont couronnés de succès, des essais thérapeutiques chez l'homme.

DIRECTION DE PROJET: PROF. NICOLAS MERMOD
LIEU: UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

COÛT GLOBAL 2015 – 2017: CHF 168'923.--
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 56'307.--

PROJET «BENTZINGER»**Obtention de cellules souches pluripotentes en vue d'une utilisation thérapeutique**

Les cellules souches musculaires présentes naturellement dans l'organisme, qui se divisent en cas de besoin pour produire une nouvelle fibre musculaire et stocker en réserve une nouvelle cellule souche, ont été placées au cœur de la thérapie par les cellules souches, en particulier pour la dystrophie de type Duchenne. Mais ces cellules doivent être prélevées, soit sur des donneurs sains, soit sur des patients avec l'objectif de corriger en laboratoire le gène défectueux et ensuite de réimplanter les cellules «corrigées» chez le patient. Malheureusement les cellules souches des muscles, en dehors de leur environnement, perdent rapidement de leur potentiel de multiplication et se développent jusqu'à un stade presque différencié. Si elles sont réinjectées dans cet état particulier, elles se transforment immédiatement en fibres musculaires sans produire d'autres cellules souches en réserve, de telle sorte qu'elles ne provoquent directement qu'un effet au point d'injection et encore, à titre transitoire seulement. Le Dr. Bentzinger veut donc conduire des recherches sur un autre type de cellules souches pluripotentes. Celles-ci sont dans une large mesure indifférenciées et disposent encore d'un important potentiel de multiplication. Il s'agit maintenant, parmi ces cellules pluripotentes, d'isoler celles qui sont programmées en vue d'une différenciation dans les cellules musculaires mais qui ne sont pas encore trop avancées dans leur maturation sur cette voie. Ceci dépend d'une détection sophistiquée de molécules soigneusement sélectionnées au sein des cellules, qui caractérisent les divers stades de la différenciation des dites cellules. On teste ensuite la répartition et l'intégration de ces cellules dans les tissus musculaires après leur transplantation. Ces expériences délivrent des informations essentielles en vue de l'utilisation de cellules souches pluripotentes dans la thérapie de la dystrophie de type Duchenne et constituent un pas nécessaire en vue de l'optimisation de telles cellules.

DIRECTION DE PROJET:
DR. FLORIAN BENTZINGER
LIEU: EPFL LAUSANNE

COÛT GLOBAL 2015 – 2017: CHF 168'923.--
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 56'307.--

PROJET «MEISTER»

Comprendre le destin cellulaire pour améliorer les thérapies des dystrophies musculaires

Les dystrophies musculaires sont une famille hétérogène de maladies caractérisées par la perte progressive de masse musculaire due à la dégénération ou une absence de régénération des cellules musculaires. L'injection de cellules musculaires est envisagée comme une thérapie unique pour ces maladies. Si de nombreuses expériences ont été menées pour créer des cellules musculaires *in vitro*, les protocoles ne sont ni assez efficaces, ni assez contrôlés pour permettre une utilisation clinique. Ceci est largement dû à notre méconnaissance des voies de signalisation et des processus épi-génétiques qui régulent la différenciation musculaire.

Pour mieux comprendre comment «fabriquer» des cellules de muscle, ce projet utilise le ver microscopique *C. elegans* comme modèle. Ce ver permet d'étudier la formation du muscle en utilisant des outils génétiques, ce qui est difficile et coûteux chez la souris. Le but est d'identifier les types cellulaires les mieux adaptés pour créer du muscle et caractériser les régulateurs intra- et extracellulaires impliqués dans la différenciation musculaire. L'identification de ces déterminants du destin cellulaire permettra de différencier efficacement des cellules en muscle pour envisager un passage en clinique des thérapies cellulaires prometteuses.

DIRECTION DE PROJET: PROF. PETER MEISTER
LIEU: UNIVERSITÉ DE BERNE

COÛT GLOBAL 2015 – 2016: CHF 100'800.--
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 50'400.--



PROJET «HERRENDORFF»

Neutralisation des anticorps nuisibles – recours aux glycomimétiques dans le traitement de la neuropathie motrice multifocale

L'objectif de ce projet de recherche est le développement d'un nouveau traitement hautement sélectif et efficace de la neuropathie motrice multifocale. Cette pathologie neuromusculaire chronique atteint de 1 à 3 patients pour 100'000 personnes. Dans le cas de cette maladie auto-immune, le système immunitaire attaque les propres fibres nerveuses motrices du patient avec des auto-anticorps nuisibles. Les auto-anticorps déclencheurs de la maladie se forment contre certaines structures spécifiques d'hydrate de carbone présentes dans les nerfs moteurs. La transmission des signaux au niveau des nœuds de Ranvier et la myéline protectrice environnante sont atteintes. Pour cette raison, les signaux ne peuvent plus être transmis correctement du cerveau aux muscles. Ceci conduit à des mouvements involontaires de petits groupes de muscles (fasciculation), à une perte de masse musculaire (atrophie) et à des phénomènes de paralysie (parésie), d'abord dans les bras, plus tard dans les extrémités inférieures, ce qui conduit à une restriction des mouvements.

Les médicaments utilisés aujourd'hui n'apportent la plupart du temps qu'une amélioration à court terme et comportent en partie des effets secondaires majeurs. Ces thérapies ont en commun d'affaiblir le système immunitaire de manière non spécifique. Notre objectif est, avec un protocole thérapeutique complètement nouveau et vraiment ciblé, de ne neutraliser que les anticorps à l'origine des maladies, sans pour autant affaiblir le reste du système immunitaire. A cette fin, nous synthétisons des imitations des structures de sucres cibles des attaques (glycomimétiques). Dans nos premiers pré-essais, nous avons pu démontrer que de tels glycomimétiques lient et neutralisent de manière hautement sélective les anticorps auteurs des lésions. Pour cette raison, nous sommes convaincus qu'il est possible, sur la base de notre proposition thérapeutique et pour la première fois, de développer une thérapie sûre et hautement efficace, de telle sorte que le patient puisse continuer à vivre dans le futur, pratiquement sans symptômes même au terme d'une longue maladie.

PROJET «ALLAIN»

Trouver de nouvelles approches thérapeutiques contre l'Atrophie Musculaire Spinale

Bien que l'Atrophie Musculaire Spinale soit considérée comme étant une maladie rare, c'est l'une des causes génétiques la plus fréquente de décès chez l'enfant, avec une incidence de 1 pour 10'000 naissances. Cette pathologie est entraînée par la mort des cellules neuronales de la corne antérieure de la moelle épinière et la perte progressive des fonctions musculaires dans tout l'organisme. A ce jour, il n'y a toujours pas de traitement disponible contre cette maladie qui est due à une diminution du taux de protéines SMN produites dans les motoneurones. Tous ces patients contiennent dans leur génome une seule version du gène SMN (SMN2) qui une fois transcrit en ARN sera anormalement raccourci au cours d'un mécanisme cellulaire appelé épissage, induisant la production de protéines SMN altérées qui seront rapidement détruites dans la cellule.

Nous proposons de développer deux nouvelles stratégies pour lutter contre cette maladie. Dans un premier temps, nous essaierons de sélectionner de petites molécules à des fins thérapeutiques stimulant ou réprimant l'action d'activateurs ou répresseurs de la production d'ARN SMN fonctionnels. Dans un deuxième temps, nous tenterons de modifier directement l'activateur d'épissage SRSF1 par ingénierie moléculaire afin de le rendre actif sur l'ARN SMN2. Dans les deux cas, nous nous appuierons sur les structures de ces régulateurs liés à leurs cibles ARN que nous avons déterminées précédemment par RMN.

DIRECTION DE PROJET: PROF. FRÉDÉRIC ALLAIN
LIEU: ETH ZÜRICH

COÛT GLOBAL 2016 – 2017: CHF 120'000.--
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 60'000.--

PROJET «DORCHIES»**Effet protecteur et mécanismes du tamoxifène dans des modèles de dystrophies musculaires sévères**

Les dystrophies musculaires constituent un vaste groupe de maladies du muscle. Aucun traitement n'existe pour ces maladies qui peuvent être extrêmement invalidantes et provoquer le décès prématuré des patients. Le tamoxifène est une molécule utilisée depuis plus de 30 ans contre le cancer du sein, chez les femmes comme chez les hommes. Nous avons trouvé que le tamoxifène réduit de façon spectaculaire les symptômes de la maladie dans des souris modèles atteintes de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Suite à ces découvertes, nous avons commencé en 2014 un programme de recherche de 5 ans, soutenu en partie par la FSRMM, pour déterminer le potentiel thérapeutique du tamoxifène pour les dystrophies musculaires. Pendant les 2 premières années, nous avons établi que plusieurs molécules apparentées au tamoxifène sont bénéfiques aux souris dystrophiques, probablement via une action mimant les œstrogènes. Nous avons également démontré que le tamoxifène protège contre une autre dystrophie musculaire dont les causes et mécanismes sont pourtant différents de celles de la DMD: la survie de ces souris a été étendue de 40 jours en moyenne à près de 300 jours. Les 3 dernières années de notre programme de recherche seront consacrées à explorer plusieurs effets du tamoxifène afin d'organiser des tests cliniques chez des patients à moyen terme:

Objectif 1 – Nous déterminerons si le tamoxifène est capable de prévenir la nécrose du muscle dystrophique et de stimuler sa régénération dans les souris modèles de la DMD. Objectif 2 – Nous explorerons les rôles que jouent l'aromatase (l'enzyme qui synthétise les œstrogènes) et plusieurs récepteurs des œstrogènes dans la progression des symptômes et dans les effets protecteurs du tamoxifène. Objectif 3 – Nous établirons l'efficacité du tamoxifène dans des souris modèles de diverses dystrophies musculaires autres que DMD, telles que des myopathies centronucléaires ou la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss.

OBJECTIF 3 LA CONSTRUCTION D'UNE INFRASTRUCTURE MÉDICALE

PROJET «MYOSUISSE»

Le réseau Myosuisse

Myosuisse est un réseau constitué de professionnels et d'organismes, qui s'engagent en Suisse en faveur des personnes atteintes de maladies neuromusculaires. Le réseau Myosuisse veut garantir dans toutes les régions de la Suisse des prestations de conseil médical globales et professionnelles ainsi qu'une prise en charge et un suivi des patients, qui permettent aux malades atteints d'une myopathie de vivre leur existence dans la dignité. A ce jour, il existe des centres du muscle à Bâle, Berne, Lausanne, Genève, Saint-Gall, au Tessin et à Zürich. Le réseau Myosuisse a été fondé en 2004 par la FSRMM, la Schweizerische Muskelgesellschaft et l'Association Suisse Romande Intervenant contre les Maladies neuro-Musculaires. Une fois par an, les représentants respectifs de la thérapie et de la réadaptation des enfants et des adultes se rencontrent pour évoquer ensemble des thèmes communs relatifs aux soins, thérapies, diagnostics et nouveaux cas de maladie. Les coûts additionnels occasionnés par ces rencontres annuelles sont supportés par les trois organismes fondateurs.

DIRECTION DE PROJET: RÉSEAU MYOSUISSE

DURÉE DU PROJET: EN COURS, ANNUEL
COÛTS DU PROJET 2016: CHF 1'000.--

PROJET «REGISTRE DES PATIENTS»

Le registre national des patients

Le registre national sert à la saisie de données relatives à chaque patient. Ces données sont utilisées au bénéfice de la recherche de protocoles thérapeutiques potentiels; ce registre national étant lui-même partie intégrante d'un registre international. Les registres des patients aident les coordinateurs des études à identifier individuellement des patients appropriés pour tel ou tel type d'étude et donnent aux patients la possibilité de s'associer activement aux recherches sur des traitements expérimentaux.

DIRECTION DE PROJET: REGISTRE DES PATIENTS
LIEU: CHUV, LAUSANNE

DURÉE DU PROJET: EN COURS, ANNUEL
COÛTS DU PROJET 2016: CHF 7'000.--

OBJECTIF 4 LE DÉVELOPPEMENT DE MEILLEURS OUTILS DE DIAGNOSTIC

PROJET «SANTINI»

La résonance magnétique et l'imagerie fonctionnelle des muscles du squelette

La mesure de la performance musculaire est importante tant en matière de surveillance de processus pathologiques (maladies du muscle) que physiologiques (réadaptation, entraînement). L'imagerie simple délivre des informations de base. Elle est de nos jours couramment pratiquée par les cabinets médicaux; pour autant ce procédé ne constitue pas un miroir absolu de l'état de santé global des muscles, car il manque des informations sur la fonctionnalité musculaire (capacité de contraction, absorption d'éléments nutritifs et alimentation en oxygène, métabolisme). Dans ce projet, l'imagerie classique par résonance magnétique est couplée à une stimulation électrique du muscle. Ce procédé provoque une contraction musculaire contrôlée et réitérable de manière non-invasive. Cette méthode délivre des images dynamiques et à haute résolution de la contraction musculaire, similaires à l'imagerie de la contraction spontanée du muscle cardiaque. En outre, grâce aux méthodes existantes en matière de mesure des perfusions, l'oxygénation du muscle lors de ses contractions périodiques est mesurée. L'utilisation de ces méthodes découle tant de la recherche préclinique que de la recherche clinique sur les maladies neurodégénératives et les dystrophies; elle pourrait en outre trouver également son application dans la médecine sportive.

DIRECTION DE PROJET: DR. FRANCESCO SANTINI
LIEU: HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BÂLE

COÛT GLOBAL 2015 – 2016: CHF 189'667.--
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 96'693.--



PROJET «SCHEIDEGGER»

La résonance magnétique quantitative dans le diagnostic de lésions nerveuses périphériques

Les pathologies du système nerveux périphérique, à savoir des nerfs qui partent de la moelle épinière et courent dans tout le tronc ainsi que dans les bras et jambes, induisent des pertes de sensibilité, de texture de la peau, et également de développement de la musculature. Afin de pouvoir mettre en place une thérapie ciblée pour traiter ces pathologies, il convient d'abord d'identifier la cause exacte de la lésion nerveuse. Le neurologue peut ici, outre la description des symptômes, procéder à un examen physique. Ce test permet de limiter localement et partiellement la lésion nerveuse. Il est en outre essentiel à identifier quelle partie des nerfs est principalement atteinte: la gaine des nerfs (= myéline), ou l'intérieur des fibres nerveuses (= axone). En l'occurrence, l'électroneuromyographie peut mesurer la transmission des impulsions électriques appliquées aux nerfs. Les sections nerveuses à proximité de leur source ne peuvent cependant pas être analysées par cette technique de manière satisfaisante, ce qui signifie qu'encore à l'heure actuelle, il existe pour certaines pathologies une relative imprécision du diagnostic. Notre projet de recherche a pour objectif de combler cette lacune. Nous utilisons de nouveaux procédés d'imagerie médicale par IRM, grâce auxquels on peut analyser les nerfs de l'ensemble du système nerveux périphérique depuis



leur point de départ à la sortie de la moelle épinière jusqu'à la musculature. Il est parfois nécessaire de développer des programmes informatiques s'appuyant sur des principes mathématiques de reconnaissance de modèles pour obtenir l'analyse de la structure des nerfs et des muscles à partir des images obtenues par IRM à haute définition. Il devient donc possible d'étudier les corrélations des modifications de la musculature en cas de pathologie des nerfs par visualisation. Des chercheurs de l'Institute for Surgical Technology and Biomechanics de l'Université de Berne, de l'Universitätsklinik für Neurologie de l'Inselspital de Berne, ainsi que de l'Universitätsinstitut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie de l'Inselspital de Berne travaillent à ce projet interdisciplinaire.

DIRECTION DE PROJET:
DR. OLIVIER SCHEIDEGGER
LIEU: INSELSPIITAL BERNE

COÛT GLOBAL 2016 – 2017: CHF 139'508.--
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 69'754.--

PROJET «Z'GRAGGEN»

Une nouvelle méthode de diagnostic précoce de la myopathie de type «critical illness»

La myopathie de type «critical illness» appartient aux pathologies musculaires acquises les plus fréquentes et peut survenir chez des patients ayant besoin d'un traitement de médecine intensive. En raison d'une faiblesse musculaire généralisée, certains des patients ne peuvent être sevrés de la respiration artificielle qu'avec retard et leur réadaptation perdure significativement. En cas d'atteinte grave, la guérison peut être incomplète et la mortalité peut s'accroître. La cause de la maladie est jusqu'à ce jour inconnue.

Les critères de diagnostic en vigueur permettent d'établir ledit diagnostic au plus tôt à la fin de la première semaine suivant l'admission du patient aux soins intensifs. A ce moment, la maladie a eu le temps de se développer

et les lésions musculaires sont déjà apparues. Dans nos propres expérimentations sur l'animal, nous avons pu démontrer, grâce à une méthode électro-physiologique développée par notre groupe de recherche, qu'il existe dans la phase initiale d'une infection grave (septicémie) une dysfonction des propriétés électriques de la membrane des fibres musculaires. On ignore actuellement, si ces modifications constituent les premiers signes avant-coureurs mesurables de la myopathie de type «critical illness» et permettraient ainsi d'établir un diagnostic précoce avant que les fibres musculaires ne soient définitivement lésées.

Ce projet vise à analyser les propriétés des membranes des fibres musculaires en début de septicémie jusqu'à l'apparition d'une myopathie de type «critical illness» au regard des critères de diagnostic en vigueur utilisés lors d'expérimentations animales. La méthode utilisée est également transposable à l'homme. L'examen clinique dure environ 15 à 20 minutes et s'avère facile à supporter pour le patient. Dans les études cliniques, cette nouvelle méthode a pu être déjà utilisée avec succès chez des volontaires sains et dans divers types de cas de myopathies.

Le projet entend contribuer à mieux comprendre la cause de la myopathie de type «critical illness» et permettre l'établissement d'un diagnostic précoce. Ceci doit nous conduire à développer de nouvelles stratégies en vue de prévenir ces maladies et ainsi de réduire la fréquence d'apparition de cette complication grave due au traitement moderne de médecine intensive.

DIRECTION DE PROJET:
PROF. DR. MED. WERNER Z'GRAGGEN
LIEU: INSELSPIITAL BERNE

DURÉE DU PROJET: 2016
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 53'843.--

PROJET «AUTONOMYO»

Développement d'un dispositif mécanique destiné à entretenir la capacité de marche des personnes atteintes de maladies musculaires

De nombreuses myopathies conduisent à un affaiblissement progressif de la musculature et contraignent le patient à se déplacer en fauteuil roulant. Ceci n'affecte pas seulement l'autonomie du patient de manière significative, mais comporte aussi d'autres inconvénients. Le manque d'activité favorise la perte de masse musculaire et provoque des déformations du squelette. Le projet, qui a débuté en 2014, recherche la possibilité de développer une orthèse mécanique spécifique à moteur, pour les patients atteints de maladies musculaires. Celle-ci pourrait, en dépit de forces défailantes, soutenir la performance musculaire lors de mouvements tels que courir ou se lever. Par ailleurs, elle pourrait aider la personne à maintenir son équilibre, à éviter les déformations du squelette et enfin repousser la transition vers la dépendance d'un fauteuil roulant. Le dispositif est installé dans le dos et relie mécaniquement les articulations de la hanche et du genou. Trois moteurs permettent de diriger les mouvements souhaités. Un prototype pour une jambe a d'ores et déjà été développé et testé quant à ses qualités mécaniques. Dans les années à venir on développera une nouvelle technique permettant une conduite électronique et la reconnaissance d'obstacles; en outre, des prototypes pour deux jambes seront optimisés et évalués cliniquement.

DIRECTION DE PROJET: DR. MOHAMED BOURI
LIEU: EPFL LAUSANNE

COÛT GLOBAL 2016 – 2018: CHF 90'000.--
COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 40'000.--



OBJECTIF 6 LE DÉVELOPPEMENT DES ÉCHANGES

PROJET «SWISS MEETING ON MUSCLE RESEARCH»

Conférence bisannuelle suisse des chercheurs en myologie

Les échanges scientifiques enrichissent la recherche et sont une condition du progrès. La création d'une plate-forme d'échanges appropriée constitue pour la FSRMM une priorité majeure afin de renforcer la qualité des projets bénéficiant d'un soutien et d'assurer une étroite collaboration entre les chercheurs en Suisse. Dans ce but, une réunion a été organisée pour la première fois à Macolin en 1994, où vingt participants ont présenté et discuté leurs résultats. Cette année, nous nous attendons à réunir 70 participants lors du 11^{ème} meeting. Une importance particulière est attribuée au fait que suffisamment de temps soit réservé aux discussions et aux interactions entre les chercheurs. Désormais, les médecins et représentants de l'industrie participent également à cette manifestation et contribuent aux débats en apportant diverses perspectives. La FSRMM organise le meeting dans les années paires et supporte les coûts d'hébergement et de nourriture de tous les participants.

DIRECTION DE PROJET: FSRMM

LIEU: MACOLIN

DURÉE DU PROJET: EN COURS, ANNÉES PAIRES

COÛTS DU PROJET EN 2016: CHF 25'000.--



PROJET «ATELIERS ENMC»**Encourager la recherche lors de ateliers traitant de thèmes spécifiques**

L'European Neuromuscular Center (ENMC) est une organisation dont le siège est en Hollande. Ce centre a été créé à l'initiative d'organismes de représentation des patients avec l'objectif de promouvoir la recherche sur les myopathies. Le principe de l'ENMC est unique et rencontre un plein succès: des chercheurs ou médecins, qui souhaitent évoquer avec leurs collègues un thème particulier spécifique relatif aux patients ou à la recherche, formulent une demande en vue de la tenue d'un atelier. Un Comité scientifique évalue les demandes présentées chaque semestre et en sélectionne environ 8 par année, en fonction de la qualité de la requête, de sa pertinence pour la recherche neuromusculaire et de la compétence des participants proposés. Les ateliers autorisés sont ensuite intégralement organisés et financés par l'ENMC. Chaque atelier doit produire des résultats tangibles et leur contenu doivent ensuite être publiés dans des revues spécialisées. L'ENMC délivre ainsi une contribution décisive à la collaboration internationale entre chercheurs et médecins. Il est associé de la sorte à de nombreuses avancées concrètes telles par exemple l'élaboration de directives communes en matière de soins, de critères d'établissement de diagnostic, de planification d'études pilotes et cliniques, de création de consortiums, et d'autres collaborations pouvant profiter aux patients. L'ENMC finance les ateliers grâce aux cotisations de ses membres et au soutien de ses sponsors. La FSRMM en est membre depuis 1993. Elle est représentée au sein du Comité exécutif de l'ENMC.

DIRECTION DE PROJET: ENMC
LIEUX: BAAR, HOLLANDE

DURÉE DU PROJET: EN COURS, ANNUEL
COÛTS DU PROJET EN 2016: 30 000 EUR

PARTENAIRES + DONATEURS

PARTENAIRES



FONDATION TÉLÉTHON ACTION SUISSE
STIFTUNG TELETHON AKTION SCHWEIZ
FONDAZIONE TELETHON AZIONE SVIZZERA



DONATEURS

The Starr Foundation, USA

Schweizerische Muskelgesellschaft, Zürich

Association Suisse Romande Intervenant contre les Maladies neuro-Musculaires, Yverdon

Associazione Sclerosi Laterale Amiotrofica Svizzera Italiana

Walter Haefner Stiftung, Zürich

IMGS

Fondation Claude et Giuliana, Vaduz

David Bruderer Stiftung, Uitikon

Paul Peter Alden Stiftung, Zürich

Goldschmidt-Jacobson Stiftung, Basel

Egalement un très grand Merci aux autres fondations et aux généreux donateurs privés qui ne souhaitent pas être expressément mentionnés ici.

DONS

Vous pouvez faire parvenir vos dons directement sur les comptes de la Fondation ci-dessous:

Compte postal N° 30-13114-3

Compte bancaire: IBAN N° CH58 0076 9016 4217 0089 6

Vous pouvez aussi commander un bulletin de versement auprès de notre Secrétariat (voir l'adresse au verso) ou sur notre site internet: www.fsrmm.ch

Vos soutiens et dons à la Fondation donnent droit à des déductions d'impôts selon les modalités prévues par la réglementation fiscale. Avec nos vifs remerciements!

CHIFFRES + FAITS

1987 – 2016



146

PROJETS

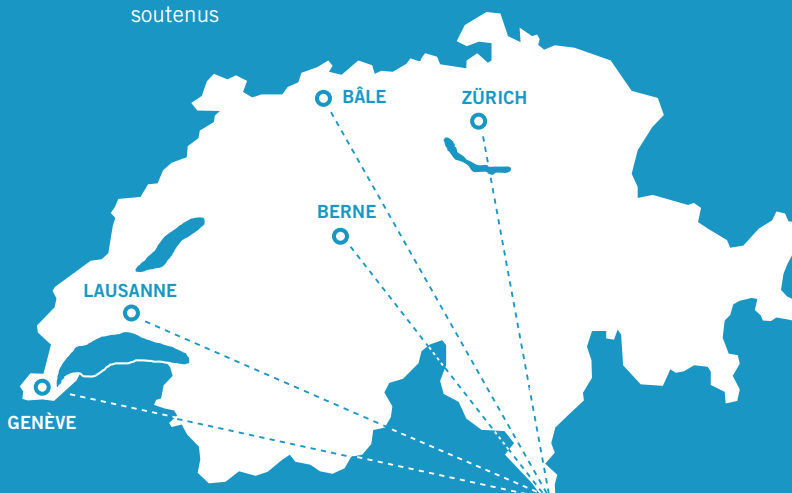
soutenus



35

ATELIERS + WORKSHOPS

soutenus ou financés



5

UNIVERSITÉS

soutenues dans leurs projets
de recherche



25

MILLIONS CHF

investis dans la recherche

TELETHON

1^{ER} WEEKEND
DÉCEMBRE

FAIRE UN DON, NOUS
ESPÉRONS QUE C'EST
DANS VOS GÈNES!

**AIDEZ LES FAMILLES
SUISSES TOUCHÉES**

www.telethon.ch

Téléphone
0800 850 860

Par SMS au 339: TELETHON suivi du montant
Ex.: pour un versement immédiat de Fr. 100.-, envoyez TELETHON 100 au 339

Helsana

groupe 

 **Debiopharm Group**
WE DEVELOP FOR PATIENTS

CENTRES NEUROMUSCULAIRES

EN SUISSE



→ **CENTRES NEUROMUSCULAIRES:** Bâle, Zürich, Berne, Lausanne, Genève, Saint-Gall, Lugano



fondation suisse de recherche sur les maladies musculaires
fondazione svizzera per la ricerca sulle malattie muscolari
schweiz. stiftung für die erforschung der muskelkrankheiten

RECHERCHE SUR LES MALADIES MUSCULAIRES

CONTACTS & AUTRES INFORMATIONS

FONDATION SUISSE DE RECHERCHE SUR LES MALADIES MUSCULAIRES (FSRMM)

Chemin des Jordils 4
2016 Cortaillod

Secrétariat:

Tel. 032 842 47 49 . Fax 032 842 47 38
info@fsrmm.ch

Infos projets:

Tel. 043 321 60 08 . raffaella.willmann@fsrmm.ch
www.fsrmm.ch

MEMBRES BÉNÉVOLES DU CONSEIL DE LA FONDATION

Dr. Jacques Rognon (Président),
Jean-François Zürcher (Vice-Président), Emmanuel Dubochet,
Prof. Hans Eppenberger, Stéphanie Fidanza,
Prof. Jean Guinand, Hanspeter Hagnauer, Philippe Hebeisen,
Prof. Denis Monard, Prof. Hansjakob Müller, Paola Ricci,
Prof. Markus A. Rüegg, Prof. Sandro Rusconi,
Prof. Dr. med. Michael Sinnreich, Anna Maria Sury,
Alexander Tschäppät

MEMBRES BÉNÉVOLES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Prof. Markus A. Rüegg (Président), Prof. Matthias Chiquet,
Prof. Denis Jambaudon, Prof. Dr. med. Kai Rösler,
Prof. Dr. med. Eliane Roulet-Perez

IMPRESSUM:

Photographie: Vera Markus . Conception & Design: Barbara Kuberczyk Kommunikationsdesign