

**SANTÉ / RECHERCHE / NOUVEAUX TRAITEMENTS
JOURNÉE MONDIALE DE LA SLA LE 21 JUIN****Maladie de Charcot / SLA : le point sur les nouveaux traitements de la recherche clinique française et internationale.**

Les Pr Philippe COURATIER, responsable du Centre SLA/MNM au CHU Limoges, le Dr Gaëlle BRUNETEAU, Centre SLA de Paris, Pr Claude DESNUELLE, vice-président de l'ARSLA ¹, Pr David DEVOS, Centre SLA Lille et Pr Philippe CORCIA, Centre SLA Tours, co-coordonateurs du réseau F-CRIN ACT4ALS-MND font le point sur les nouveaux traitements, les dernières avancées de la recherche et les perspectives pour les malades atteints de SLA.

**Combien de patients sont touchés par la maladie de Charcot en France ?**

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est la maladie du neurone moteur la plus fréquente chez l'adulte. Elle est caractérisée par la dégénérescence des motoneurons du cerveau et de la moelle épinière qui entraîne une paralysie motrice progressive des muscles. Maladie complexe et hétérogène, influencée à la fois par des facteurs génétiques (dans environ 10 à 15% des cas), épigénétiques et environnementaux, elle se déclare généralement chez les patients âgés de 60 à 65 ans (plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes), qui subissent en quelques mois une perte de poids, une fonte musculaire, une paralysie musculaire qui touche progressivement leurs membres supérieurs et leurs membres inférieurs. Elle atteint également leur faculté de parler et de respirer. Le malade, tout en conservant ses facultés cognitives dans la majorité des cas, se retrouve totalement dépendant. Selon le registre français FraLim, il y aurait 5 à 6 000 patients atteints de SLA en France et près de 1 600 nouveaux cas diagnostiqués par an. La SLA conduit au décès par insuffisance respiratoire en seulement quelques années, voire en seulement quelques mois.

Quels sont les traitements ou solutions existantes actuellement pour ces patients ?

Il existe un seul traitement, le riluzole, validé en 1996, qui ralentit très légèrement la progression de la maladie. L'étude CENTAUR sur l'association de phénylbutyrate de sodium et taurursodiol a montré

des résultats qui semblent prometteurs sur la progression du handicap et sont actuellement en cours de confirmation, tout comme ceux obtenus avec l'edaravone. Il apparaît de plus en plus évident qu'une approche combinatoire de plusieurs traitements permettra d'avoir un impact plus pertinent pour les patients. Car il n'y a pas une « maladie SLA » unique mais des SLA nécessitant une approche thérapeutique ciblée, à l'instar de la thérapie génétique dans les formes causées par une mutation génétique.

L'année 2022 sera-t-elle stratégique pour la maladie ?

2022 est une année charnière pour la SLA. Les essais thérapeutiques explorent de nombreuses pistes physiopathologiques et de nouvelles approches utilisant la technologie de l'ASO (oligonucléotides antisens qui ont le potentiel de réduire, restaurer ou modifier l'expression de l'ARN et des protéines) sont en cours actuellement. Les prochains mois vont être déterminants s'ils permettent de conforter la recherche thérapeutique dans cette direction. Nous attendons également ces prochains mois les résultats de plusieurs études internationales de phase 3 (essais thérapeutiques et académiques), conduites à l'échelle européenne pour la plupart auxquelles nous collaborons activement (voir plus bas). Le réseau ACT4ALS-MND permet actuellement aux centres experts de la filière de santé maladies rares FILSLAN d'être des partenaires de premier plan de plusieurs réseaux européens dont le réseau TRICALS (Treatment Research Initiative to Cure ALS).

Quelles sont les dernières avancées de la recherche clinique de ACT4ALS-MND sur la SLA ?

ACT4ALS-MND participe actuellement à plusieurs études nationales et internationales importantes, en particulier :

¹ Association pour la recherche sur la SLA

FAIR-ALS II (Pr Devos, CHU de Lille) : étude académique française multicentrique sur 19 centres de phase 2/3 mesurant la sécurité et l'efficacité de la déféprone, un chélateur du fer, visant à démontrer que l'élimination de l'excès de fer du cerveau des patients atteints de SLA peut prévenir leur perte neuronale. L'étude est en cours avec 168 patients déjà inclus sur les 240 patients.

ATLAS (Biogen) : étude internationale de phase 3 avec le médicament expérimental tofersen administré aux adultes pré symptomatiques de l'entourage d'un malade atteint de SLA familiale (causée par une mutation génétique héréditaire). Le but étant de définir le moment optimum pour commencer le traitement avant l'apparition des symptômes et d'évaluer si l'initiation pré symptomatique du tofersen peut retarder l'émergence d'une SLA ou ralentir le déclin du malade dans cette population à risque. L'essai recrutera environ 150 adultes sur environ 30 sites dans le monde qui seront traités sur deux ans. Le recrutement pour cet essai est en cours.

PHOENIX (Amylyx Pharmaceuticals Inc.) : étude internationale de phase 3 dans plus de 70 sites aux États-Unis et en Europe évaluant l'innocuité et l'efficacité de la molécule AMX0035 (phénylbutyrate de sodium/taurursodiol), sur la progression de la maladie sur 48 semaines. Cette large étude a pour objectif d'inclure 600 patients dans le monde et vise à confirmer les résultats prometteurs sur la progression du handicap obtenus avec l'étude CENTAUR. Le recrutement pour cet essai est en cours.

ADORE (Ferrer Internacional S.A) : étude internationale de phase 3 qui vise à mesurer sur 72 semaines l'efficacité d'une formulation orale de l'edaravone, agissant comme un "piégeur de radicaux libres" et contribuant à réduire les effets du stress oxydatif sur les motoneurones. L'étude est actuellement en cours en France, en Belgique, en Pologne, en Italie, en Allemagne, en Espagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, et devrait démarrer prochainement dans d'autres pays européens ; elle prévoit de recruter 300 patients.

AB19001 (AB Sciences) : étude internationale de phase 3 autorisée dans 15 pays européens, aux États-Unis et dans d'autres régions, étudiant l'efficacité du masitinib sur près de 500 patients atteints de SLA. Cette étude vise à confirmer, que le masitinib en association avec le riluzole peut ralentir significativement le déclin fonctionnel par rapport au riluzole seul, après 48 semaines de traitement. Elle cible les personnes atteintes de SLA qui présentent une déficience fonctionnelle légère ou modérée (non sévère) au moment de l'inclusion.

Quels sont les bénéfices de ces études dans la prise en charge des patients et de leurs familles ?

L'arrivée de thérapies géniques dans le domaine de la SLA représente une avancée majeure porteuse d'espoir. Le premier gène causal de SLA, le gène SOD1, a été identifié il y a bientôt 30 ans. A ce jour, une trentaine de gènes causant la maladie ont été identifiés (les plus fréquemment en cause, à côté de SOD1, étant les gènes C9ORF72, TARDBP et FUS). Si ces formes d'origine génétique restent minoritaires, elles ouvrent la possibilité à de thérapies géniques ciblées. Par exemple, pour les mutations sur le gène SOD1, l'étude sur le tofersen (VALOR, Biogen) montre une nette réduction de la concentration de la protéine SOD1 dans le liquide cébrospinal et une diminution de la concentration sanguine en neurofilaments légers, reflétant un ralentissement de la dégénérescence des motoneurones. Aujourd'hui, ce médicament est accessible en procédure d'autorisation d'accès précoce pour les patients atteints de SLA porteurs d'une mutation sur SOD1. Ce type de thérapie ciblée doit pouvoir être initié le plus précocement possible pour espérer une efficacité fonctionnelle. Avec la mise en place de l'étude GENIALS (Pr Corcia, CHU de Tours) qui a pour objectif de déterminer la fréquence de mutation des gènes C9ORF72 et SOD1 dans la population incidente de patients atteints de SLA suivis dans les centres experts français, le réseau ACT4ALS-MND est ainsi impliqué dans la mise en place d'un dépistage génétique systématique pour les patients qui le souhaitent.

Comment les malades peuvent-ils participer aux études actuelles ou futures ?

Les centres experts du réseau ACT4ALS-MND participent à différents essais thérapeutiques dans la SLA, qu'ils soient proposés par l'industrie ou académiques. Toutes les études en cours sont recensées sur la page du réseau : <https://portail-sla.fr/act4als-mnd/>, avec la liste des centres participants. Les patients souhaitant y participer peuvent également contacter leur neurologue référent au sein du centre expert SLA le plus proche.

Quel est l'apport du réseau F-CRIN « ACT4ALS-MND » pour la maladie ?

Le réseau ACT4ALS-MND a été mis en place en 2020. Il fédère les 19 centres experts SLA français de la filière FILSLAN, afin de regrouper leurs forces et leur expertise pour la conduite des études sur le sol français. Depuis sa création, le réseau a été impliqué dans 6 essais thérapeutiques industriels et 4 études cliniques académiques. La labélisation F-CRIN obtenue cette année va permettre à ACT4ALS-MND de structurer et développer son activité, et à ses membres de gagner en visibilité et en attractivité.

À propos de F-CRIN

Créée en 2012, portée par l'INSERM et financée par l'ANR et le ministère de la Santé, F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) est une organisation d'excellence au service de la recherche clinique française. Elle a pour but de renforcer la compétitivité de la recherche clinique française à l'international, d'identifier et labelliser les

réseaux de recherche, faciliter la mise en place d'essais cliniques académiques ou industriels, et développer l'expertise des acteurs de la recherche clinique, en mutualisant les savoir-faire, les objectifs et les moyens. L'organisation, qui dispose d'une unité de coordination nationale localisée à Toulouse, a déjà labellisé et fédère actuellement 16 réseaux d'investigation clinique ciblant des maladies d'intérêt général international (Asthme Sévère, AVC, Cardiologie, Cardio-néphrologie, Dermatite atopique, Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, Maladies Cardio-rénales, Maladies cardiovasculaires, Maladie du neurone moteur /maladie de Charcot, Obésité, Pathologies rétinienne, Parkinson et maladies du mouvement, Pédiatrie, Sclérose en Plaques, Sepsis Thrombose, Troubles psychotiques, Vaccinologie), 3 réseaux d'expertise et de méthodologie (Maladies Rares, Dispositifs Médicaux, Épidémiologie) et une plateforme de supports sur mesure offrant l'ensemble des services nécessaires à la conduite des essais cliniques. Au total, F-CRIN représente une force de frappe de plus de 1400 professionnels en recherche clinique. F-CRIN bénéficie du soutien de plusieurs CHU, Universités et Fondations. Pour plus d'informations : <https://www.fcrin.org/>

À propos d'ACT4ALS-MND

Le réseau national de recherche clinique dans la SLA Alliance on Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis – Motor Neurone Disease (ACT4ALS-MND) a pour objet principal la mise en commun des expertises des centres SLA et le recours de la très importante file active de patients suivis pour le développement d'essais thérapeutiques et d'études cliniques nationales ou collaboratives européennes et internationales. Opérationnel depuis l'été 2020, plusieurs projets y sont déjà développés (nouveaux médicaments, protocoles de thérapies génétiques). Co-coordonnés par les Pr Philippe COURATIER, responsable du Centre SLA/MNM au CHU Limoges, le Dr Gaëlle BRUNETEAU, Centre SLA de Paris, Pr Claude DESNUELLE, vice-président de l'ARSLA, Pr David DEVOS Centre SLA Lille et Pr Philippe CORCIA, Centre SLA Tours ACT4ALS-MND a pour objectif de faciliter et dynamiser la recherche clinique en France, qu'elle soit de nature académique ou industrielle, dans le domaine de la SLA et les maladies du motoneurone.

Contact Presse : EVE'VOTREDIRCOM - 06 62 46 84 82 - servicepresse@votredircom.fr