



© David Herraez / Dreamstime

Thérapies actuelles et émergentes

Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique est la maladie du motoneurone la plus fréquente chez l'adulte. Malgré les recherches récentes permettant de mieux comprendre la physiopathologie, celles-ci n'ont pas suffi pour créer des traitements efficaces. Les dernières avancées des technologies génétiques constituent une approche prometteuse. Les résultats des essais précliniques en cours sur des cellules souches et des traitements immunomodulateurs sont encourageants.

PD Agustina M. Lascano, PhD^a; PD Dr méd. Susanne Renaud^b; PD Dr méd. Andrea M. Humm^c; PD Dr méd. Annemarie Hübers^a; Dr méd. Eglè Sukockienė^a

^a Unité des maladies neuromusculaires, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève; ^b Service de neurologie, Réseau Hospitalier Neuchâtelois, Neuchâtel; ^c Neurologie, Hôpital Fribourgeois, Fribourg

Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative affectant les motoneurones, qui est caractérisée par une faiblesse musculaire progressive entraînant un handicap sévère et conduisant finalement au décès. En Suisse, la SLA a une prévalence de 5–6/100 000 personnes et une incidence de 2–3/100 000 personnes par an. La durée de survie médiane varie de deux à quatre ans, à compter de l'apparition des symptômes. La plupart des cas sont sporadiques et, environ 10%, sont d'origine héréditaire (formes familiales) [1]. Près de 70% des formes familiales peuvent être expliquées en partie par la génétique [2]. Il existe des mutations à l'origine des phénotypes typiques tels que *SOD1*, *FUS*,

TARDBP, *ANG*, *OPTN* et *C9orf72*. En revanche, certaines formes tardives et sporadiques de la SLA peuvent être liées à une anomalie génétique (mutations telles qu'*1113T* de la *SOD1*), malgré l'absence d'histoire familiale. Bien qu'une association avec d'autres pathologies neurodégénératives ait été décrite, aucun lien génétique n'a été établi [3].

Le tableau clinique de la SLA est caractérisé par les signes cliniques d'atteinte du premier (spasticité, hyperreflexie) et deuxième motoneurone (fasciculations, faiblesse musculaire, amyotrophie). Dans la plupart des cas, les muscles distaux et extenseurs sont plus sévèrement et précocement atteints que les muscles proximaux et les fléchisseurs. Généralement, l'atteinte motrice initiale a une dis-

tribution asymétrique, prédominante, le plus souvent, sur le membre dominant [4]. Bien que les symptômes principaux de la SLA soient associés à un dysfonctionnement moteur, jusqu'à 50% des patientes et patients développent une atteinte cognitive et/ou comportementale au cours de la maladie et 13% présentent une démence frontotemporale concomitante («behavioral variant frontotemporal dementia» [bv-FTD]) [5]. Points importants du diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique sont décrits dans le tableau 1.

La physiopathologie de la SLA est caractérisée par une altération du métabolisme du glutamate, une dysfonction mitochondriale, une neuro-inflammation et des anomalies des

protéines cytosquelettiques qui empêchent la circulation et la division des cellules, pouvant contribuer à une neurodégénérescence [5]. La maladie est caractérisée par un tableau clinique très hétérogène, nécessitant une prise en charge adaptée à la clinique de la personne concernée. Dans ce contexte, il est nécessaire de se tourner vers des thérapies ciblées et innovantes [6]. À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif de la SLA. Même si ces dernières années ont été marquées par des nombreuses études, il est souvent difficile d'évaluer l'efficacité des thérapies en raison de la variabilité dans la conception des essais cli-

niques et de l'hétérogénéité de la maladie. Compte tenu de ce qui précède, des recommandations ont été établies pour combler les écarts entre les différents types d'essais cliniques [7].

Il existe actuellement deux traitements autorisés par l'agence de contrôle pharmaceutique et alimentaire des États-Unis («Food and Drug Administration» [FDA]) qui ciblent des facteurs physiopathologiques non-spécifiques: le riluzole [8] et l'edaravone [9]. Ces deux traitements n'ont malheureusement qu'un discret effet sur la progression de

la maladie [10, 11]. Cependant, des progrès récents dans la compréhension de l'aspect génétique de la SLA ont favorisé le développement d'une approche de silençage génique et d'autres thérapies ciblant l'immunité et la neuro-inflammation [12–15]. Par ailleurs, ils existent plusieurs essais cliniques de phase I/II sur les cellules souches mésenchymateuses qui agissent sur les motoneurones via des mécanismes paracrines [16–18].

Dans cette revue, nous présenterons les médicaments autorisés et discuterons des traitements à venir, notamment les thérapies

Tableau 1: Points importants du diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique

Anamnèse	Symptômes (p. ex., faiblesse musculaire et évolution progressive) Antécédents familiaux de la sclérose latérale amyotrophique ou d'autres maladies neurodégénératives
Examen clinique neurologique	Signes d'atteinte du premier et deuxième motoneurone dans les plusieurs régions: bulbaire, cervicale, thoracique ou dans les segments lombo-sacrés (p. ex., faiblesse de la main («split hand») et/ou un pied tombant) Autres symptômes: perte de poids, atteinte cognitive ou exécutive inexpliquée par autre cause, signes pseudobulbaires
Examens électrodiagnostiques	Neurographie et électromyographie à l'aiguille pour confirmation de l'atteinte du deuxième motoneurone
Bilan sanguin	Le bilan sanguin est typiquement normal, sauf une élévation de créatine kinase, qui peut conduire à tests de la fonction hépatique anormaux
Imagerie	Résonance magnétique médullaire est essentielle pour exclure les diagnostics différentiels courants (p. ex., hernie discale ou compression).
Critères diagnostiques*	Souvent les critères El Escorial [37] révisés sont utilisés. Selon les symptômes cliniques et les signes électrophysiologiques, le diagnostic peut être classifié comme possible, probable, probable soutenu par les résultats de laboratoire («laboratory supported»), et définitive.
Critères El Escorial révisés	La présence de: • Signes d'atteinte du deuxième motoneurone à l'examen clinique, électrophysiologique, ou à l'examen neuropathologique • Signes d'atteinte du premier motoneurone à l'examen clinique • Propagation progressive des symptômes dans une région ou à d'autres régions, déterminée par l'anamnèse ou l'examen clinique Absence de: • Signes à l'examen électrodiagnostique ou pathologique d'autres maladies, qui peuvent expliquer les signes du premier ou du deuxième motoneurone • Signes d'autres pathologies à la neuroimagerie, expliquant les symptômes cliniques et ou les anomalies électrodiagnostiques observés
Catégories diagnostiques des critères El Escorial	<i>Cliniquement définitive</i> • Signes cliniques du premier et du deuxième motoneurone dans la région bulbaire et deux régions spinales, ou • Signes du premier et du deuxième motoneurone dans trois régions spinales <i>Cliniquement probable</i> • Signes cliniques du premier et du deuxième motoneurone dans au moins deux régions avec des signes du premier motoneurone rostral à des signes du deuxième motoneurone <i>Cliniquement probable soutenu par les résultats de laboratoire («laboratory supported»)</i> • Signes cliniques du premier et du deuxième motoneurone dans une région ou signes uniquement du premier motoneurone dans une région, et • du deuxième motoneurone selon les critères d'électrodiagnostic dans au moins deux régions <i>Cliniquement possible</i> • Signes cliniques du premier et deuxième motoneurone dans une région, ou • Signes du premier motoneurone dans deux régions ou plus, ou • Les signes du deuxième motoneurone sont rostrales aux signes du premier motoneurone

* Les critères de Gold Coast [38] également différencient les phénotypes atypiques, tels que la sclérose latérale primaire (complément apporté par les auteures, ces critères n'étant pas encore connus au moment de la publication de [36]).

géniques, immunitaires et cellulaires. Nous ne prendrons pas en considération les traitements médicamenteux symptomatiques de la SLA, en lien avec l'atteinte pyramidale, les difficultés respiratoires/déglutition, les plaintes cognitives et algiques, ou les thérapies non médicamenteuses.

Traitements basés sur le blocage de l'excitotoxicité

Le riluzole a été le premier médicament commercialisé pour la SLA dans les années 1990. Son mécanisme d'action principal est de bloquer la libération du glutamate par les motoneurons. Dans l'étude pivot, la dose orale et journalière de 100 mg prolonge de trois mois la survie et ralentit la progression de la faiblesse musculaire, comparativement au placebo. Cependant, le médicament a un effet minime sur la qualité de vie (QdV) [8, 19]. Le riluzole est administré par voie orale à raison de 50 mg deux fois par jour.

L'edaravone est un piègeur des radicaux libres qui inhibe la mort des motoneurons en réduisant le stress oxydatif [20]. En 2017, un essai japonais de phase III, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, a permis d'autoriser l'edaravone pour le traitement de la SLA. Cette étude n'incluait que des patientes et patients avec une maladie de courte durée (≤ 2 ans), une capacité vitale forcée de $\geq 80\%$ et une préservation de la plupart des activités de la vie quotidienne. Le but principal était d'évaluer la progression de la maladie, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle révisée («Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale» [ALSFRS-R]), pendant les six premiers mois de traitement. Il a été démontré que l'edaravone est à l'origine d'une réduction significative de la progression de la maladie sur cette échelle ($-5,1$ points dans le groupe edaravone versus $-7,5$ points dans le groupe placebo) [9]. Cependant, une étude récente de cohorte, multicentrique, réalisée en Allemagne entre 2017 et 2020, n'a pas pu confirmer les effets bénéfiques du traitement sur le long terme. L'efficacité a été analysée chez les patientes et patients ayant reçu au moins quatre cycles de traitement par rapport aux patientes et patients appariés avec le score de propension («propensity score matching» [PSM]) qui n'ont reçu qu'un traitement standard. Il n'y a pas d'évidence de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la progression de la maladie, selon l'échelle ALSFRS-R. Par ailleurs, aucune différence n'a été constatée dans les objectifs secondaires de survie et de ventilation [11]. L'edaravone est administré par voie intraveineuse. Bien que

la forme orale ait été autorisée par la FDA, elle est encore en cours d'évaluation (NCT04569084 et NCT05151471).

Biothérapies génétiques

Les biothérapies génétiques impliquent l'administration du matériel génétique aux cellules afin d'introduire 1. des copies fonctionnelles de gènes, 2. des facteurs trophiques et d'autres gènes modificateurs de la maladie, ou 3. de réduire l'expression des gènes nuisibles à l'aide d'oligonucléotides antisens (OAS), par interférence de l'ARN ou à travers une technologie d'édition de gènes telle que CRISPR («Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats»).

L'interférence de l'ARN («small interfering RNA» ou siRNA) est devenue un nouvel outil dans la pharmacologie génétique. L'objectif est d'utiliser un processus «naturel» de régulation post-transcriptionnelle de l'expression génétique. Il consiste donc à délivrer un vecteur capable de réduire au silence («silencing génique» par microARN [ARNmi]) le gène ciblé en bloquant la production de la protéine nuisible. C'est le cas du superoxyde dismutase 1 (*SOD1*), qui a été identifiée comme une cause génétique associée à la SLA.

Les OAS relient des séquences ARN spécifiques et sélectionnées pour interrompre la synthèse des protéines et prévenir l'accumulation de protéines anormales. Cette approche est déjà utilisée dans la prise en charge de l'atrophie musculaire spinale et dans l'amyloïdose héréditaire à la transthyrétine, montrant des résultats favorables dans les essais cliniques et les données réelles [21, 22]. Le tofersen est un OAS, administré par voie intrathécale, qui agit sur la dégradation de l'ARN messager (ARNm) *SOD1* pour réguler la synthèse de la protéine [12]. Les résultats préliminaires de la phase III de l'étude VALOR, annoncés en octobre 2021 par Biogen, ont montré que l'objectif principal n'était pas atteint. Tofersen a conduit à des réductions plus importantes des concentrations de *SOD1* dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et de chaînes légères de neurofilaments dans le plasma que le placebo. Cependant, dans le sous-groupe à progression plus rapide, le changement à la semaine 28 du score ALSFRS-R n'était pas significativement différent ($-6,98$ avec tofersen et $-8,14$ avec placebo) [23]. En revanche, les auteurs et auteurs évoquent des résultats encourageants dans les objectifs secondaires dont la fonction motrice, la fonction respiratoire, et la QdV.

Une autre stratégie consiste à agir au stade présymptomatique de la SLA pour augmenter la probabilité d'une efficacité. Une étude sur

le tofersen, qui est en cours, s'intéresse à une population présymptomatique, présentant une mutation du gène *SOD1* et un taux élevé de neurofilaments (essai NCT04856982). Pour les bv-FTD associées à la SLA et liées au gène *C9orf72*, plusieurs molécules d'OAS ont fait l'objet de recherches et leur efficacité a été démontrée dans des modèles expérimentaux. Toutefois, le traitement n'a pas démontré d'amélioration clinique comparé au placebo. Un nouvel OAS pour le traitement (ISO363) des personnes atteintes de SLA sur mutation *FUS* est actuellement en cours d'évaluation (NCT04768972).

La thérapie de silencing génique par vecteurs viraux s'est développée comme une option pertinente. Les modèles précliniques sur des animaux ont montré une réduction des niveaux de *SOD1* ARNm dans les neurones moteurs de la moelle épinière [15]. Les premières tentatives de perfusion intrathécale de ARNm transportés par virus adéno-associé (VAA) ont été réalisées sur deux patients porteurs de la forme familiale de la SLA *SOD1* [14]. Le gène *C9orf72* étant la cause génétique de SLA la plus fréquente, un vecteur-VAA ciblé sur ce gène pourrait s'avérer intéressant [24].

La nouvelle technologie par courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées est une méthode révolutionnaire de modification des gènes, en réalisant des coupes précises dans des brins d'ADN. Cette technologie agit directement sur l'ADN, contrairement aux autres molécules qui agissent sur l'ARN, en supprimant le gène pathogène dans la séquence d'ADN. Cette approche a été testée avec succès dans le modèle murin *SOD1*G93A dans lequel la modification in vivo du génome a réduit l'expression du *SOD1* mutant, retardée l'apparition de la maladie et augmentée les chances de survie [25].

Cibler la neuro-inflammation

Plusieurs études scientifiques ont montré que la neuro-inflammation joue un rôle important dans la pathogenèse de la SLA. La progression de la maladie est augmentée par des microglie activées et des réactions inflammatoires [26].

Différentes classes de médicaments anti-inflammatoires n'ont pas passé le stade d'essai clinique: la pioglitazone, la minocycline, le NP001, la pentoxifylline et le Ono-2506 (modulateur de l'activité des astrocytes) [15].

Le masitinib, un inhibiteur oral de tyrosine kinase, a montré des résultats prometteurs dans les études précliniques. Un essai clinique randomisé, qui étudie le masitinib 4,5 mg/kg/

jour, comme traitement d'appoint, a montré des améliorations sur les scores ALSFRS-R de -1,1 point comparativement au placebo (n = 45 versus n = 62 respectivement) [27]. L'étude a démontré une augmentation de la survie à plus de deux ans et une réduction du risque de mortalité de 47% comparée au placebo.

Le fasudil a été autorisé au Japon pour traiter les vasospasmes survenant après une hémorragie sous-arachnoïdienne. Il a été révélé, dans le cadre d'un essai clinique, que le fasudil a des propriétés neuroprotectrices dans des modèles animaux [28]. Cette étude multicentrique, en double aveugle, actuellement en phase II, cherche à analyser la sécurité, la tolérance et l'efficacité du fasudil à deux doses différentes en comparaison avec le placebo. Les données préliminaires ont montré, sur les trois premiers patients (deux femmes, un homme), qu'il était bien toléré [29].

D'autres stratégies ciblant différents composants de la cascade inflammatoire, par exemple le système du complément, ont été étudiées. Le ravulizumab, un traitement par anticorps monoclonal conçu pour se fixer sur la protéine du complément C5 a été essayé comme thérapie dans la SLA. Son efficacité et son innocuité ont été testées dans le cadre de l'essai clinique multicentrique, randomisé, à double aveugle, contre placebo, CHAMPION-ALS (NCT04248465); toutefois cette étude a été arrêtée pour manque d'efficacité.

Thérapie cellulaire

Les cellules souches (CS) se caractérisent par leur capacité d'auto-renouvellement, la génération de différents types de cellules par différenciation et la stimulation de la réparation et de la régénération tissulaires [30]. Deux principales stratégies de thérapie cellulaire (TC) peuvent être mises en œuvre dans le cadre de la SLA, notamment la transplantation de CS neuronales, pour remplacer les neurones moteurs perdus/mourants, ou la transplantation de CS non-neuronales, pour protéger les neurones moteurs sains par mécanisme paracrine [30]. La TC qui a recours à des CS neuronales fait face à plusieurs difficultés: la plupart des études utilisent des tissus fœtaux neuronaux, l'injection des CS nécessite une administration immédiate dans la corne antérieure de la moelle épinière et son usage nécessite une immunosuppression sur le long-terme; tandis que les études sur des modèles animaux montrent seulement un intérêt limité. Par conséquent, les recherches actuelles avec les CS sont concentrées sur la greffe autologue de CS non-neuronales avec des résultats positifs sur modèle animal et

dans les études exploratoires conduites chez des personnes atteintes de SLA [30, 31]. La méthode pour isoler les cellules mésenchymateuses stromales (CMS) est facile et sûre [30]. La technique, selon laquelle les CMS sont isolées de la moelle osseuse, développées in vitro puis perfusées par voie intrathécale, semble plus efficace que par voie sous-cutanée à partir du sang périphérique. Toutefois, les études ne peuvent montrer que des progrès temporaires, probablement en raison de leur échantillon réduit, le recours à des protocoles non-homogènes et la courte durée des périodes de suivis. Le meilleur type de TC, la dose et le nombre d'injections, la voie d'application et la fenêtre temporelle idéale pour débuter le traitement doit encore être déterminé dans le cadre d'études cliniques standardisées.

Autres thérapies

Lors d'une approche combinée, un produit de recherche nommé AMX0035, comprenant l'association de l'acide tauroursodeoxycholic et le sodium phénylbutyrate, cherche à protéger les cellules nerveuses des altérations causées par le stress cellulaire. Le traitement avec l'AMX0035 allonge de dix mois la survie médiane des patientes et patients atteints de SLA comparativement au placebo; comme l'avait montré la nouvelle analyse de la phase II/III de l'essai CENTAUR. La durée de survie était plus longue chez les personnes qui avaient continué à recevoir de l'AMX0035 dans l'étude d'extension [32].

Un effort constant est entrepris pour estimer l'innocuité et l'efficacité des traitements déjà approuvés pour d'autres indications cliniques: l'acide tauroursodeoxycholic utilisée pour les affections chroniques du foie ou l'association du dolutegravir, abacavir et lamivudine, employé pour le traitement du VIH. Les hautes doses de méthylcobalamine ont été trouvées d'être efficaces dans le ralentissement de la vitesse de progression de la maladie (43%), mesuré par l'échelle ALSFRS-R [33]. Une technique prometteuse cible l'agrégation des protéines mal conformées qui contribuent à la neurodégénérescence. L'expression du DNAJB14-FL («full-length») augmente la mobilité des agrégats FUSmut et rétablit la protéostase dans les cellules et les neurones primaires contenant les agrégats FUSmut [34]. En plus de stimuler le désassemblage des agrégats de protéines, une autre possibilité est de prévenir la formation initiale des agrégats en interférant avec le processus appelé «séparation des phases liquide-liquide». Le processus est basé sur le principe que les macromolécules se condensent en

structures à l'intérieur d'une phase liquide avec les propriétés dynamiques similaires à celles des fluides [15]. Les stratégies pour limiter les agrégats sont étudiées dans le cadre de différentes pathologies neurodégénératives.

Les chélateurs de troponines («troponine binders») sont développés avec le principe que l'augmentation de la contraction musculaire ralentisse la détérioration de la force musculaire. Le reldesemtiv est un activateur rapide de la troponine du muscle squelettique qui a pour but de ralentir le déclin des fonctions musculaires. Un essai de phase II à double aveugle, randomisé, FORTITUDE-ALS, a été réalisé sur douze semaines pour évaluer l'innocuité, la relation dose-effet et l'efficacité préliminaire du reldesemtiv pour la SLA. Bien que l'analyse principale de l'efficacité n'a pas été significative, des résultats en faveur du reldesemtiv en termes du déclin respiratoire/fonctionnel et de la perte de force musculaire ont été observés [35]. L'essai de phase III, intitulé COURAGE-ALS, évaluera l'évolution de la faiblesse musculaire (ALSFRS-R) sur 24 semaines. Le tableau 2 synthétise les essais cliniques en cours pour la SLA.

Conclusions

Les traitements qui ont montré les effets thérapeutiques les plus marqués dans les essais cliniques récentes sont la méthylcobalamine, le masitinib, l'AMX0035, et le tofersen. Récemment, AMX0035 a été le troisième médicament approuvé par le FDA pour le traitement de la SLA après riluzole et éda-ravone. Par ailleurs, ils existent beaucoup de thérapies prometteuses qui sont en cours de développement. Les facteurs importants à prendre en compte dans les designs d'essais cliniques des traitements de la SLA sont: 1. des biomarqueurs et les échelles cliniques appropriées et précises (par exemple, analyse des sous-scores de l'ALSFRS-R) afin de mesurer l'efficacité du traitement et 2. une optimisation de la thérapie en fonction du génotype/statut clinique de la patiente / du patient au moment du recrutement dans les essais cliniques (critères de présélection), et 3. choix d'une durée d'observation appropriée.

Dans la pratique clinique, un des éléments les plus importants permettant un accès aux essais cliniques est un diagnostic précoce de la SLA. Devant l'hétérogénéité de la présentation clinique, il serait pertinent, d'évaluer plusieurs molécules au même temps dans le but de cibler différents mécanismes physiopathologiques, même si cette approche serait moins précise pour déterminer l'efficacité exacte de chaque médicament. Dernièrement, il serait

utile d'élargir l'utilisation des essais cliniques sur multiples plates-formes, multibras et multi-étapes. De même, des nouvelles stratégies d'analyse et du déroulement des essais clinique peuvent être proposées.

Tableau 2: Essais cliniques en cours pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Intervention	Mode de délivrance / classe de médicament	Mécanisme d'action	Population	Titre de l'étude (selon clinicaltrials.gov)	Année de fin d'étude
Tofersen (BIB067) [12]	Thérapie de silençage génique: nucléotide anti-sens	Empêchent la production de SOD1 mutée	SLA-SOD1	1. Programme d'accès géré ou «early access» (NCT04972487) 2. Adultes présymptomatiques avec la mutation SOD1 (NCT04856982)	1. indisponible 2. 2027
ION363	Thérapie de silençage génique: nucléotide anti-sens	Réduction de la production des protéines «fused in sarcoma» (FUS)	SLA-FUS	Évaluation de l'efficacité, l'innocuité, propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du ION363 (NCT04768972)	2025
Masitinib [27]	Inhibiteur de tyrosine kinase	Anti-inflammatoire	Formes sporadiques ou familiales de la SLA	Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du traitement vs. placebo (NCT03127267)	2023
Fasudil [29]	Inhibiteur de la Rho kinase	Neuroprotectif et anti-inflammatoire	SLA confirmée	Évaluation de l'efficacité, l'innocuité et des biomarqueurs (NCT05218668)	2024
Cellules mésenchymateuses stromales autologues dérivées des tissus adipeux (aaMSCs)	Perfusion intrathécale de aaMSCs	Immunomodulateur, anti-inflammatoire, régénérateur	SLA confirmée	Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du traitement (NCT03268603)	2023
AMX0035 [32]	Association de phénylbutyrate et de taurursodiol	Réduction de la mort des cellules neuronales	SLA sporadique	1. Étude des effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques après une seule dose ou après l'administration de doses multiples (NCT04987671) 2. Protocole de taille intermédiaire d'accès géré ou «early access» pour la SLA (NCT05286372) 3. Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du traitement, Phase III (NCT05021536)	1. 2022 2. indisponible 3. 2024
Acide tauroursodeoxycholic (TUDCA)	Analogue à l'acide biliaire hydrophile produit dans le foie et utilisé pour le traitement des maladies hépatiques	Action cytoprotective et anti-apoptotique, avec activité potentiellement neuroprotective	SLA confirmée	Évaluation de l'innocuité et efficacité du TUDCA comme traitement d'appoint (NCT03800524)	2022
Triumeq (disponible aussi pour le traitement du VIH)	Association de dolutegravir, abacavir et lamivudine	Réduction de la neuro-inflammation et action contre les rétrovirus humains endogènes (HERV)	SLA confirmée	Évaluation de l'innocuité et tolérance du traitement (étude LIGHTHOUSE II; NCT05193994)	2026
Reldesemtiv [35]	Chélateur de la troponine («troponine binder»)	Ralenti le taux de libération du calcium par le complexe troponine régulateur des fibres rapides du muscle squelettique	Formes sporadiques or familiales de la SLA	Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du traitement vs. placebo (NCT04944784)	2024
Édaravone	Piégeur des radicaux libres	Réduction de stress oxydatif	SLA confirmée	1. Évaluation de l'efficacité et l'innocuité de la forme per os d'edaravone (NCT04569084) 2. Étude d'extension sur l'efficacité et l'innocuité de la forme per os d'edaravone (NCT05151471)	1. 2023 2. 2024

L'essentiel pour la pratique

- La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative grave se caractérisant par une paralysie complète des muscles squelettiques avec un pronostic défavorable.
- Elle est la maladie du motoneurone la plus fréquente chez les adultes. Environ 10% des cas ont des antécédents familiaux.
- À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif de la SLA. Par ailleurs, beaucoup de thérapies prometteuses sont en cours de développement.

Correspondance

Dre Agustina M. Lascano
Département des neurosciences cliniques
Hôpitaux Universitaires de Genève
Av. de Champel 41
CH-1206 Genève
[Agustina.Lascano\[at\]hcuge.ch](mailto:Agustina.Lascano[at]hcuge.ch)

Remerciements

Nous remercions Madame Sarah Nano pour son aide dans la rédaction de l'article.

Conflict of Interest Statement

AML a déclaré avoir reçu des honoraires de conseil d'ADC Therapeutics et d'Alexion, des subventions pour frais de voyage/congrès de UCB. AMH est membre du comité de la Société Suisse de Neurophysiologie Clinique (SSNC) et présidente depuis 6/2021. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Author Contributions

Concept, AML; Méthodologie, AML, ES; Visualisation, AML, ES; Écriture, révision, édition, AML, SR, AMH, AH, ES; Supervision, AML, AMH, SR. Tous les auteurs ont lu le manuscrit soumis et sont coresponsables de tous les aspects de l'article.

Références

- 1 Talbott EO, Malek AM, Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2016;138:225–38.
- 2 Chia R, Chio A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2018;17:94–102.
- 3 Huisman MH, de Jong SW, Verwijs MC, Schelhaas HJ, van der Kooi AJ, et al. Family history of neurodegenerative and vascular diseases in ALS: a population-based study. *Neurology*. 2011;77:1363–9.
- 4 Hübers A, Hildebrandt V, Petri S, Kollewé K, Hermann A, Storch A, et al. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *J Neurol*. 2016;263:390–5.
- 5 Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17085.
- 6 Kiernan MC, Vucic S, Talbot K, McDermott CJ, Hardiman O, Shefner JM, et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:104–18.
- 7 Andrews JA, Buijn LI, Shefner JM. ALS drug development guidances and trial guidelines: Consensus and opportunities for alignment. *Neurology*. 2019;93:66–71.
- 8 Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330:585–91.
- 9 Writing G, Edaravone ALSSG. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:505–12.
- 10 Bellingham MC. A review of the neural mechanisms of action and clinical efficiency of riluzole in treating amyotrophic lateral sclerosis: what have we learned in the last decade? *CNS Neurosci Ther*. 2011;17:4–31.
- 11 Witzel S, Maier A, Steinbach R, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, et al.; German Motor Neuron Disease Network (MND-NET). Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2022;79:121–30.
- 12 Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2020;383:109–19.
- 13 Cappella M, Pradat PF, Querin G, Biferi MG. Beyond the Traditional Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis and The Future Impact of Gene Therapy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8:25–38.
- 14 Mueller C, Berry JD, McKenna-Yasek DM, Gernoux G, Owegi MA, Pothier LM, et al. SOD1 Suppression with Adeno-Associated Virus and MicroRNA in Familial ALS. *N Engl J Med*. 2020;383:151–8.
- 15 Wobst HJ, Mack KL, Brown DG, Brandon NJ, Shorter J. The clinical trial landscape in amyotrophic lateral sclerosis-Past, present, and future. *Med Res Rev*. 2020;40:1352–84.
- 16 Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassir I, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67:1187–94.
- 17 Mazzini L, Fagioli F, Boccaletti R, Mareschi K, Oliveri G, Oliveri C, et al. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003;4:158–61.
- 18 Petrou P, Gotthelf Y, Argov Z, Gotkine M, Levy YS, Kassir I, et al. Safety and Clinical Effects of Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factor Transplantation in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of Phase 1/2 and 2a Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2016;73:337–44.
- 19 Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*. 1996;347:1425–31.
- 20 Ito H, Wate R, Zhang J, Ohnishi S, Kaneko S, Ito H, et al. Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in



PD Agustina M. Lascano, PhD
Unité des maladies neuromusculaires,
Service de neurologie, Département des
neurosciences cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève

- ALS mice. *Exp Neurol*. 2008;213:448–55.
- 21 Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al.; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1723–32.
- 22 Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al.; patisiran Global OLE study group. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2021;20:49–59.
- 23 Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Buccelli RC, et al.; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2022;387:1099–110.
- 24 Gittings LM, Boeynaems S, Lightwood D, Clargo A, Topia S, Nakayama L, et al. Symmetric dimethylation of poly-GR correlates with disease duration in C9orf72 FTLD and ALS and reduces poly-GR phase separation and toxicity. *Acta Neuropathol*. 2020;139:407–10.
- 25 Lim CKW, Gapinske M, Brooks AK, Woods WS, Powell JE, Zeballos C MA, et al. Treatment of a Mouse Model of ALS by In Vivo Base Editing. *Mol Ther*. 2020;28:1177–89.
- 26 Liu J, Wang F. Role of Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Cellular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Front Immunol*. 2017;8:1005.
- 27 Mora JS, Bradley WG, Chaverri D, Hernández-Barral M, Mascias J, Gamez J, et al. Long-term survival analysis of masitinib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211030365.
- 28 Takata M, Tanaka H, Kimura M, Nagahara Y, Tanaka K, Kawasaki K, et al. Fasudil, a rho kinase inhibitor, limits motor neuron loss in experimental models of amyotrophic lateral sclerosis. *Br J Pharmacol*. 2013;170:341–51.
- 29 Koch JC, Kuttler J, Maass F, Lengenfeld T, Zielke E, Bähr M, Lingor P. Compassionate Use of the ROCK Inhibitor Fasudil in Three Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:173.
- 30 Bonafede R, Mariotti R. ALS Pathogenesis and Therapeutic Approaches: The Role of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:80.
- 31 Aljabri A, Halawani A, Bin Lajdam G, Labban S, Alshehri S, Felemban R. The Safety and Efficacy of Stem Cell Therapy as an Emerging Therapy for ALS: A Systematic Review of Controlled Clinical Trials. *Front Neurol*. 2021;12:783122.
- 32 Paganoni S, Watkins C, Cawson M, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, et al. Survival analyses from the CENTAUR trial in amyotrophic lateral sclerosis: Evaluating the impact of treatment crossover on outcomes. *Muscle Nerve*. 2022;66(2):136–41.
- 33 Oki R, Izumi Y, Fujita K, Miyamoto R, Nodera H, Sato Y, et al.; Japan Early-Stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS (JETALS) Collaborators. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022;79:575–83.
- 34 Rozales K, Younis A, Saida N, Meller A, Goldman H, Kellerman L, et al. Differential roles for DNAJ isoforms in HTT-polyQ and FUS aggregation modulation revealed by chaperone screens. *Nat Commun*. 2022;13:516.
- 35 Shefner JM, Andrews JA, Genge A, Jackson C, Lechtzin N, Miller TM, et al. A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging Trial Of Reldesemtiv In Patients With ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021;22:287–99.
- 36 Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Save-lieff MG, Shaw PJ, Sobue G. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2022;400(10360):1363–80. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01272-7.
- 37 Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000 Dec;1(5):293–9.
- 38 Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol*. 2020 Aug;131(8):1975–8.