



Communiqué

Nîmes, le 07 Juillet 2020

Ce jour, un Consortium Scientifique Européen (France, Royaume-Uni, Italie et Suède) publie les résultats du premier essai contrôlé et randomisé d'une nouvelle approche thérapeutique par interleukine 2 (IL-2) dans la Sclérose latérale amyotrophique (SLA). L'interleukine 2 est une molécule naturellement produite dans notre corps. L'interleukine 2 est une cytokine essentielle impliquée dans la régulation du système immunitaire.

→ L'étude est publiée en libre accès dans le journal EBioMedicine par la célèbre revue The Lancet, (DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102844)

Les causes de la Sclérose latérale amyotrophique (SLA) ne sont pas entièrement connues, mais on sait que des mécanismes inflammatoires participent aux lésions neurologiques au niveau du cerveau et de la moelle épinière. Les cellules immunitaires appelées cellules « T régulatrices » (TRegs) contribuent au contrôle de la réponse inflammatoire en général, et pourraient dans la SLA jouer un rôle modérateur sur la progression de la maladie.

Les cellules TRegs dépendent néanmoins de l'IL-2 pour leur survie et fonctionnalité. Utilisée à faibles doses, l'IL-2, est bien tolérée et augmente le nombre de cellules TReg dans le sang, tout en améliorant leur fonctionnalité.

Les trois objectifs de l'étude IMODALS

Le premier objectif était de démontrer que chez les patients présentant une SLA, l'administration de faibles doses d'IL-2 amplifiait, de façon dose-dépendante, le nombre de TRegs ainsi que leur fonctionnalité.

Deuxièmement, il était important de s'assurer que les doses choisies d'IL-2 (Id IL-2) étaient bien tolérées et non toxiques chez des personnes atteintes de SLA.

Enfin, l'étude a permis d'évaluer le potentiel de l'IL-2 à influencer favorablement sur les marqueurs immunitaires et inflammatoires en lien avec l'activité de la maladie.

Ce troisième objectif a nécessité des prélèvements sanguins réguliers au cours de la période d'essai afin de mesurer le nombre, la fonction et les types de Tregs, en relation avec d'autres cellules immunitaires circulantes. Ceci a permis de tester l'hypothèse que l'IL-2 à faible dose diminue dans le sang les marqueurs liés à l'activité lésionnelle de la SLA (par exemple, les chemokines, cytokines et neurofilaments). Au total, 36 patients ont participé à cette étude en double aveugle. Ils ont été assignés de manière randomisée dans trois groupes de 12 participants. Chaque groupe recevait une

des deux doses d'IL-2 ou un placebo, par voie sous-cutanée, cinq jours par mois pendant trois mois. La tolérance après traitement a été étudiée pendant une période supplémentaire de 3 mois.

Les résultats

Les principaux résultats démontrent que l'IL-2 augmente de manière significative le nombre de Tregs mais surtout amplifie leur capacité de suppression des réponses immunitaires potentiellement toxiques.

Ce traitement a donc le double avantage de produire « plus de Tregs » mais aussi de « meilleurs Tregs ». Cela indique également que le traitement par IL-2 à faible dose est pleinement fonctionnel chez les patients SLA.

Deuxièmement, les résultats démontrent que l'IL-2 aux doses utilisées est un traitement non toxique et bien toléré par les participants à l'étude.

Troisièmement, les modifications des marqueurs d'activité de la maladie, cytokines et chemokines, démontrent que l'IL-2 à faible dose induit une diminution d'activité des cellules inflammatoires potentiellement responsable de la neuro-toxicité, et amplifie l'activité des cellules neuroprotectrices et réparatrices.

L'ensemble de ces résultats, obtenus chez des patients porteurs de SLA, renforcent l'hypothèse d'une activité thérapeutique de l'IL-2 à faible dose dans cette maladie.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude IMODALS encouragent fortement la poursuite des recherches sur le potentiel thérapeutique de l'IL-2 dans la SLA. Ils fournissent des informations cruciales sur lesquelles fonder des essais plus importants permettant d'étudier l'impact de cette nouvelle approche thérapeutique sur la qualité de vie et sur la survie des personnes présentant une SLA.

Une telle étude (MIROCALS: www.mirocals.eu) impliquant les mêmes collaborations de recherche est déjà en cours et sera achevée fin 2021.

L'étude IMODALS a été conçue par le Dr Gilbert Bensimon (*CHU de Nîmes*) et le Pr Nigel Leigh (*Brighton and Sussex Medical School, RU*).

Le Pr William Camu (*CHU de Montpellier*) est l'Investigateur Principal qui a recruté les participants SLA de l'essai au centre de référence SLA de Montpellier.

Ont également contribué à l'organisation et à la mise en place de l'étude : Le Dr Timothy Tree et le Pr Ammar Al-Chalabi (*King's College London*), les Prs Dame Pamela Shaw et Janine Kirby (*University of Sheffield*), le Pr Andrea Malaspina (*University of London*), *The Humanitas University*, les Dr Cecilia Garlanda and Dr Massimo Locati (*Milan*), le Pr Henrik Zetterberg et le Dr Ulf Andreasson (*The University of Gothenburg, Suède*).

IMODALS est financé par le Programme Hospitalier de Recherche Cliniques Inter-régional, l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et le programme EU H2020. Le Promoteur de l'étude est le Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes.

À propos de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

- Aussi connue sous le nom de maladie de Charcot, du nom du neurologue français qui la décrit pour la première fois en 1865, la SLA est une maladie mortelle, qui évolue rapidement et affecte le cerveau et la moelle épinière.
- La SLA touche les neurones qui contrôlent les muscles de la motricité volontaire : les malades peuvent encore penser et sentir, mais leurs muscles sont paralysés.
- Elle peut laisser les malades prisonniers de leur corps, incapables de bouger, de parler, et finalement, de respirer.
- Chaque année en Europe, 13 000 personnes meurent de la SLA, 30 % dès la première année et plus de 50 % dans les 2 ans qui suivent le diagnostic.
- Il n'y a actuellement aucun traitement curatif pour La SLA.

A propos de MIROCALS

Lancé en septembre 2015 par un Consortium Scientifique Européen (France, Royaume-Uni, Italie, Suède et Irlande), le projet MIROCALS (Modifying Immune Response and Outcomes in ALS : « modification de la réponse immunitaire et de l'évolution de la Sclérose latérale amyotrophique - SLA ») cherche à évaluer l'efficacité clinique de cette nouvelle approche thérapeutique utilisant de faibles doses d'interleukine 2 (Id IL-2) dans la SLA.

Au total, ce sont 220 patients qui participent à cette étude qui combine deux spécialités médicales : les neurosciences et l'immunologie (*clinicaltrials.gov* NCT 03039673).

La recherche est menée grâce à un partenariat entre des médecins et des chercheurs de premier plan en France, Royaume-Uni, Italie, Suède, Irlande et l'association de patients « MNDA » (*Motor Neurone Disease Association*) au Royaume-Uni. En mai 2015, le projet MIROCALS a été lauréat d'un appel d'offres du programme européen « Horizon 2020 », recevant une dotation de 5,98 M€ de la Direction générale de la recherche et de l'innovation de la Commission européenne. Un soutien supplémentaire pour les centres cliniques a été décerné par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) en France et par la MNDA au Royaume-Uni.



Le projet « MIROCALS » a reçu un financement du programme de recherche et d'innovation de l'Union européenne, Horizon 2020, sous convention de subvention n ° 633413

À propos du traitement

- De faibles doses d'IL-2 augmentent le nombre de cellules immunitaires appelées cellules « T régulatrices » (TReg). Ces cellules ont démontré une action protectrice à l'encontre des réponses immunitaires nocives.
- Des recherches antérieures en Europe et en Amérique du Nord ont montré qu'il existe une forte relation entre le nombre de cellules TReg dans le sang et la vitesse d'aggravation de la SLA. L'objectif de MIROCALS est donc d'utiliser de faibles doses d'IL-2 dans l'espoir de ralentir la progression de la maladie, en rétablissant l'équilibre entre les mécanismes responsables de la maladie et ceux qui renforcent la protection voire la réparation. Bien que la SLA ne soit pas considérée comme une maladie auto-immune, il est clair que des mécanismes immuno-inflammatoires contribuent de manière significative aux lésions neurologiques.

À propos du CHU de Nîmes

Acteur majeur en termes de soin, d'enseignement et formation, le Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes est également une structure de premier plan dans le domaine de la recherche clinique. En

étant lauréat du programme Horizon 2020 de l'espace européen de recherche, MIROCALS permet au CHU de Nîmes d'être pour la première fois initiateur et coordonnateur d'un projet de recherche à dimension européenne. Par sa participation, aux côtés des autres acteurs du projet MIROCALS, le CHU de Nîmes s'inscrit bien dans ses missions de service public et dans l'objectif du programme H2020 : « permettre, grâce à une collaboration constructive et à des échanges facilités, de travailler ensemble sur la recherche d'aujourd'hui pour faire avancer la médecine de demain ».