

## ACTUALITES THERAPEUTIQUES



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Deux articles importants ciblés sur le traitement de la SLA viennent d'être publiés dans la prestigieuse revue de la Massachusetts Medical Society (N Engl J Med), respectivement les 9 juillet et 3 septembre 2020 :

### Phase 1–2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS

Timothy Miller, Merit Cudkowicz, Pamela J. Shaw, Peter M. Andersen, Nazem Atassi, Robert C. Bucelli, M, Angela Genge, Jonathan Glass, Shafeeq Ladha, Albert L. Ludolph, Nicholas J. Maragakis, Christopher J. McDermott. / *Funded by Biogen; ClinicalTrials.gov number, NCT02623699; EudraCT number, 2015-004098-33.*

**N Engl J Med 2020; 383:109-119 DOI: 10.1056/NEJMoa2003715**

### Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis

Sabrina Paganoni, Eric A. Macklin, Suzanne Hendrix, James D. Berry, Michael A. Elliott, Samuel Maiser, Chafic Karam, James B. Caress, Margaret A. Owegi, Adam Quick, James Wymer, Stephen A. Goutman, et al. / *Funded by Amylyx Therapeutics, CENTAUR, Clinical Trials.gov number NCT03127514*

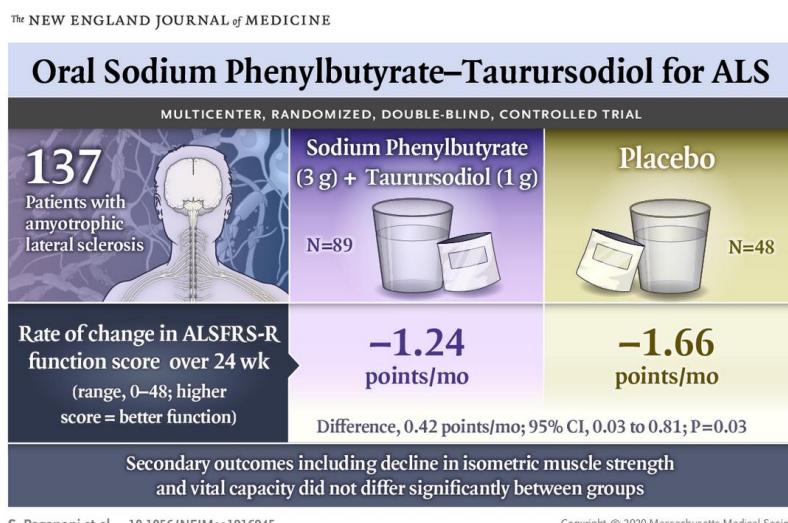
**N Engl J Med 2020; 383:919-930 DOI: 10.1056/NEJMoa1916945**

La 1<sup>o</sup> étude, internationale multicentrique, pilotée par le Dr R. Miller (Department of Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO) montre l'avancée spectaculaire de l'approche par thérapies géniques des SLA dites familiales, c'est à dire objectivées comme ayant pour cause une mutation génétique. Deux types de SLA sont actuellement séparées, les formes dites sporadiques ( $\approx$  85% des cas, considérées comme neurodégénératives, le plus souvent associées à l'accumulation de protéines anormales type TDP43 dans les cellules nerveuses), et les formes génétiques liées dans 20% des cas à une mutation du gène *SOD1*, dans 45% des cas à une mutation du gène *C9orf72*, mais aussi à d'autres gènes comme *FUS* (plus de 40 gènes décrits dans la littérature). Dans le cas des mutations *SOD1*, l'effet toxique étant lié à la surexpression du gène, l'approche est ici avec un oligonucléotide antisens (Tofersen, produit par le laboratoire Biogen - séquence de paires de bases complémentaires à celle de l'ARN messager du gène afin d'en bloquer la production). L'étude, encore à un stade de phase initiale I/II, a été conduite avec 4 doses ascendantes (20, 40, 60 et 100 mg) versus placebo, administrées par ponction lombaire sur 12 semaines sur une cohorte de 50 patients. L'objectif à ce stade préliminaire n'était pas d'étudier l'efficacité (bien qu'on note une tendance vers un ralentissement évolutif) mais la tolérance et l'inocuité. Globalement l'étude montre que cette approche thérapeutique est utilisable chez l'homme. Une baisse très significative de la concentration de la protéine *SOD1* dans le liquide cérebrospinal (LCS) est obtenue avec la dose à 100 mg. Une réaction inflammatoire mineure du LCS est observée chez quelques participants, mais des effets indésirables liés à la voie d'injection sont rapportés chez pratiquement tous. Une phase III est en cours pour juger plus avant de l'efficacité.

La 2<sup>o</sup> étude, aussi internationale et multicentrique, était pilotée par S Patagoni (Sean M Healey and AMG Center for ALS, Massachussetts General Hospital, Boston, MA). Plus classique dans son concept elle utilise la combinaison de 2 molécules que rien ne prédisposent à traiter la SLA. Le phénylbutyrate est connu dans le traitement de désordres enzymatiques du cycle de l'urée (déficits en carbamylphosphate synthétase et arginosuccinate synthétase). L'acide désoxycholique (TUDCA) est

un acide biliaire utilisé pour le traitement des maladie de la vésicule biliaire. Si celui-ci est banal et bien toléré bien que ne faisant pas partie des thérapies académiques en France, le phénylbutyrate est commercialisé (Ammonaps 500 mg) mais fait partie de la réserve hospitalière, c'est-à-dire ne peut être prescrit que par des médecins autorisés dans des indications très ciblées dont la SLA ne fait pas partie.

L'étude a été conduite versus placebo, comme le montre le schéma ci-dessous, et conclue à une diminution significative de la courbe évolutive du score ALSFRS-R pour le groupe traité par administration orale des 2 drogues aux doses indiquées (3g SP + 1g TUDCA) 1 fois par jour les 3 premières semaines puis 3 doses par jour sur 24 semaines.



Noter d'une part que ce « cocktail » n'est pas autorisé à la prescription en France dans l'indication de SLA et d'autre part que les posologies utilisées de phénylbutyrate sont très élevées par rapport à son utilisation par ailleurs. Cette molécule est connue pour des risques de toxicité hépatique, a une charge en sodium importante et elle peut entraîner une ulcération œsophagienne, ainsi une insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale et des difficultés à avaler sont des contre-indications. Des associations médicamenteuses sont dangereuses (cortisone, valproate de sodium et halopéridol). Des effets secondaires sont décrits comme fréquents dans l'article : diarrhée, hypersécrétion salivaire, il en existe d'autres d'ordre hématologique (modification de la numération sanguine), métabolique (acidose ou alcalose), psychiatrique (dépression), ou autres (syncope, céphalées, réactions cutanées, arythmie cardiaque ...).

*Les experts médicaux des centres SLA/MNM affiliés à la filière FilSLAN recommandent de ne pas prendre l'initiative de ce traitement sans information et avis de son neurologue référent et sans avoir une surveillance médicale adaptée aux risques de chaque situation.*

La publication quasi simultanée de ces 2 articles dans une revue médicale experte et reconnue montre que des progrès sont en cours dans la prise en charge thérapeutique des SLA et donc porteuse d'espoir notamment en ce qui concerne l'ouverture pour les SLA de l'ère des thérapies géniques, vraisemblablement prochainement disponibles pour les formes génétiques les plus courantes, sans doute avec des retombées à moyens termes pour le traitement des SLA sporadiques.

Pour se préparer à l'arrivée des thérapies géniques les centres de la filière FilSLAN mettent en place actuellement avec les laboratoires associés une procédure systématique dans le bilan diagnostique initial de détection de mutations dans les 2 gènes les plus souvent en cause.