

## FILIERE FiSLAN

### Sclérose Latérale Amyotrophique et autres Maladies Rares du Neurone Moteur

#### FICHE D'IDENTITE

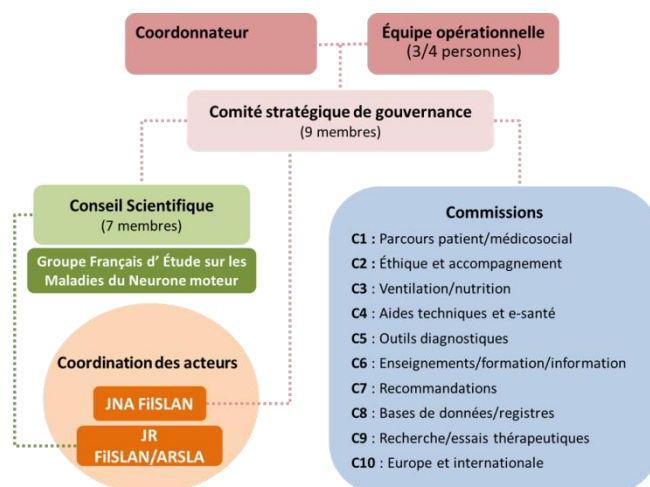
**Animateur :** Pr Philippe Couratier

**Cheffe de projet :** Mme Julie Catteau

**Etablissement d'accueil :** CHU de Limoges Dupuytren – 2 Avenue Martin Luther King – 87042 Limoges – France

**Site internet :** <https://portail-sla.fr/>

#### ORGANISATION



#### PERIMETRE

La Filière de Santé Maladies Rares FiSLAN Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et autres Maladies du Neurone Moteur (MNM) couvre un champ de nombreuses maladies rares de l'adulte, à expression neurologique liées à l'atteinte plus ou moins combinée des neurones moteurs centraux et périphériques (déficits moteurs en territoires bulbaires, des membres et thoraciques, exagération du tonus musculaire et manifestations extra-motrices).

## **1/ Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)** : terme générique qui recouvre :

a) les **SLA sporadiques** (SLAs – orpha 803 - plus de 80% des cas avec diagnostic de SLA) incidence  $\approx$  2.5/100 000 personnes-années soit 1600 nouveaux cas par an en France, pic de fréquence 70 - 75 ans - prévalence  $\approx$  6000 cas en France).

Composé de :

- Formes phénotypiques variantes : maladie de Charcot, sclérose latérale primitive (orpha 35689), paralysie bulbaire progressive (orpha 56965), atrophie musculaire progressive (orpha 454706), syndrome Flail arm ou diplégie amyotrophique brachiale, syndrome Flail leg ou forme pseudo polynévritique, forme hémiplégique ou syndrome de Mills.

- Formes avec atteinte extra motrice : composantes du spectre SLA/DLFT (dégénérescences lobaires fronto-temporales – manifestations avérées dans 15% des cas de SLAs), formes associées à une dégénérescence nigro-pallido-luysienne et formes avec dégénérescence cérébelleuse.

b) **Les SLA génétiques** ( $\approx$  10 à 15% des cas de SLA). Maladies génétiques monogéniques transmissibles (le plus souvent AD), liées dans  $>$  75% des cas à 4 gènes principaux (C9ORF72 pour  $\approx$ 50%, SOD1  $\approx$  pour 25%, TDP43, FUS). Environ 30 gènes connus sont analysés en panel selon les algorithmes biologiques moléculaires FilSLAN/ANPGM, plus de 40 gènes au total reconnus dans la littérature qui représentent autant de maladies distinctes. Les mutations des gènes SOD1 et C9orf72 sont recherchées systématiquement au moment du diagnostic. La demande d'une analyse du panel NGS SLA et SLA DFT est validée au cours des RCP moléculaires. Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique, la filière a proposé que la SLA soit retenue dans l'indication d'une analyse du génome, sous réserve de certains critères opérationnels qui ont été validés par les biologistes moléculaires.

Dans tous les cas, il n'existe actuellement aucun traitement curatif (nombreux essais thérapeutiques non concluants sauf pour les SLA liées à une mutation SOD1 pouvant bénéficier, après accord de l'ANSM, d'une thérapie ciblée par oligonucléotides antisens). La prise en charge est actuellement palliative caractérisée par une adaptation des soins en concordance avec la rapidité évolutive des situations (pronostic vital engagé en moyenne 3 ans après les premiers symptômes), impliquant des évaluations multidisciplinaires trimestrielles. La prise en charge à partir du centre doit être en relation avec les professionnels externes. Les adaptations, la surveillance des critères de mise en place de suppléances vitales, le contexte émotionnel majeur pour les malades, leur entourage et les soignants, les exigences éthiques tant dans l'annonce que dans l'accompagnement du malade et de son entourage, et l'accompagnement palliatif de fin de vie font partie intégrante de la prise en charge.

## **2/ Les autres maladies du neurone moteur (MNM)** sont représentées par

a) le groupe des **paraparésies spastiques héréditaires** (SPG - codes orpha multiples) dont l'incidence est de l'ordre de 5/100000, d'origine génétique (plus de 70 gènes connus) et qui forment un ensemble

syndromique complexe et hétérogène avec un noyau symptomatique commun de dysfonctionnement des neurones moteurs cortico-spinaux plus ou moins associé à des manifestations neurologiques centrales diverses,

b) **la maladie de Kennedy** (orpha 481 – incidence de 3/100000 naissances masculines par an et de 0,2 cas/100000 habitants, environ 200 personnes atteintes en France), à transmission liée à l’X, due à une mutation spécifique (répétition de triplets CAG dans le gène AR),

c) plusieurs **maladies des cordons médullaires** : maladie d’Alexander (leucodystrophie par mutation dans le gène GFAP), syndrome FOSMN (neuronopathie sensitivomotrice à début facial), les atrophies monoméliques d’Hirayama,

d) le **syndrome post-polio**,

e) **l’amyotrophie spinale**, (orpha 70) (maladie génétique AR par mutation dans le gène SMN), qui anatomiquement implique les neurones médullaires, à expression motrice pure, mais exclue des maladies des neurones moteurs dans la classification CIM10, bien que dans les formes à révélation adolescente ou adulte (type III et type IV) les malades sont souvent pris en charge dans les centres de la filière.

Au niveau européen et international, 6 CRMR FiSLAN sont identifiés dans l’ERN EuroNMD qui couvre l’ensemble des maladies neuromusculaires incluant les maladies du neurone moteur. A noter qu’en France les MNM font historiquement l’objet d’une identification spécifique (comme dans plusieurs pays européens occidentaux et aux USA). Cette spécificité a été reconnue et validée depuis 2002 dans un dispositif DGOS pionnier, dit Coordination des Centres SLA, à l’origine de la structuration de FiSLAN. ERN et FSMR ne se recoupent pas totalement sur ce champ.

## COMPOSITION

La filière FiSLAN est composée d’acteurs couvrant le sanitaire (centres labellisés et disciplines partenaires, services hospitaliers non labellisés, SSR, laboratoires diagnostiques, réseaux de soins...), le médicosocial (en lien avec les services sociaux hospitaliers, la CNSA, les MDPH et les Conseils départementaux), le milieu associatif (national et Européen) et la recherche institutionnelle (INSERM, CNRS, Universités). Cette organisation est décrite sur le site de la filière : [www.portail-sla.fr](http://www.portail-sla.fr) ainsi que dans la charte de fonctionnement.

### Milieu sanitaire :

- Centres SLA/MNM labélisés : 1 CRMR coordonnateur, 6 CRMR constitutifs et 12 CRC MR.
- Disciplines partenaires au niveau des centres avec la Pneumologie, la Nutrition, les Soins Palliatifs et la Médecine Physique.

- Services hospitaliers : CHU Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, CHU Fort de France Martinique, CHU Rennes, CHU Nantes.
- Structures SSR : Hôpital Marin d'Hendaye (Hendaye), Hôpital San Salvador (Hyères), Hôpital Georges Clémenceau (Champcueil), Hôpital Maritime de Zuydcoote (Zuydcoote).
- Réseaux de soins dédiés et autres : Réseau SLA IDF (Paris), Réseau SLA PACA (Marseille-Nice), Réseau SEP-SLA Auvergne, Réseau NeuroCentre.
- Laboratoires de diagnostic moléculaires : Paris, Tours, Nîmes.

Associations de patients : l'Association pour la recherche sur la SLA (ARSLA), principale association à l'échelle nationale, est incluse dans la filière avec des partenariats très forts : développement de projets communs, appartenance au Conseil d'Administration ARSLA de médecins et professionnels des centres, 2 représentants dans le comité de gouvernance Filière, 3 représentants dans le comité scientifique et une présence active aux JNA et aux JR. Des liens existent avec d'autres associations à travers des contacts régionaux avec les centres. Un partenariat informel a été mis en place avec Europals regroupant les associations Européennes de patients et ALS/MND Alliance UK.

Médicosocial : des professionnels médicosociaux éducatifs font partie des équipes de chaque centre. Des relations sont régulièrement entretenues avec la CNSA, les MDPH et les Conseils Départementaux (APA). La filière est parfaitement identifiée au sein de la CNSA et notamment la Direction de la Compensation.

Recherche : ≈ 38 laboratoires de recherche institutionnels sont associés aux actions de la filière, leurs équipes participent régulièrement aux Journées Recherche. La filière a créé, avec ces équipes et les cliniciens chercheurs des centres, un groupe thématique sur les maladies du neurone moteur. Un annuaire des laboratoires de recherche partenaires est disponible sur le site internet de la filière.

Par ailleurs, la filière est en lien avec des Sociétés Savantes telles que la Société Française de Neurologie, la Société de Pneumologie de Langue Française, la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs, la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme et la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation.

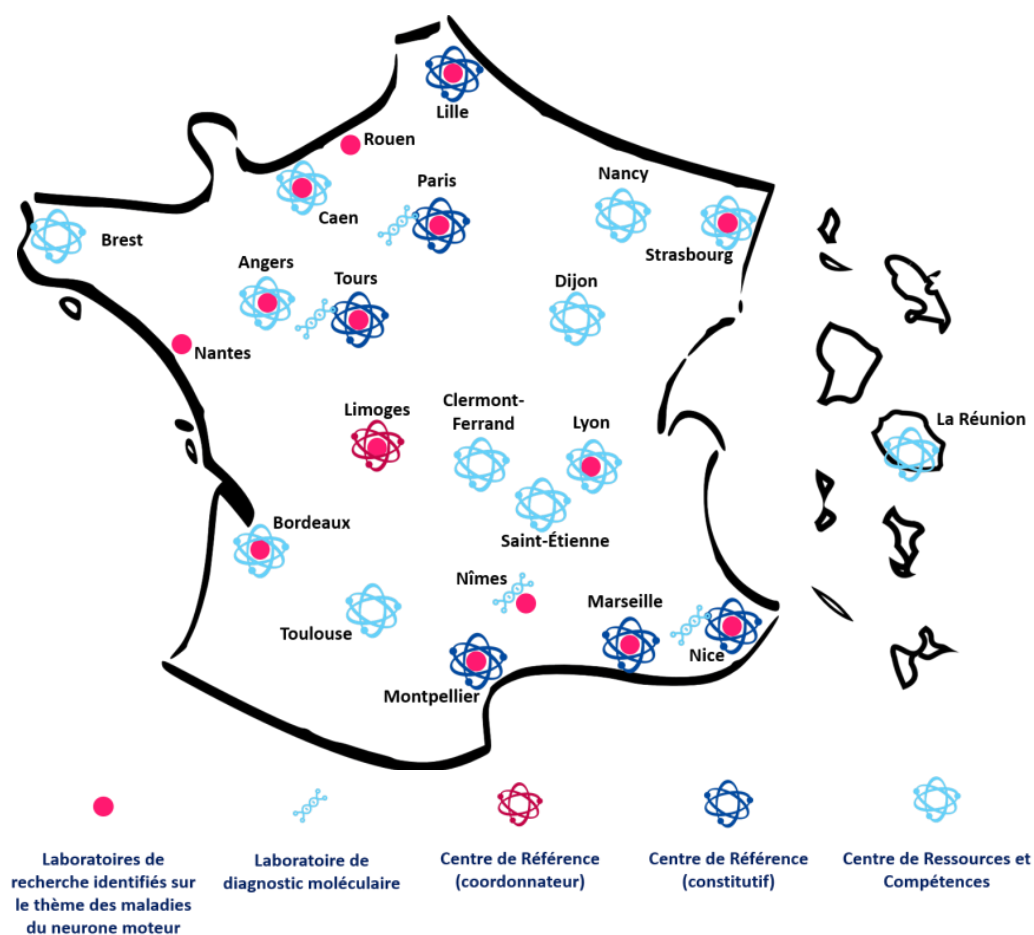


Figure n°1 : Cartographie des centres rattachés à la filière FiSLAN

## ACTIONS ISSUES DU PNMR3 REALISEES PAR

### LA FILIERE FILSLAN EN 2022

#### Axe 1 : REDUIRE L'ERRANCE ET L'IMPASSE DIAGNOSTIQUES

- **Action 1.2 : Structurer l'offre de diagnostic génétique et non génétique**

*Avec notamment l'appui de l'Agence de la Biomédecine (ABM) et d'Orphanet.*

Dans la filière Filslan, le réseau de laboratoires de diagnostic et de biologistes moléculaires spécialisés est bien structuré et connu. Il donne lieu à des échanges et une consultation collective sur toutes les questions pouvant se poser dans le domaine.

Projet GENIALS : La filière poursuit son soutien à ce protocole, porté par le Pr Corcia, du CRMR de Tours, et dont l'objectif est de rechercher pour tout patient nouvellement diagnostiqué une mutation du gène SOD1 et C9orf72. Le projet a atteint en 2022 son objectif de connaître de manière précise la fréquence de ces mutations au sein d'une population de 1000 patients atteints de SLA. Les critères cliniques sont colligés pour connaître le profil évolutif en fonction de chaque type de mutation. Cette recherche systématique des principales mutations est d'autant plus indispensable dans le contexte actuel de développement des projets de recherche thérapeutique ciblant l'une de ces mutations, à la fois pour les patients symptomatiques et pour les personnes porteuses de la mutation SOD1 mais ne présentant pas encore de symptômes.

Les RCP Cliniques et Moléculaires, organisées par la filière Filslan sur l'outil ROFIM sont le cadre de discussions concernant les diagnostics nécessitant une expertise collégiale, que la pathologie soit d'origine génétique (RCP Moléculaire) ou non (RCP clinique).

Projet neurofilaments : Dans le cadre du développement de biomarqueurs, ce protocole a pour but de doser les chaînes légères de neurofilament dans le sang. Tous les centres de la filière Filslan participent au recrutement dans cette étude. Cette étude a été financée par la filière en 2021, permettant sa mise en place dans les centres en 2022. Plus de détails sur l'avancée de ce protocole sont disponibles au niveau de l'action 4.2.

- **Action 1.3 : Définir et organiser l'accès aux plateformes de séquençage à très haut débit du PFMG 2025.**

*« Définir et mettre en place un dispositif d'accès encadré aux plateformes nationales du PFMG 2025 pour le diagnostic des maladies rares en s'appuyant sur la mesure 6 de ce plan et sur la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'amont et d'aval du séquençage à très haut débit, en impliquant directement les CRMR et les laboratoires de génétique moléculaire. »*

Dans le cadre du troisième Appel A Candidature lancé par le PFMG, la pré-indication Sclérose Latérale Amyotrophique a été validée en 2022. La filière a donc contacté les cliniciens de son réseau et recensé puis accompagné les cliniciens souhaitant prendre part à ce travail en présentant des dossiers ou en participant aux discussions à l'occasion des RCP.

Des RCP spécifiques pour le PFMG ont été créées sur l'outil ROFIM et une large communication a été faite dans le réseau. 2 premiers cas ont été présentés en 2022.

▪ **Action 1.4 : Mettre en place un observatoire du diagnostic.**

*« Les FSMR contribueront à la mise en place de ces observatoires du diagnostic qui se déploieront au sein des comités multidisciplinaires de chaque FSMR. »*

Le déploiement de Bamara dans tous les centres de la filière est déjà effectif depuis 2021.

Le rapport fourni par la BNDMR en mars 2022 et présentant le nombre de cas par maladie rare rapporte 9208 cas de SLA. Ce chiffre correspond à une saisie des activités dans les centres en cohérence avec la prévalence de la maladie : il révèle qu'une très grande majorité des patients atteints de SLA en France sont suivis par un centre de la filière et que leurs activités sont saisies dans la BNDMR. La filière poursuit son soutien aux centres en diffusant le guide de codage et en répondant aux questions et sollicitations.

En 2022, la filière Filslan a poursuivi la collaboration avec la BNDMR pour la finalisation des items du recueil complémentaire à venir et l'élaboration des formules de calcul qui permettront un diagnostic facilité et homogénéisé.

▪ **Action 1.5 : Organiser et systématiser les réunions de concertation pluridisciplinaires.**

*Description de l'organisation et du nombre de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) portées par la FSMR ; Eléments descriptifs d'un accès équitable à l'expertise.*

Le rythme des RCP mises en place au sein de la filière s'est maintenu, de manière adaptée aux besoins, au cours de l'année 2022, avec une information très large en amont, permettant à tous les cliniciens qui le souhaitent d'y participer. Les dates des RCP sont rappelées sur le site de la filière, dans les newsletters mensuelles et par des mails ciblés aux personnes identifiées. Cinquante six professionnels différents ont participé aux RCP nationales en 2022.

En plus des 2 types de RCP existant jusque-là (cliniques et moléculaires), les RCP PFMG ont été créées, suite à la validation de la préindication SLA par le PFMG, en 2022 et le processus de validation des prescriptions pour le PFMG a été mis en place et accompagné. Après une mise en place en 2022, l'intérêt des cliniciens de la filière pour ces RCP PFMG s'est confirmé avec un nombre de participants et de dossiers déposés de plus en plus importants.

Dans le cadre du Protocole d'Utilisation Thérapeutique concernant le traitement par Tofersen des patients atteints d'une forme génétique de SLA, le passage en RCP des demandes de prescriptions a donné lieu au dépôts de 24 dossiers lors des RCP Moléculaires Nationales, en plus des dossiers habituellement discutés.

L'outil est également toujours utilisé par 2 centres (Nice et Lille) pour leurs RCP locales.

Au total, en 2022 ont eu lieu sur l'outil ROFIM de la filière Filslan :

- 4 RCP Nationales cliniques
- 5 RCP Nationales Moléculaires
- 1 RCP PFMG
- 11 RCP Locales

La filière Filslan participe au groupe inter-filières entre les utilisateurs et l'équipe de ROFIM pour améliorer l'outil du point de vue de l'utilisateur des FSMR et de ses demandes spécifiques.

▪ **Action 1.7 : Confier aux CRMR, avec l'appui des FSMR, la constitution d'un registre national dynamique des personnes en impasse diagnostique à partir de la BNDMR.**

*(Définition d'arbres de décision pour le diagnostic et choix d'un scénario pour les patients sans diagnostic de chaque filière).*

*« Le réexamen des dossiers des personnes malades est nécessaire au fur et à mesure de l'évolution des connaissances et des technologies. Il permettra de réduire les pertes de chance en termes de prise en charge. Il est particulièrement important au plan diagnostique ».*

Dans sa lettre d'engagement, FilSLAN a fait le choix des scénarii 2 et 3.

- Scénario 2 : Recueil complémentaire limité à certains groupes de pathologies présumées. Durant l'année 2022, comme durant l'année 2021, l'implémentation de ce recueil a été conditionnée à celle du SDM génomique qui a été retardée à plusieurs reprises et est maintenant prévue avant l'été 2023. Communication régulière sur les objectifs et le contenu du futur recueil complémentaire (Journées de la filière, guide de codage).

- Scénario 3 : Renforcement et homogénéisation des règles de codage et de remplissage dans le SDM.

- Quel que soit le scénario, la filière s'est engagée à soutenir les centres pour leur apporter une aide financière qui servira à l'amélioration de la qualité et de l'exhaustivité des données du SDM et à la mise en place du recueil complémentaire. Concernant ce financement de temps de saisie réparti en fonction de la file active des centres : la mise en place des conventions suivi des versements des financements aux centres hospitaliers a été et est toujours très longue et laborieuse. Sur les 127 800€ prévus, 87 300€ ont été finalement versés sur l'exercice 2022. Le reste sera rattrapé et poursuivi en 2023 avec le même objectif de 127 800€ pour l'année. L'utilisation de ces financements par les centres pour du temps d'ARC/TEC n'est pas toujours facilitée par leurs structures hospitalières.

- Communication via le guide de codage sur la définition spécifique à la filière des notions d'impasse et d'errance diagnostiques

- Financement et soutien logistique au projet de dosage des neurofilaments (cf action 1.2), notamment via le réseau de recherche de la filière (ACT4ALS-MND), afin d'abonder l'observatoire du diagnostic et réduire les situations d'impasse et/ou d'errance. Un soutien financier supplémentaire a notamment été décidé et mis en place pour permettre au centre de la Réunion de participer à ce protocole malgré les surcoûts engendrés par sa situation géographique.

### Axe 3 : PARTAGER LES DONNEES POUR FAVORISER LE DIAGNOSTIC ET LE DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

▪ **Action 3.1 : Déploiement de la BNDMR dans les CRMR/CRC/CCMR en lien avec les systèmes d'information hospitaliers.**

- Recensement des maladies et identification des patients
- Intégration du set de données minimum maladies rares



- Formation à la saisie de données
- Assurer l'interface centres / BNDMR
- Harmonisation des pratiques de codage

Le déploiement de Bamara dans tous les centres de la filière était effectif dès 2021.

Le guide de codage spécifique à la filière Filslan a déjà été diffusé en 2021. Il sera complètement mis à jour à l'occasion de la mise à disposition imminente du recueil complémentaire, après une période de test dans certains centres volontaires. Nous l'espérons avant l'été 2023.

En 2022, la filière Filslan a assisté à toutes les réunions entre la BNDMR et les FSMR et transmis systématiquement les informations provenant de la BNDMR vers les centres.

La filière communique dès que possible pour informer les centres des ressources disponibles et répondre aux questions. Une présentation a notamment été faite lors des JNA 2022, présentant à tous les professionnels des centres présents le futur déploiement du recueil complémentaire. Cette présentation a permis d'exprimer les inquiétudes de certains et d'y répondre pour préparer au mieux cette nouvelle étape.

#### Axe 4 : PROMOUVOIR L'ACCES AUX TRAITEMENTS DANS LES MALADIES RARES

*« Disposer d'un état des lieux, régulièrement mis à jour, des thérapeutiques (médicaments, dispositifs médicaux, traitements non médicamenteux) proposées aux malades dans le traitement des maladies rares ».*

- **Action 4.1 : Utiliser de façon plus systématique les mécanismes d'évaluation d'amont déjà existants afin d'accélérer l'enregistrement des médicaments et des dispositifs médicaux.**

*Travail avec les associations, experts, laboratoires dans le but d'avoir recours plus systématiquement au processus d'évaluation d'amont de la HAS.*

Suite à la mise en place, en 2021 du Protocole d'Utilisation Temporaire, en collaboration avec l'ANSM, pour l'utilisation d'un oligonucléotide antisens anti SOD1 dans les formes génétiques de SLA avec mutation SOD, la filière Filslan a accompagné et encadré toutes les demandes de prescription du Tofersen via un passage en RCP moléculaire sur ROFIM. En 2022, 24 patients ont pu bénéficier de ce traitement prometteur. Ce PUT recueille des données cliniques et paracliniques avec un dosage des neurofilaments pour suivre le degré de dégénérescence.

- **Action 4.2 : Créer un observatoire des traitements placé au sein des comités consultatifs multidisciplinaires d'évaluation (gouvernance bureau/copil) dans chaque filière de santé maladies rares.**

*Réunir des informations et dissémination sur les traitements d'intérêts (Ex. mise en place d'un guichet unique).*

Le réseau ACT4ALS-MND a été créé en 2020 dans l'objectif de faciliter, dynamiser et promouvoir la recherche clinique en France dans le domaine des maladies du neurone moteur et notamment de

1/ Soutenir les projets de recherche académiques en apportant un soutien méthodologique et logistique aux investigateurs, faire une veille des appels d'offres type PIA/PHRC de nature académiques ou industriels,

2/ Promouvoir les essais thérapeutiques industriels et académiques en permettant une porte d'entrée (guichet unique), évaluation de faisabilité avec définition des pré-requis organisationnels et techniques diffusés à l'ensemble des membres du réseau, évaluation des inclusions à l'échelle nationale, aide à l'élaboration des grilles de surcoûts, respect des bonnes pratiques et formation des expérimentateurs,

3/ Assurer un lien actif avec le consortium de recherche clinique européen TRICALS, en particulier identification du réseau, collaborations, diffusions des informations.

Au cours de l'année 2022, le réseau a été sollicité sur plusieurs projets thérapeutiques, notamment pour des essais soutenus par TRICALS. L'intervention du réseau a permis d'établir des grilles budgétaires homogènes et justes pour l'ensemble des centres SLA français impliqués dans les essais thérapeutiques PHOENIX (Amylyx, 78 patients inclus), ADORE (Ferrer International, 17 patients inclus) et DAZALS (Corcept). Ce travail a notamment donné lieu à un atelier regroupant les ARCs présents aux JNA2022 pour connaître et homogénéiser les différentes pratiques en matière de facturation et ainsi permettre au réseau de parler au nom de tous les centres de la filière pour négocier des surcoûts plus adaptés aux pratiques. Le réseau établi un lien entre le centre investigateur et les centres experts nationaux et réalise un suivi afin d'accélérer les mises en place de ces essais dans les centres.

Une collaboration avait été initiée en 2021 avec la société française Inflectis Bioscience (pour laquelle le réseau a fourni une aide méthodologique, une expertise clinique dans l'élaboration du protocole thérapeutique TRIALS et a également aidé dans la faisabilité de l'essai en recueillant l'intérêt des centres pour l'étude). Elle s'est poursuivie en 2022 avec la révision de la grille budgétaire, en lien avec la CRO et le centre coordonnateur national.

ACT4ALS-MND a poursuivi sa collaboration avec Biogen comme support dans le recrutement au niveau national dans le protocole ATLAS qui concerne les patients asymptomatiques, porteurs de la mutation SOD1 (12 patients inclus).

En 2022 le réseau a initié une collaboration avec PTC Therapeutics inc. pour le projet CARDINALS et a apporté un support à la faisabilité, à la sélection des centres au niveau national et par la suite dans la relecture de la grille budgétaire pour une harmonisation de l'évaluation des surcoûts au niveau national.

#### Au niveau académique :

L'intervention du réseau ACT4ALS-MND a permis l'accélération de la mise en place du projet FILSLAN-NF (Dosage des neurofilaments pour le diagnostic de certitude de SLA) initié et financé par la filière. ACT4ALS a aidé au montage du dossier de promotion APHP (PI : Dr Amador, CRM Paris), a permis la mise en place d'un support méthodologique pour l'étude, a établi la grille de surcoûts en lien avec la DRCI de l'APHP et a créé l'eCRF permettant le recueil des données au niveau national. Le réseau est également un soutien au promoteur dans la communication auprès des centres et a la charge du suivi des inclusions dans l'ensemble des centres experts. Au cours de l'année 2022, les 20 centres ont été

ouverts et 61 patients ont été inclus sur les 100 patients attendus, les inclusions se poursuivront en 2023.

ACT4ALS-MND et la filière travaillent depuis 2021 sur l'intégration d'une cohorte de patients SLA au projet French Gut (MetaGenoPolis, INRAE). Ce travail collaboratif nécessite une implication scientifique et méthodologique d'une part mais également une réflexion sur le suivi des analyses métagénomiques et leur appariement aux données cliniques qui seront recueillies dans les centres experts. Ce travail s'est poursuivi en 2022.

Par ailleurs d'autres actions ont été menées dans le but de mettre en avant la recherche clinique dans le domaine de la SLA et des maladies du neurone moteur.

En janvier 2022, le réseau a obtenu le label F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network), avec 3 autres réseaux parmi 10 dossiers.

Le label F-CRIN est « une reconnaissance de qualité et de performance dans la conception, l'accompagnement et la réalisation d'essais cliniques ».

L'obtention du label F-CRIN est une garantie :

- d'excellence scientifique par l'association de leaders d'opinion et d'experts reconnus,
- d'une capacité opérationnelle,
- d'un potentiel de positionnement à l'international.

Grâce à ce label, **le réseau ACT4ALS-MND bénéficie :**

- « d'un financement de ressources humaines et de frais de fonctionnement,
- de la mise à disposition d'outils opérationnels (outils de pilotage, bases de données communes, files actives de patients, procédures validées, ...),
- de formations ciblées à la recherche clinique sur des thématiques aux enjeux forts pour la recherche biomédicale,
- d'outils d'information et de supports de communication (brochures, site web, événements, relations presse),
- d'un support administratif, financier et juridique,
- d'une visibilité européenne grâce à l'accès direct à l'infrastructure européenne ECRIN, pour l'extension à l'Europe des projets cliniques à coordination française, et la participation d'équipes françaises à des études multinationales,
- et surtout, de l'intelligence collective et de la dynamique du réseau F-CRIN. »

Ce label permettra notamment à la filière FilSLAN **de porter des projets de recherche clinique d'envergure internationale et de diffuser des publications scientifiques.**

Une page dédiée aux essais cliniques est disponible sur le site de la filière Filslan (<https://portail-sla.fr/essais-cliniques/>). Cette page permet à tous (médecins, patients, autre) de prendre connaissance des essais actuellement en cours au niveau national et également de voir quels sont les centres impliqués dans ces essais sur le territoire. Par ailleurs, un atelier ARC est proposé lors des Journées Annuelles de la filière aux Attachés de Recherche Clinique et aux cheffes de projet du réseau ACT4ALS, permettant de partager leur expérience sur les protocoles en cours, de mettre en commun certains documents et/ou outils. L'actualité du réseau est également présentée lors de l'atelier médecin, permettant ainsi à tous d'avoir de la visibilité sur les essais en cours et à venir au niveau national.

A la suite du colloque « SLA et maladies du motoneurone : quelles pistes pour demain ? » qui a eu lieu le 17 mars 2022, ACT4ALS-MND a également poursuivi sa collaboration avec Orphandev et France Biotech en participant à des réunions de travail sur la recherche clinique dans le domaine des maladies rares et en communiquant sur les problématiques et les pistes d'améliorations possibles dans les recherches.

- **Action 4.3 : Générer des connaissances en vie réelle pour renforcer la connaissance des médicaments bénéficiant d'une AMM pour une ou plusieurs indications dans le traitement de maladies rares et mettre en place une organisation nationale du suivi en vie réelle des médicaments.**

*« Favoriser la réalisation d'études médico-économiques ou d'études en vie réelle pour générer et colliger des données pour tous les médicaments disposant d'une AMM pour le traitement d'une maladie rare et certains dispositifs médicaux pertinents ». (Recueil de données par les CRMR, CCMR, recueil de données RTU/ATU, exploiter les données recueillies par les malades et leurs familles...).*

Afin de sécuriser les données en vie réelle de la base CleanWeb, disponible dans tous les centres de la filière depuis de nombreuses années, la filière a décidé de contractualiser avec la société Telemedecine Technologies afin de financer le passage en version web de cet outil jusque-là hébergé par les serveurs des CHU. Cette base contient les données cliniques détaillées de tous les patients suivis dans les centres qui la remplissent, tout au long de leur prise en charge.

- **Action 4.4 : Mieux encadrer les pratiques de prescriptions hors-AMM**

*« Organisation d'une enquête confiée aux filières de santé maladies rares (FSMR) et aux centres de référence maladies rares (CRMR/CCMR/CRC) permettant de préidentifier et prioriser les indications et spécialités candidates à une RTU ».*

Suite au travail effectué en 2021 dans le cadre de l'observatoire des traitements (recensements des pratiques de prescription hors AMM auprès des centres et questionnaire élaboré en collaboration avec l'ARSLA et diffusé aux patients), la filière Filslan a identifié et transmis à la DGOS un candidat prioritaire : le Tofersen, un oligonucléotide antisens anti SOD1. Ce traitement fait l'objet d'un PUT en collaboration avec l'ANSM, et est indiqué dans les formes génétiques de SLA avec mutation SOD.

La filière Filslan encadre sa prescription au niveau national via un passage en RCP Moléculaire pour validation de chaque demande, suivi d'une saisie des données cliniques en vie réelle.

Harmonisation de la communication médicale concernant les traitements potentiellement d'intérêt via la rubrique communiqués FilSLAN du site de la filière.

## Axe 7 : AMELIORER LE PARCOURS DE SOIN

*« Créer des temps d'accompagnement pour permettre à l'équipe médicale, soignante et de soutien psycho-social de mieux encadrer et adapter certains moments clés du parcours des malades et leur apporter une information adaptée, progressive et respectueuse. Une attention particulière sera portée à l'annonce du diagnostic, au suivi en cas d'impasse diagnostique et à la transition adolescent-adulte. Organiser les situations d'urgence sans rupture du parcours. Intégrer au soin des programmes d'éducation thérapeutique permettant au malade d'être plus actif et autonome dans sa prise en charge ».*

- **Action 7.1 : Développer l'information pour rendre visible et accessible les structures existantes (Communication sur et au sein de la filière).**

Après une décision prise en 2021 de développer l'information en recrutant une chargée de communication au sein de la filière, son action a été poursuivie et accentuée suite à son départ en 2022 et au recrutement d'une nouvelle chargée de communication : Coline Aupart.

#### ÉVÉNEMENTIEL

- Après deux éditions au format virtuel les Journées Nationales Annuelles (JNA) ont repris en présentiel à Montpellier le 30 juin et 1<sup>er</sup> juillet 2022 avec 179 personnes présentes, venues de tous les centres français et représentant toutes les professions de soignants impliqués dans la prise en charge des patients atteints de SLA.
- Après deux éditions au format virtuel les 8<sup>èmes</sup> Journées de la Recherche ont eu lieu le 12 et 13 octobre 2022 à l'ICM, Paris, rassemblant une grande part des chercheurs français dans le domaine des maladies du neurone moteur. Quelques chiffres de ces 2 jours : 149 participants, 24 posters, 18 communications orales, 4 conférences, 1 table ronde.

#### S'INFORMER

- Participation aux réunions du comité éditorial des filières de santé maladies rares pour favoriser une communication commune permettant de toucher une cible plus importante.
- Veille informative sur les maladies rares via les newsletters des autres filières de santé maladies rares et structures d'intérêt (AMR, ARSLA, Orphanews, FMR, MRIS, PEMR, ROFIM...).
- Veille régulière des actualités en lien avec la SLA (Google Alertes).

#### INFORMER

- Révision de la stratégie de communication de la filière via YouTube. Désormais les replays des Journées de la Recherche et des Journées Nationales Annuelles seront disponibles sur YouTube. Les replays des 8<sup>èmes</sup> Journées de la Recherche ont été ajoutées pour 2022.
- Amélioration continue de l'ergonomie, de la visibilité et de l'attractivité du site internet
- Une attention particulière a été portée au référencement SEO des articles et des pages du site internet
- Production de contenu pour le site internet : articles, événements, mise à jour des pages...
- Réponse quotidienne par mail et par téléphone aux questions et sollicitations (patients sur le territoire national et à l'étranger, aidants, professionnels) reçues par la fonction contact du site de la filière

#### COMMUNIQUER / DIFFUSER

- Newsletter :
  - 24 newsletters ont été envoyées au cours de l'année 2022.
  - Mise en place d'une stratégie de communication via les newsletters : Chaque fin de mois une newsletter récapitulative des actualités du mois passé et des événements à venir est envoyée. Des envois de « Flash info » sont effectués lorsque l'actualité ne peut pas attendre la newsletter de fin du mois ou que l'actualité mérite une newsletter dédiée.

- Diffusion ciblée des informations en fonction du public concerné pour une meilleure efficacité du message (liste Recherche, liste Professionnels des centres, liste pour chacune des professions représentée dans les centres, liste responsables de centres...).
- Elargissement de l'audience FilSLAN suite aux événements (JR et JNA)
- L'ensemble des newsletters de la filière est à disposition sur le site internet de la filière
- Publication en continue d'articles sur le site internet dès qu'une information nécessite d'être diffusée au grand public
- Participation au projet « Rare à l'Ecoute », de podcasts sur les maladies rares destinés aux médecins généralistes et au grand public. Des contacts ont été pris en fin d'année 2022 pour un enregistrement et une diffusion en 2023 de 5 épisodes dédiés à la Sclérose Latérale Amyotrophique, en collaboration avec l'ARSLA.

▪ **Action 7.2 : Garantir les conditions d'une annonce diagnostique adaptée**

Les cliniciens ont la possibilité et soumettent régulièrement des dossiers en RCP moléculaires pour avis sur l'information à donner au patient et à sa famille, notamment dans le cadre de Dépistage Pré-Symptomatique. Ces RCP, organisées par la filière Filslan, permettent une diffusion des bonnes pratiques et une réflexion collégiale et régulière sur le sujet.

Ce sujet fait régulièrement l'objet de réflexions entre les professionnels de la filière et notamment, lors des Journées Nationales Annuelles. En 2022, par exemple, l'atelier rassemblant les Assistantes Sociales des centres, avait pour thème : « La prise en charge sociale des patients atteints de SLA à la suite de l'annonce diagnostique : l'organisation au sein du centre, le travail de sensibilisation auprès des partenaires ».

▪ **Action 7.3 : Faciliter l'accès à l'éducation thérapeutique (ETP).**

Dans le cadre de l'Appel à Projet DGOS e-ETP 2020, 2 programmes d'Education Thérapeutique du Patient ont été déposés et validés en 2022 :

- Actualisation du « Programme d'éducation Thérapeutique du patient dans la Sclérose en Plaque et la Sclérose Latérale Amyotrophique », porté par le réseau Neuro Centre
- Programme d'ETP « La SLA au quotidien », porté par le CRMRLA de Nice

Débuté en 2022, avec la collaboration de l'ARSLA, le travail de mise à jour de la plateforme d'e-Learning disponible sur le site de la filière a notamment pour objectif de permettre à cet outil de formation d'être utilisé dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient, pour tous les professionnels qui le souhaiteront.

▪ **Action 7.4 : Mobiliser les dispositifs de coordination de la prise en charge (AAP PNDS).**

Accompagnement des centres dans les démarches liées au dépôt des PNDS sur le site de la HAS.

Début 2022, 3 PNDS restaient en cours de rédaction dans le cadre des AAP de la DGOS :

- Le PNDS Syndrome post-poliomyélite porté par le Dr Verschueren du centre SLA de Marseille, a été déposé sur le site de la HAS en juin 2022

- Le PNDS Sclérose Latérale Primitive, porté par le Pr Philippe Corcia, du CRMR SLA de Tours, est en cours de finalisation. Il devrait être déposé en 2023.
- La réactualisation du PNDS Sclérose Latérale Amyotrophique, portée par le Pr Couratier est actuellement en cours

▪ **Action 7.5 Développer la télémédecine et l'innovation en e-santé**

- Outil ChatBot : la Filière Filslan continue son soutien financier (34 992€) via un contrat débuté en 2020 avec la société BOTdesign dans le but de garder le contact entre les patients en leur centre de prise en charge par l'envoi de SMS. Un nouveau centre, celui de Marseille, a rejoint le projet en 2022, portant à 7 le nombre de centres utilisant ce système (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Lille, Lyon, Nice, Toulouse et Marseille)
- Au cours des JNA 2022 à Montpellier, la filière Filslan a mis en lumière un projet porté par le Dr Pierre-François Pradat (CRMR de Paris) sur le thème : « Une application smartphone conçue pour les patients SLA et les soignants ».
- Cette thématique a été notamment choisie par le groupe des diététiciens des centres pour leur atelier professionnel des Journées Nationales Annuelles 2022 : « La place de l'outil numérique dans la prise en charge nutritionnelle de la SLA ».

**Axe 9 : FORMER LES PROFESSIONNELS DE SANTE A MIEUX IDENTIFIER ET PRENDRE EN CHARGE LES MALADIES RARES**

▪ **Action 9.2 : Renforcer la politique de formation initiale sur les cursus médecine, pharmacie et biologie.**

- Lien permanent et mise en contact au niveau national entre les étudiants (ergothérapeutes, kinésithérapeutes, psychologues) et les professionnels de santé du réseau pour des enquêtes, des renseignements, des questionnaires à développer dans le cadre de leur formation
- Participation au DIU Maladies Neurodégénératives Nouvelle-Aquitaine sur la thématique de la Sclérose Latérale Amyotrophique et des Maladies du Neurone Moteur
- Travail sur l'élaboration du programme du futur DIU Maladies du Neurone Moteur avec pour objectif une mise en place en 2023 et une disponibilité à la rentrée 2024.

▪ **Action 9.3 : Développer les formations continues dans le domaine des maladies rares.**  
*Consolidation des connaissances des professionnels de santé et autres.*

- Après 2 éditions en format visioconférence, 2022 a marqué le retour des Journées Nationales Annuelles en présentiel, au Corum de Montpellier. Comme chaque année, ces journées ont pour objectif de renforcer l'intégration des acteurs de soins dans le dispositif national de la FSMR Filslan, de faire évoluer les prises en charge dans le contexte du développement des technologies numériques, d'intégrer dans les pratiques la prise en compte de l'implication du malade et de son entourage et de s'adapter aux contraintes de l'évolution

sociétale pour la prise en charge des personnes atteints de SLA et d'autres maladies rares du neurone moteur. Ce partage d'expériences et de connaissances prend la forme de conférences, d'ateliers regroupant chaque profession impliquée dans la prise en charge (Médecins, Ergothérapeutes, Kinésithérapeutes, Assistantes sociales, Attachés de Recherche Cliniques, Infirmier(e)s de coordination, Diététicien(ne)s, Psychologues, Neuropsychologues et Orthophonistes) et d'ateliers interprofessionnels sur des thèmes d'actualité dans le domaine des maladies du neurone moteur. En 2022, le thème choisi pour les JNA était : « Avancées dans la thérapeutique et la prise en charge de la SLA ». Elles ont regroupé 179 professionnels de la prise en charge des patients dans les centres SLA, réseau de soins et autres structures partenaires.

- En 2022, un travail de mise à jour de l'outil de formation en e-Learning disponible sur le site de la filière (<https://portail-sla.fr/e-learning-sla/>), a été entrepris, en collaboration avec l'ARSLA. La filière Filslan a contacté tout son réseau de soignants pour former des groupes de travail sur les modules suivants :

- Présentation de la SLA
- La recherche en France
- Atteinte respiratoire de la SLA, suppléance ventilatoire, désencombrement
- Trachéotomie
- Spécificités nutritionnelles dans la SLA, dysphagie, technique de nutrition entérale
- Prise en charge des troubles cognitifs dans la SLA
- Compensation du handicap dans la vie quotidienne
- Aides Humaines et démarches sociales
- Soutien aux aidants et aux soignants
- Questions éthiques
- Orthophonie
- Situation d'urgence

L'objectif de cette mise à jour est une actualisation des connaissances et informations mais également la mise en place de différents « niveaux » de formations destinés à différents publics (professionnels, aidants, patients...). L'outil final sera mis à disposition à la fois via le site de la filière Filslan mais également via le site de l'ARSLA pour toucher un large public.

- Participation à l'organisation de journées de formation des professionnels de santé de la filière (réunions interactives et axées sur le partage des compétences) en collaboration avec l'ARSLA avec le soutien du laboratoire Effik. Réunion des Assistantes Sociales en janvier 2022 réunion des Infirmières de coordination en mars 2022 et réunion des Orthophonistes en décembre 2022.

▪ **Action 9.4 : Encourager les formations mixtes professionnels/malades/entourage**  
*Renforcement des connaissances des patients et des familles.*

Comme déjà évoqué et développé pour l'action 9.3, la mise à jour de la formation en e-Learning, disponible sur le site de la filière Filslan, a été débutée en 2022 et va aboutir à élargir le public concerné en proposant des « parcours » différents en fonction des attentes de la personne. Les professionnels pourront ainsi développer et valider leurs connaissances dans le domaine de la prise en charge, tandis que les aidants et les patients trouveront également les informations qui leur sont spécifiques, ceci pour chacun des modules évoqués plus haut.



▪ **Action 10.1 : Attribuer des missions complémentaires aux FSMR par rapport à leurs missions actuelles.**

○ **Actions de la FSMR concernant l’Outre-Mer :**

- Développer la télémédecine
- Développer la formation
- Développer la communication
- Mise à jour de l'état des lieux pour une évaluation des besoins
- Garantir les conditions d’une annonce diagnostique adaptée
- Mobiliser les dispositifs de coordination de la prise en charge

Pour permettre la participation du centre de la Réunion au protocole Filslan-NF, une augmentation du financement spécifique à ce centre a été décidée par la filière en raison des surcoûts dus à sa situation géographique. Ce protocole vise à développer de biomarqueurs, en dosant les chaînes légères de neurofilament dans le sang.

○ **Implication de la FSMR dans les réseaux européens de référence (ex. Soutien de la filière à des candidatures HcP, registres ERN...)**

Parmi les centres constituant la filière Filslan, 6 centres SLA sont identifiés en tant qu’HCP au niveau de l’ERN-NMD : Limoges, Marseille, Bordeaux, Saint-Etienne, Paris – Pitié Salpêtrière et Nice.

## ACTIONS COMPLEMENTAIRES REALISEES EN 2022

### AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTS

- Amélioration de la prise en charge en situation d'urgence : la filière Filslan a mis à jour la carte urgence dédiée à la SLA avec notamment l'ajout d'un QR code permettant d'accéder à la fiche de bonnes pratiques en cas d'urgence Orphanet.

- Dans la cadre du processus de (re)labellisation des centres, la filière Filslan a accompagné au quotidien les centres dans leur travail de complétion des dossiers en faisant le lien pour diffuser les informations et répondre aux questions. En effet, notre filière ne comportant qu'un CRMR, l'équipe opérationnelle de la filière a une très bonne connaissance du réseau, qui nous a permis d'accompagner le coordinateur dans ce processus et d'échanger directement avec les centres pour les aider dans leurs démarches.

Ce processus devrait aboutir à la création de 3 nouveaux CRC dans le réseau, améliorant encore le maillage territorial à disposition des patients pour la meilleure de prises en charge possible.

- Entretien continu d'un lien fort entre Filslan et ses partenaires de soins : réseau SLA IDF, PACA, Neuro-centre, structures de répit, CNSA et services hospitaliers partenaires. Invitation et participation des partenaires de soins aux Journées Nationales Annuelles de la filière Filslan.

### RECHERCHE

- **Projet FG-CoALS : Etude de Cohorte franco-germanique sur les facteurs associés à la perte du poids dans la sclérose latérale amyotrophique.**

La filière Filslan finance le poste de chargée de mission recherche d'Andrea ERAZO, coordinatrice de ce projet.

Le projet FG-CoALS est une étude multidisciplinaire innovante visant à structurer une large cohorte franco-allemande pour identifier les marqueurs associés à la perte de poids au cours de la SLA. Ce projet financé par l'ANR a comme objectif principal d'identifier les marqueurs biologiques, génétiques et d'imagerie associés à la perte de poids, en fonction de la présentation clinique des patients atteints de SLA.

Pour la réalisation de ce projet, un consortium entre sept centres de références SLA en France (Limoges, Paris, Tours, Lille, Montpellier, Marseille et Nice) et deux centres SLA en Allemagne (Ulm et Hanovre) a été formé. L'objectif est d'inclure entre 1000 et 2000 patients.

Ce projet a obtenu un financement de 1 335 793.85€ de l'ANR (Agence national de la recherche) au cours de l'année 2021.

Activités en 2022 :

- Signature du contrat attributif d'aide entre le CHU de Limoges et l'ANR le 22 août 2022.
- La réunion de lancement du projet, entre le consortium et les représentants de l'ANR a été fait le 14 novembre du 2022 à l'Institut du Cerveau et de la Moelle à l'hôpital Pitié Salpêtrière à Paris.
- Obtention de l'avis de promotion du CHU de Limoges.
- Rédaction et validation du protocole et consentement informé.
- Réunions entre le centre coordinateur et les représentants de France-Cohortes pour la mise en place d'une démarche FAIR entre 11 projets de maladies rares financées pour l'ANR.

Les perspectives pour 2023 sont l'approbation du protocole pour le comité d'éthique, l'ouverture des différents centres pour l'inclusion des patients et la contractualisation entre le centre coordinateur et France Cohortes.

- Organisation, en collaboration avec l'ARSLA, **des Journées Recherche** (JR8 les 12 et 13 octobre 2022) qui rassemblent la plupart des chercheurs français dans le domaine des maladies du neurone moteur, à l'ICM, à Paris. Ces journées se composent de conférences invitées, plusieurs dizaines de communications (orales et affichées), des actualités, une table ronde...

- Organisation des **réunions du Comité Scientifique** Filslan (6 réunions en 2022) dont font partie 9 membres représentatifs des laboratoires de recherche partenaires et des centres SLA-MNM impliqués dans les recherches fondamentale et clinique. Missions du Comité Scientifique : - Suivre les projets de recherche précliniques pilotés par Filslan – Coordonner les réponses aux AAP recherche – Aider au montage de dossier recherche ou à la mise en place de partenariats recherche – Aider à mettre en place des études cliniques avec les promoteurs académiques et industriels – Proposer de nouveaux projets collaboratifs – Diffuser après des CRMR et des CRC Filslan des procédures d'interaction avec les DRCl pour les aider à la préparation et à la gestion des projets selon les standards européens – Elaborer le programme des Journées de Recherche Filslan. L'équipe Filslan intervient en support du CS Filslan : planification et organisation des réunions, suivi des actions, rédaction et diffusion des comptes rendus, accompagnement dans l'élaboration d'enquêtes, diffusion d'informations (site internet, newsletters, listes de diffusion).

- La filière et le réseau ACT4ALS-MND ont été intégrés, en 2021, au comité de pilotage du colloque « SLA et maladies du motoneurone : quelles pistes pour demain ? » organisé par France Biotech, le réseau FCRIN OrphanDev et des associations de patients. Ce colloque a eu lieu le 17 mars 2022 et a réuni experts dans le domaine de la SLA (médecins, chercheurs), industries pharmaceutiques, investisseurs et associations de patients dans un même but : trouver des solutions pour accélérer la recherche de traitements dans la SLA. Cette collaboration a été prolongée suite à ce colloque grâce à des réunions mensuelle d'échange qui devraient donner lieu à un deuxième colloque fin 2023.

## FORMATION ET INFORMATION

- En 2022, la filière Filslan a lancé son premier Appel A Projets « Formation par la recherche ». Cet AAP a pour objectif de financer une 4<sup>ème</sup> année de thèse d'un doctorant afin de lui permettre de terminer son travail de recherche dans le domaine des maladies du neurone moteur. Cet AAP comporte également le financement des gratifications d'un stage de Master 2 afin de permettre à des étudiants découvrir cette thématique. 7 dossiers pour la 4<sup>ème</sup> année de thèse ont été reçus et 2 dossiers pour le stage de master II. La filière a financé un dossier de 4<sup>ème</sup> année de thèse pour un montant de 39 193,80€ ainsi que 2 dossiers de Master 2 pour des montants respectifs de 3 412,50€ et 3 700€ (exercice 2023).