

Filière FILSLAN

Sclérose Latérale Amyotrophique et autres Maladies Rares du Neurone Moteur

FICHE D'IDENTITE

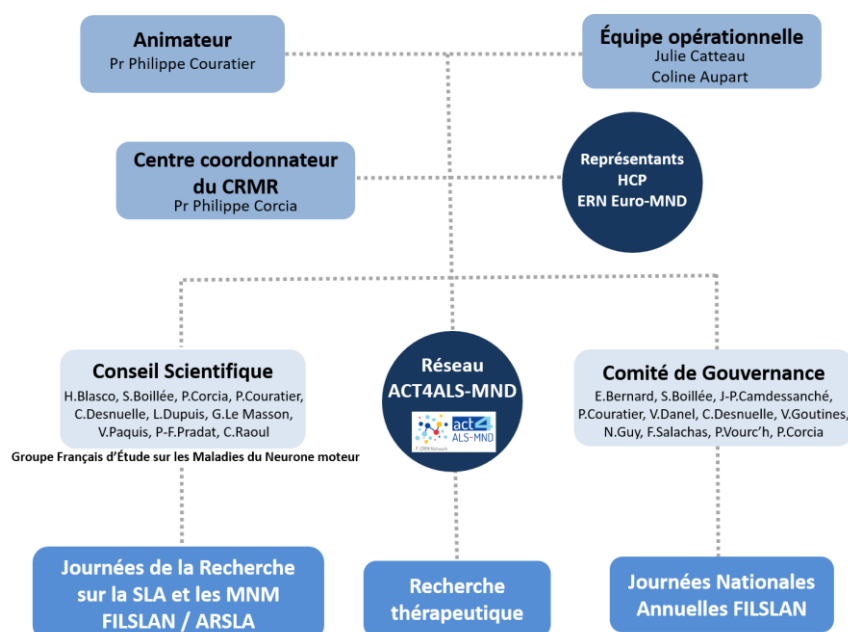
Animateur : Pr Philippe COURATIER

Chef(fe) de projet : 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 FilSLAN 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 bulbares, 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. Une analyse du panel NGS SLA et SLA DFT est réalisée systématiquement, couplée à la recherche d'une mutation C9Orf72. Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique, la SLA est retenue dans l'indication d'une analyse du génome, sous réserve de certains critères opérationnels qui sont validés lors de RCP dédiées organisées par la filière.

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 FilSLAN 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 FilSLAN. ERN et FSMR ne se recoupent pas totalement sur ce champ.

COMPOSITION

La filière FilSLAN 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 ainsi que dans la charte de fonctionnement.

Milieu sanitaire :

- Centres SLA/MNM labellisés : 1 CRMR coordonnateur, 9 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.
- Structures SSR : 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, représentants dans le comité de gouvernance Filière et 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.

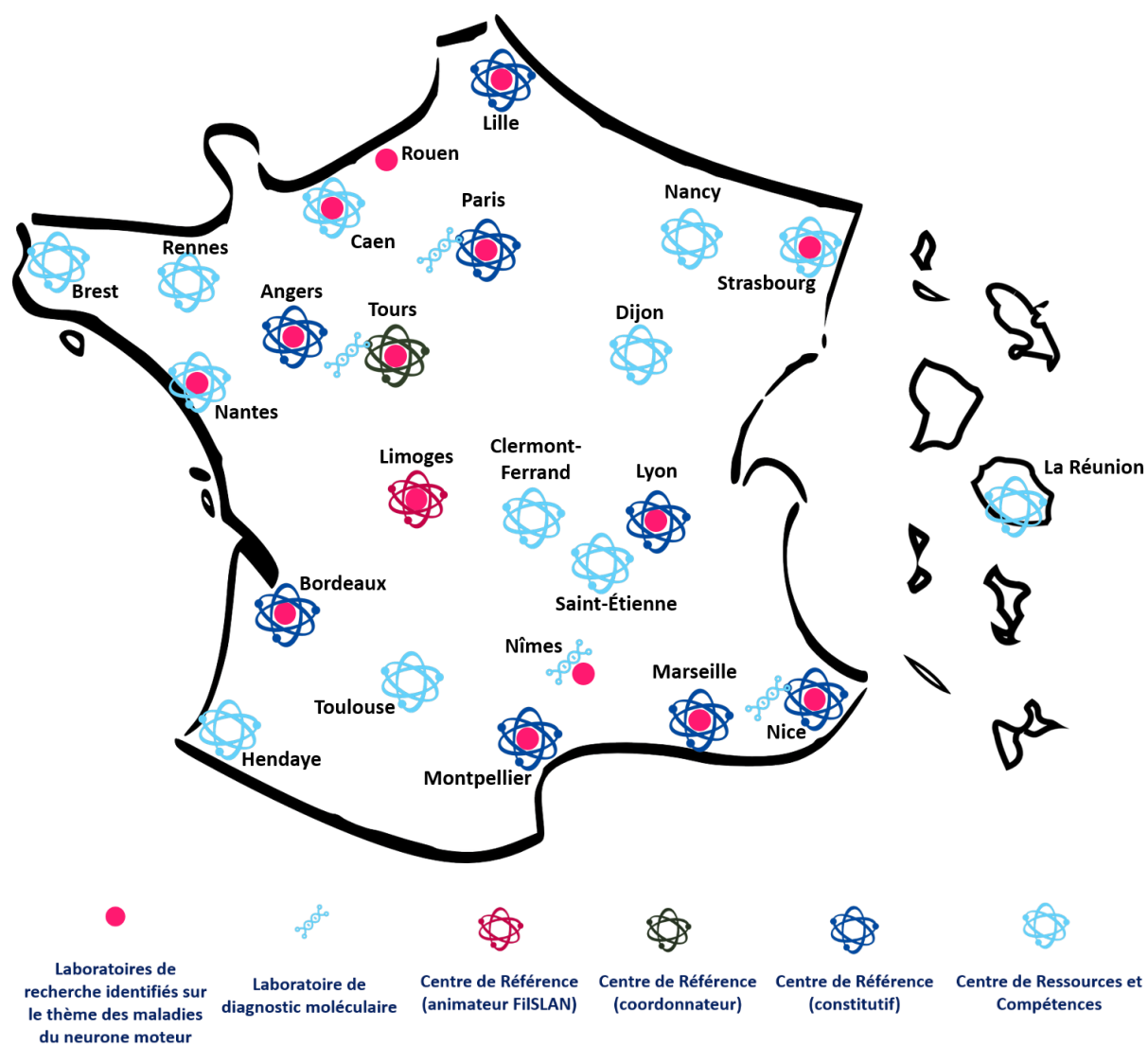


Figure n°1 : Nouvelle cartographie des centres rattachés à la filière FILSLAN suite à la labellisation 2023

ACTIONS ISSUES DU PNMR3 REALISEES PAR

LA FILIERE FILSLAN EN 2023

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.

- En 2023, la filière Filslan a initié la mise en place d'une organisation améliorée de la saisie des données du SDM-Génomique de Bamara, par les laboratoires de Biologie Moléculaire en charge des analyses. Une cartographie des partenariats centre/laboratoire a été établie et un accompagnement des démarches auprès de la BNDMR a été mis en place pour permettre l'accès aux personnes habilitées. Cette organisation permettra une meilleure qualité des données saisies et une optimisation de la circulation des données diagnostiques.

- Suite à la mise en place d'un diagnostic génétique généralisé à tous les patients suivis dans les centres SLA, la filière a souhaité soutenir les laboratoires en charge de ces analyses en finançant le du temps d'ingénieur dans chacun de ces 3 laboratoires. Des conventions ont été établies pour un versement en 2024 du 70 000€ par laboratoire.

- Projet GENIALS : une initiative soutenue par le laboratoire Biogen a permis de déterminer avec précision sur une cohorte de 1000 patients la fréquence de mutations SOD1 et C9orf72. Les analyses ont été finalisées en 2023. Les corrélations génotype/phénotype sont ainsi mieux caractérisées. Ces résultats seront publiés en 2024

- 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). Tous les cliniciens des centres sont informés et invités à venir échanger sur des diagnostics complexes.

- Projet Neurofilament (Dosage des neurofilaments pour le diagnostic de certitude de SLA, CRMR Paris), initié et financé par la filière Filslan : Au cours de l'année 2023, l'objectif d'inclusion de 100 patients dans les 20 centres impliqués a été atteint. Le réseau de recherche de la Filière Filslan poursuit son support dans le suivi des patients inclus, la collecte des données et le rapatriement des échantillons biologiques vers le centre coordonnateur en vue des analyses statistiques.

▪ **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. 24 patients ont été présentés en RCP PFMG en 2023, montrant une importante montée en puissance et une systématisation de la procédure.

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 dernier rapport fourni par la BNDMR présentant le nombre de cas par maladie au 1^{er} novembre 2023 rapporte 277 cas de maladie de Kennedy et 12538 cas de SLA. Ce dernier chiffre correspond à une saisie des activités dans les centres en cohérence avec la prévalence de la maladie : il révèle qu'une 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 2023, la filière Filslan a finalisé, en collaboration avec la BNDMR, les items du recueil complémentaire et l'élaboration des formules de calcul qui permettront un diagnostic facilité et homogénéisé. Après mise à disposition du Recueil Complémentaire SLA en novembre 2023, les tests en « vie réelle » ont révélé un besoin de modification d'une partie de la structure du recueil pour permettre une analyse de l'évolution du statut diagnostique indispensable à une future recherche d'amélioration des délais diagnostiques. Après validation finale de la filière, le Recueil Complémentaire sera déployé avant l'été 2024.

▪ **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 2023, 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. Plus de 60 professionnels différents ont participé aux RCP nationales en 2023.

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. 24 patients ont été présentés en RCP PFMG Filslan en 2023.

Dans le cadre du Protocole d'Utilisation Thérapeutique concernant le traitement par Tofersen des patients atteints d'une forme génétique de SLA (mutation SOD1), le passage en RCP des demandes de prescriptions a donné lieu au dépôts de 31 dossiers lors des RCP Moléculaires Nationales en 2023, en plus des dossiers habituellement discutés.

L'outil est également utilisé par certains centres pour leurs RCP locales. En plus de Nice et Lille, le centre nouvellement labellisé de Nantes a commencé en 2023 à organiser ses RCP sur la plateforme ROFIM, avec l'aide logistique et financière de la filière.

Au total, en 2023 ont eu lieu sur l'outil ROFIM de la filière Filslan :

- 2 RCP Nationales cliniques
- 7 RCP Nationales Moléculaires
- 3 RCP PFMG
- 14 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. Il a finalement été implémenté en novembre 2023 mais les tests en « vie réelle » ont montré que sa structure ne permettait pas une analyse du processus diagnostique au cours du temps. La BNDMR prévoit d'avoir fait cette dernière modification pour le courant du mois de mai 2024. La filière poursuit la 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. Le financement de temps de saisie est réparti en fonction de la file active des centres : après une mise en place souvent très longue et laborieuse, des conventions ainsi que les versements annuels des financements aux centres hospitaliers ont été mis en place. Sur les 127 800€ prévus, 91800€ ont été finalement versés sur l'exercice 2023. Il est compliqué de « rattraper » la différence car la plupart des CHU refusent 2 versements la même année. L'utilisation de ces financements par les centres pour du temps d'ARC/TEC n'est pas toujours facilitée. Le financement supplémentaire versé en 2023 par la DGOS pour du temps d'ARC/TEC sera reversé aux centres en 2024 via un appel à projet proposant aux centres qui le souhaitent d'utiliser le Recueil Complémentaire pour une saisie exhaustive des données cliniques de tous leurs patients de la file active, et pas seulement des patients en errance ou impasse. Ce projet aura pour objectif d'accompagner les centres dans l'utilisation de la BNDMR comme base de données de suivi clinique.

Axe 3 : PARTAGER LES DONNEES POUR FAVORISER LE DIAGNOSTIC ET LE DEVELOPPEMENT

- **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 du recueil complémentaire qui devrait être effective au mois de mai 2024.

En 2023, 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. Un recensement précis a été fait auprès de tous les centres pour identifier les contacts en charge de la saisie du SDM et du RC, dès son arrivée. Des fiches sources ont été produites et diffusées pour anticiper les potentiels difficultés de saisie de données cliniques complexes par des ARC/TEC, afin d'encourager une saisie qualitative dès l'arrivée du RC SLA. Le déploiement de l'interopérabilité entre le DPI et Bamara est encore limité du fait de problèmes techniques et de la non disponibilité des futurs recueils génomique et cliniques dans ces DPI.

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

« 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 via un passage en RCP moléculaire sur ROFIM. En 2023, 31 patients ont pu bénéficier de ce traitement prometteur via un passage en RCP Filslan, portant à 55 le nombre de patients depuis la mise en place de ce PUT (plus 8 à ce jour en 2024). Ce PUT recueille des données cliniques et paracliniques avec le dosage des neurofilaments.

- **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 académique 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 2023, l'implication amorcée du réseau s'est poursuivie 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, 89 patients inclus, top 3 monde), ADORE (Ferrer International, 19 patients inclus) et DAZALS (Corcept, 47 patients inclus, top 3 monde).

ACT4ALS-MND a également poursuivi sa collaboration avec Biogen comme support dans le recrutement au niveau national dans le protocole ATLAS qui concerne des individus présymptomatiques, porteurs d'une mutation pathogène dans le gène SOD1 (2 participants inclus à ce jour, recrutement en cours).

La collaboration initiée avec PTC Therapeutics inc. pour le projet CARDINALS dans le 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 a abouti à la mise en place du projet au sein de 7 centres français (38 patients inclus).

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-MND 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 et du support dans l'ensemble des centres experts. Au cours de l'année 2022, les 20 centres ont été ouverts et l'objectif d'inclusion de 100 patients a été atteint en juillet 2023. Le réseau poursuit son support dans le suivi des patients inclus, la collecte des données et le rapatriement des échantillons biologiques vers le centre coordonnateur en vue des analyses statistiques.

ACT4ALS-MND et la filière Filslan travaillent depuis 2021 sur l'intégration d'une cohorte de patients SLA au projet French Gut (MetaGenoPolis, INRAE) : **l'étude ALS-GUT**. Ce travail collaboratif a nécessité 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. Cette étude vise à caractériser quantitativement et qualitativement le microbiote d'une cohorte de 300 patients français atteints de SLA, et à corrélérer ces résultats avec les caractéristiques cliniques de la maladie. L'étude ALS-GUT s'appuiera sur le projet « Le French Gut » mené par un consortium comprenant l'INRAE, l'AP-HP, l'INSERM et l'Institut Pasteur sur 100 000 volontaires, dans le but de caractériser l'hétérogénéité et la diversité du microbiote intestinal d'individus vivant en France (<https://lefrenchgut.fr>). L'étude ALS-GUT identifiera les associations entre les perturbations du microbiote fécal et le phénotype de la SLA, la progression de la maladie et la prise en charge nutritionnelle et respiratoire. Cette étude ouvrira la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes visant à restaurer un profil de microbiote intestinal favorable pour limiter la progression du handicap moteur. Ce travail s'est poursuivi en 2023 pour une mise en place de l'étude attendue au S4 2024.

ACT4ALS-MND soutient également le projet **SECRET-GIFT** coordonné par le Pr Devos et porté par l'Université de Lille qui a obtenu un financement RHU (vague 6) en collaboration avec le CHU de Lille, en 2023. SECRET-GIFT vise à évaluer une biothérapie innovante utilisant le système de réparation plaquettaire pour traiter la sclérose latérale amyotrophique, répondant à l'urgence de développer une stratégie thérapeutique innovante et puissante en prenant en compte la multiplicité des mécanismes impliqués dans la maladie. Au cours des 12 dernières années, une biothérapie à base de plaquettes humaines a été développée et brevetée, avec toutes les caractéristiques de sécurité requises pour une administration intracérébrale, et qui a démontré son immense activité neuroprotectrice dans un grand nombre de modèles expérimentaux (SLA, maladie de Parkinson, lésions cérébrales traumatiques...). Cette avancée a été rendue possible grâce aux collaborations avec les Établissements Français du Sang, spécialistes internationalement reconnus des concentrés plaquettaires et notre réseau d'experts de la SLA, et la start-up InVenis Biothérapies. Ce projet réunissant les meilleurs experts du domaine, s'articule autour de trois axes : le développement de biomarqueurs pour évaluer la sévérité de la maladie ; la production industrielle du traitement conformément à la réglementation en vigueur pour un essai clinique ; la mise en place d'un premier essai thérapeutique pour valider la sécurité et l'efficacité du traitement.

Depuis son lancement en 2020, **le réseau ACT4ALS-MND a pour objectif d'être la porte d'entrée pour le développement et l'exécution d'essais cliniques dans le domaine de la SLA et des MND**, qu'ils soient sponsorisés par le monde académique ou par l'industrie. En ligne avec cette ambition, le réseau a un partenariat actif avec France Biotech, une association indépendante qui rassemble des entrepreneurs de l'innovation en santé et leurs partenaires experts (<http://www.france-biotech.fr>).

Au niveau industriel :

L'étude pilote **IASO** (MaaT Pharma, 15/15 patients inclus) vise à évaluer la sécurité et la tolérabilité d'une thérapie de l'écosystème microbien (MET) par voie orale, chez des patients atteints de SLA et à analyser la composition et l'évolution du microbiote intestinal. Il s'agit du premier essai testant une microbiothérapie à écosystème complet par voie orale comme intervention potentielle pour ralentir la progression de la maladie en agissant simultanément sur plusieurs des voies clés de la SLA. Le réseau ACT4ALS-MND a fourni l'expertise méthodologique dans le choix de la population cible, des

paramètres cliniques à considérer, la pertinence des critères d'inclusion/exclusion et dans la conception générale de l'étude. L'étude a démarré en juillet 2023 pour compléter ses objectifs d'inclusion en avril 2024. Les premiers résultats sont attendus au début du second semestre 2024.

ACT4ALS-MND a soutenu le projet **RNALS** démarré en juillet 2023 (ZIWIG, 301 patients inclus sur 600 attendus) dans la faisabilité et mise en place au cœur des 19 centres Filslan participants. L'étude a pour but d'identifier une signature diagnostique de la sclérose latérale amyotrophique en analysant l'ARN codant et non codant contenu dans la salive des patients.

Le laboratoire AXOLTIS Pharma a sollicité le réseau ACT4ALS-MND pour une expertise méthodologique, un support dans la sélection des centres et le suivi des procédures administratives et du recrutement dans l'études **SEALS** (phase II).

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 avait obtenu le label F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network), avec 3 autres réseaux parmi 10 dossiers. En 2023, un rapport d'activité a été réalisé en vue d'une évaluation prévue en mars 2024 par un comité scientifique international pour maintien du label. 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.**

L'appartenance à l'infrastructure F-CRIN a permis la création d'un site internet dédié au réseau ACT4ALS-MND en 2023 (<https://act4als.org>). La traduction anglaise du site est en cours afin d'atteindre la population cible que sont les industriels internationaux. Par ailleurs, la page dédiée aux essais cliniques est toujours 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-MND, 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.

- **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 en 2022 de contractualiser avec la société Télémédecine 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. En 2023, le contrat a été finalisé et le travail de développement informatique débuté.

- **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. En 2023, le nombre de 55 patients ayant pu bénéficier de ce traitement après un passage en RCP Filslan a été atteint.

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

En 2023, la filière Filslan a participé, avec le laboratoire Amylyx, l'ARSLA et l'ANSM, à l'élaboration des procédures d'accès dérogatoire au Relyvrio et a accompagné les médecins prescripteurs dans ces démarches.

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 existante (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

- Les Journées Nationales Annuelles (JNA) 2023 ont eu lieu les 29 et 30 juin à Limoges avec un total de 210 participants venus de tous les centres français et représentant toutes les professions de soignants impliqués dans la prise en charge des patients atteints de SLA. Une aide financière a été apportée au Centre SLA de La Réunion afin de faciliter et encourager la venue de professionnels du Centre SLA de La Réunion aux JNA 2023. Grâce à cette aide, 5 professionnels du Centre SLA de La Réunion se sont rendu aux JNA à Limoges (à titre d'information, aucun professionnel de La Réunion n'avait participé aux JNA 2022 à Montpellier).
- Les 9èmes Journées de la Recherche sur la SLA et les MNM (JR9) ont eu lieu les 11 et 12 octobre 2023 à l'ICM, Paris, rassemblant des participants d'horizons divers, des chercheurs institutionnels aux cliniciens chercheurs. Les JR9 ont réunis sur deux jours un total de 172 participants. Les JR se sont déroulées pour la première fois en 2023 uniquement en anglais afin de rendre les 2 jours accessibles à l'international.
- Stand d'informations au sein du CHU de Limoges en partenariat avec la Plateforme d'Expertise Maladies Rares en Nouvelle-Aquitaine Nord à l'occasion de la Journée Internationale des Maladies Rares.

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 (ARSLA, Orphanews, MRIS, PEMR, ROFIM...).
- Veille régulière des actualités en lien avec la SLA (Google Alertes, LinkedIn).

INFORMER

- Les replays des 9èmes Journées de la Recherche sur la SLA et les MNM sont disponibles sur le YouTube de la filière FILSLAN. 21 vidéos replays des JR9 sont disponibles en ligne.
- Amélioration continue de l'ergonomie, de la visibilité et de l'attractivité du site internet
- Une attention 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, création de 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

- 30 newsletters envoyées en 2023 :
 - Stratégie de communication via les newsletters :

- Chaque fin de mois une newsletter récapitulative des actualités du mois passé et des évènements 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). 46 personnes ont été ajoutées suite aux JR9 et 50 personnes ont été ajoutées suite aux JNA 2023 ; toutes listes de diffusions confondues.
 - L'ensemble des newsletters de la filière est à disposition sur le site internet de la filière
- Publication en continu d'articles sur le site internet dès qu'une information nécessite d'être diffusée au grand public. 35 articles ont été publiés en 2023.
- Présence de la filière sur Youtube et LinkedIn.
- 5 épisodes de podcast en collaboration avec « Rare à l'Ecoute » destinés aux médecins généralistes et au grand public pour un total de 7100 écoutes en 4 mois :
 - Episode 1 : Qu'appelle-t-on SLA ? - Pr Philippe Couratier
 - Episode 2 : Diagnostiquer une SLA – Dr Marie-Hélène Soriani
 - Episode 3 : Aspect génétique de la SLA – Pr Philippe Corcia
 - Episode 4 : Prendre en charge une SLA – Gaëlle Bruneteau
 - Episode 5 : Vivre avec la SLA – Mme Turgeman et M Malsot

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

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

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

La filière accompagne les professionnels dans le souhait de travail collaboratif pour l'élaboration d'une plateforme commune d'outils d'ETP et d'e-ETP. En 2023, ils ont pu se réunir lors d'un atelier des JNA sur le thème : « Comment faciliter la mise en place des programmes ETP au sein des centres SLA ? », animé par Nathalie Guy (Responsable du CRC SLA de Clermont-Ferrand), Marie-Hélène Soriani (responsable du CRM SLA de Nice) et Philippe Marcou (ARS Nouvelle-Aquitaine).

L'AAP Filslan, mis en place en 2023 propose de financer la création et/ou le fonctionnement de programme d'ETP.

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

En 2023, la filière FILSLAN a lancé pour la première fois un appel à projets « FILSLAN » destiné à financer les projets des Centres de Référence Maladies Rares (CR-MR), des Centres de Ressources et de Compétence Maladies Rares (CRC-MR) SLA et des structures partenaires. 2 dossiers ont été déposés, ces 2 dossiers ont obtenu un financement. Parmi ces 2 projets, l'un concerne la rédaction

d'un PNDS « SLA : Diagnostic présymptomatique et suivi des sujets asymptomatiques porteurs ou à risque d'être porteurs d'une mutation pathogène ».

En 2023, la filière a fait traduire un premier PNDS afin de permettre sa diffusion au niveau européen. La traduction des autres PNDS de la filière devrait suivre prochainement.

▪ **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.

- En 2023, la filière Filslan et son réseau de recherche ACT4ALS, en collaboration avec l'ARSLA, a débuté une collaboration avec Cline research (basée à l'ICM, à Paris ; <https://www.cline-research.com/>), une plateforme destinée à diffuser l'information aux patients et aux médecins concernant les essais cliniques en cours. Un travail a été mené pour affiner l'outil utilisant la base de données des essais cliniques, Clinical Trials, pour implémenter la liste et le statut des essais en cours sur le thème 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.**

La filière continue à créer un lien permanent et à mettre en contact au niveau national 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

▪ **Action 9.3 : Développer les formations continues dans le domaine des maladies rares.**

Consolidation des connaissances des professionnels de santé et autres.

- Participation au DIU Maladies Neurodégénératives Nouvelle-Aquitaine sur la thématique de la Sclérose Latérale Amyotrophique et des Maladies du Neurone Moteur

- Finalisation du programme du DU Maladies du Neurone Moteur et identification de tous les intervenants en fonction de leur domaine d'expertise avec représentation de tous les centres SLA de la filière. Démarches de contractualisation avec la plateforme sur laquelle la formation sera diffusée. Echanges avec l'université de Tours pour validation de la maquette du DU dans l'objectif d'ouvrir les inscriptions avant l'été 2024, pour un début de formation à l'automne 2024.

- Les Journées Nationales Annuelles (JNA) 2023 ont eu lieu les 29 et 30 juin à Limoges avec un total de 210 participants venus de tous les centres français et représentant toutes les professions de soignants impliqués dans la prise en charge des patients atteints de SLA. Comme chaque année, des ateliers professionnels et interprofessionnels ont permis au personnel des centres SLA et aux autres participants d'échanger sur leurs pratiques et leur expérience. Des conférences plénières ont abordé les thèmes de la génétique dans la SLA, les actualités de la BNDMR, la VNI à domicile, l'épidémiologie de la SLA.

- En 2023, le travail de mise à jour et amélioration du programme de E-learning a été poursuivi en collaboration avec l'ARSLA. 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. La nouvelle plateforme devrait être disponible en 2024.

- Comme chaque année, participation à l'organisation de journées de formation des professionnels de santé de la filière (réunions interactives et axées sur le partage des compétences) dans les locaux de l'ARSLA, avec le soutien du laboratoire Effik. En 2023, ces réunions ont concerné les Assistantes Sociales, les Infirmières de coordination, les cliniciens et les Orthophonistes des centres SLA.

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

La plateforme de e-learning est régulièrement mise en lumière dans les communications de la filière et elle rencontre un grand succès, aussi bien auprès des professionnels que des patients et des aidants.

Comme indiqué au niveau de l'action 9.3, en 2023, le travail de mise à jour et amélioration du programme de E-learning a été poursuivi en collaboration avec l'ARSLA. 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. La nouvelle plateforme devrait être disponible en 2024.

Axe 10 : RENFORCER LE ROLE DES FSMR DANS LES ENJEUX DU SOIN ET DE LA RECHERCHE

▪ **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*

Création d'un DU « Maladies du neurone moteur » disponible entièrement à distance pour permettre à tous les professionnels de se former, quelle que soit leur situation géographique.

Financement du déplacement du personnel du centre SLA de La Réunion pour leur permettre s'assister aux JNA.

- *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*

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

Création du sous-groupe Maladies du neurone moteur au sein de l'ERN EuroNMD qui est coordonné par le Pr Vincenzo Silani. La filière Filslan est représentée dans ce groupe de travail par 3 représentants des centres SLA : Philippe Couratier, Emilien Bernard et Philippe Corcia.

ACTIONS COMPLEMENTAIRES REALISEES EN 2023

AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTS

Dans le cadre de cette action, une discussion a été menée en juin 2023 entre la DGOS et la filière FILSLAN portant sur la nécessité d'un projet pilote visant à imaginer un modèle permettant à tous les patients atteints de maladies du neurone moteur de bénéficier d'un accès optimal aux soins qui lui sont nécessaires, que ce soit au sein des centres ou à son domicile. Dans ce contexte, une réflexion a été menée avec l'ARSLA aboutissant à la rédaction et à la soumission du projet « **Expérimentation d'une nouvelle organisation de coordination de santé assurant un parcours sans rupture et des soins les plus adaptés aux besoins des personnes atteintes de SLA et de leurs proches** ». Ce projet a reçu l'approbation de la DGOS pour un financement d'un montant de 371 000€ versés à la filière FILSLAN à l'automne 2023, pour une action impliquant les acteurs de la région Auvergne-Rhône-Alpes : CRC de Saint-Etienne et Clermont-Ferrand, CRM de Lyon, PEMR AURA.

Depuis cette date, une convention de collaboration a été établie entre la filière et l'ARSLA, une chargée de projet a été recrutée au sein de l'ARSLA pour mener à bien ce projet, en parallèle d'un travail sur l'organisation du parc national de matériel destiné aux patients. Le prestataire ARGO santé a été sollicité pour accompagner l'ARSLA dans ce projet, menant à une définition de l'organisation et d'une méthodologie de travail entre les deux parties, ainsi qu'à une précision des étapes et des actions en amont et en aval du recrutement des coordinateurs de santé qui est prévue après l'été 2024.

Entre temps, un travail de veille est mené sur le thème de la coordination de la vie à domicile et sur le thème de la coordination des soins en France et dans des pays qualifiés d'innovants sur les politiques de santé (pays scandinave, Japon et Québec). Une cartographie est en cours d'élaboration avec les centres impliqués et d'autres acteurs sur le territoire (PEMR AURA, hôpitaux, structures HAD, DAC, EqlAAT, associations, prestataires d'aide à domicile, etc). Les besoins sont également en cours de définition avec création des guides d'entretiens pour les entretiens individuels (menés en 2024) et les entretiens de groupe (menés en 2024 avec les professionnels de santé) ainsi qu'un questionnaire pour enquête auprès des patients et des aidants, menée en 2024.

RECHERCHE

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

Ce projet est accompagné par la filière Filslan via le financement du poste de sa cheffe de projet, Andrea ERAZO.

C'est un projet multidisciplinaire innovant visant à structurer une large cohorte franco-allemande pour identifier les marqueurs associés à la perte de poids au cours de la SLA. L'objectif est de mieux comprendre les mécanismes qui expliquent la dégradation de l'état nutritionnel qui est délétère pour les patients. Ce projet implique un consortium européen 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).

Au cours de l'année 2023, plusieurs étapes opérationnelles et réglementaires ont été franchies, notamment l'approbation du projet par le comité de protection des personnes Sud-ouest et outre-mer et la production des documents nécessaires à la mise en œuvre de l'étude comme le manuel du laboratoire et le e-CRF. Ces avancements ont permis la réunion de mise en place du projet dans le centre coordonnateur au CHU de Limoges et le début des inclusions est estimé mai 2024.

Activités 2023

- Approbation du protocole, la notice d'information et le consentement éclairé par le comité de protection des personnes Sud-ouest et outre-mer.
- Obtention de 80 000,00 € par un appel à projets de l'ARSLA.
- Obtention de 340 000,00 € par les partenaires Allemands, pour l'inclusion des patients dans les centres Allemands.
- Contrat de prestation pour le data management entre le CHU de Limoges et QUALILAB-AXONAL.
- Réunion de suivi à mi-année le 29 juin 2023 lors de la Journée Nationale de l'Avancement (JNA) 2023 à Limoges, pendant la session des ateliers médicaux.
- Réunion annuelle entre le consortium et les représentants de l'ANR le 6 novembre 2023 à l'Institut du cerveau et de la moelle.
- Réunion de mise en place dans le centre de référence SLA au CHU de Limoges

Perspectives 2024 :

- Début des inclusions au centre de référence SLA au CHU de Limoges en Mai 2024 et ouverture des autres centres entre septembre- décembre 2024.

Réutilisations des données maladies rares à l'échelle national et international

L'Agence nationale de la recherche (ANR) a confié à France Cohortes, la mission d'accompagner les 11 projets sur les maladies rares sélectionnés à l'AMI. Suivant les exigences de l'appel d'offre, les données recueillies et traitées dans le cadre du projet FG-CoALS doivent s'inscrire dans une démarche FAIR, visant à rendre les données faciles à trouver, accessibles, interopérables et réutilisables. Dans ce contexte, à la fin de l'étude, les données anonymisées (rendues non-identifiantes par codage) vont être transférées dans le système d'information sécurisé de France Cohortes pour en assurer la diffusion dans le cadre de leur réutilisation éventuelle.

- Organisation, en collaboration avec l'ARSLA, des Journées Recherche (JR9 les 11 et 12 octobre 2023) 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 2023) 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 DRCI 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 ont poursuivi leur collaboration avec France Biotech lors de réunions régulières visant à l'organisation du colloque David Sagnier, qui a eu lieu le 29 novembre 2023 au Parisanté Campus, avec la participation d'Orphandev et d'associations de patients.

FORMATION ET INFORMATION

En 2023, la filière FILSLAN a lancé pour la deuxième année consécutive son appel à projets « Formation par la recherche ». Cet appel à projets a pour objectif de financer une 4^{ème} 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 appel à projets comporte également le financement des gratifications d'un stage de Master 2 afin de permettre à des étudiants découvrir cette thématique. Cinq dossiers pour la 4^{ème} année de thèse ont été reçus et aucun dossier pour le stage de master II. La filière a financé trois dossiers de 4^{ème} année de thèse pour un montant total de 115 600 €.

ACTIONS EN LIEN AVEC L'EUROPE

EUROPE ET INTERNATIONALE

1ère partie rétrospective

1) Etat des lieux/bilan des actions en lien avec la filière de santé maladies rares (*Quelles sont les actions mises en place par la filière de santé maladies en lien avec chaque onglet précisé ci-dessous*)

- Sur le volet diagnostic
- Sur le volet *clinical pathways* (l'équivalent des PNDS au niveau européen)

2 représentants des centres SLA, Philippe Couratier et François Salachas ont participé de manière active à l'élaboration de nouvelles Guidelines de la prise en charge de la SLA, soutenue par l'ERN EuroNMD et l'European Academy of Neurology. Ces Guidelines sont disponibles sur PubMed.

En 2023, la filière Filsan a fait traduire un premier PNDS en vue d'une diffusion facilitée au niveau européen. La traduction des autres PNDS de la filière devrait suivre prochainement.

- Sur le volet formation
- Sur le volet essais cliniques

Au niveau international, ACT4ALS-MND entretient des relations étroites avec le consortium européen de recherche clinique TRICALS (Treatment and Research Initiative to Cure ALS, <https://www.tricals.org/fr/>). Le groupe TRICALS est un consortium indépendant composé d'éminents experts de la SLA, de patients, de groupes de défense des patients et de fondations de la SLA de 15 pays. Le consortium TRICALS est dirigé par un comité exécutif composé de leaders mondiaux reconnus dans le domaine de la recherche sur les essais cliniques sur la SLA, ainsi que par un représentant de l'implication du public affilié à l'association européenne de patients EUPALS. Au cours des dix dernières années, TRICALS a encouragé les essais cliniques dans les centres de la SLA affiliés à ce consortium et vise à rendre plus accessibles les nouvelles thérapies aux patients atteints de la SLA.

Le comité de coordination du réseau ACT4ALS-MND est représenté par le Pr Corcia au sein de la gouvernance de TRICALS et fait le lien avec le réseau qui promeut et accélère le développement d'essais internationaux en France et permet à un plus grand nombre de patients atteints de SLA d'avoir la possibilité de participer à davantage d'essais cliniques.

Depuis son lancement, ACT4ALS-MND a été impliqué dans la mise en place en France de 4 grands essais thérapeutiques internationaux initiés par l'industrie et soutenus par l'infrastructure de TRICALS. Il existe également une forte identification internationale du groupe français aux Etats-Unis, et plusieurs responsables de centres français de la SLA ont récemment participé au comité de consensus d'Airlie House afin de réviser les directives pour la conception et la mise en œuvre d'études thérapeutiques précliniques et d'essais cliniques dans la SLA (ALS Clinical Trials Guidelines Workshop).

ACT4ALS-MND collabore également avec le réseau allemand pour les maladies des motoneurones German MND-Net (Pr. Albert Ludolph, <http://www.mnd-als.de/html/home>) afin d'atteindre ses objectifs scientifiques stratégiques.

Les membres d'ACT4ALS-MND font également partie du réseau européen pour guérir la SLA (ENCALS <https://www.encals.eu/centres/>) et collaborent ou ont collaboré à plusieurs projets européens tels que le projet EuroMOTOR (identification d'un réseau européen multidisciplinaire sur la SLA pour guérir la dégénérescence du motoneurone) et le projet MiNE (projet de recherche sur la SLA génétique). Le réseau ACT4ALS-MND a intégré l'INARC (International Network for ALS Research and Care) en 2023 dans la même optique de renforcer son maillage et ses collaborations internationales.

Le label F-CRIN, garantie de conformité à des standards de qualité élevés, a permis au réseau ACT4ALS-MND de renforcer son attractivité au niveau européen et international. Le label F-CRIN est également un atout majeur pour postuler aux programmes de financement nationaux et européens tels que PHRC-N, RHU et Horizon 2020. En effet, depuis la labellisation FCRIN, trois projets soutenus par le réseau ont été sélectionnés pour un programme de financement national français (RHU SECRET-GIFT, PHRC SON-ALS, PHRC OPIDYS-ALS).

- Sur le volet registres

Réflexion en cours concernant l'interopérabilité entre Bamara et le registre européen des maladies du neurone moteur.

2) Remplir ci-joint le tableau “Cartographie des HCP par FSMR” pour les centres de référence maladies rares par filière de santé maladies étant labellisés comme *health care providers (HCP)*

Fichier à remplir en PJ

2ème partie : prospective

Grâce aux réponses que chaque FSMR apportera, cette 2^{ème} partie permettra de mieux comprendre les besoins et attentes des filières de santé maladies rares pour mieux intégrer les actions JARDIN dans le système de santé français pour les maladies rares.

- Selon vous, comment renforcer les liens entre FSMR et ERN ?

La question de l'interopérabilité entre Bamara et les registres dédiés aux maladies neuromusculaires et les maladies du neurone moteur est majeure pour éviter une double saisie des données. Un travail doit être mis en place pour déterminer les modalités de suivi des patients présymptomatiques porteurs d'une mutation pathogène à l'échelle européenne. Bien entendu, les généticiens et biologistes moléculaires de la filière Filslan participeront à cette réflexion.

- Selon vous, quelles actions portées par la FSMR permettraient d'accentuer les liens entre HCP et ERN ?

Les HCP doivent trouver un intérêt dans le fait de faire partie de l'ERN. Il faut donc que les actions portées par la filière ne soient pas redondantes avec les actions des sociétés européennes. Une

réplication des PUT au sein de Bamara mais également au sein de la base de l'ERN pourrait permettre de colliger des données évolutives des patients traités par des molécules en accès dérogatoire et ainsi d'obtenir des données en vie réelle.

- Selon vous, sur quels champs l'action (ou les actions) de l'ERN lié à votre FSMR serai(en)t plus profitable(s) pour les HCP en lien avec la FSMR concernée ?

Une réflexion doit avoir lieu au sein de l'ERN EuroNMD pour redéfinir les codes ORPHA des maladies du neurone moteur. En effet, certains codes mériteraient d'être supprimés alors que d'autres codes sont manquants.