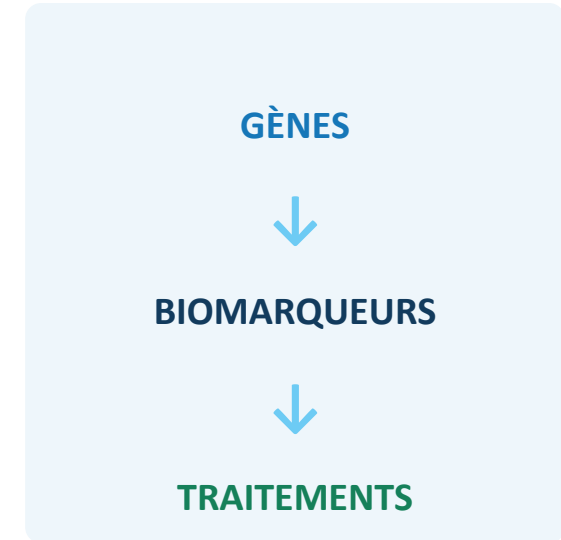


Sclérose latérale amyotrophique

Ce qui change la pratique — et ce qui reste à démontrer



« Le contenu scientifique de ces slides et les références utilisées sont entièrement sous la responsabilité de l’auteur et présentent son avis personnel. Certaines données sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités de santé »

Liens d'intérêt

Responsable du CRM SLA CHU Limoges,

Responsable HCP-Euro NMD

Animateur de la Filière FILSLAN

Co-coordonateur du consortium ACT4ALS

Honoraires consultant et orateur des Laboratoire,

Biogen

Zambon

Amylyx

Effik

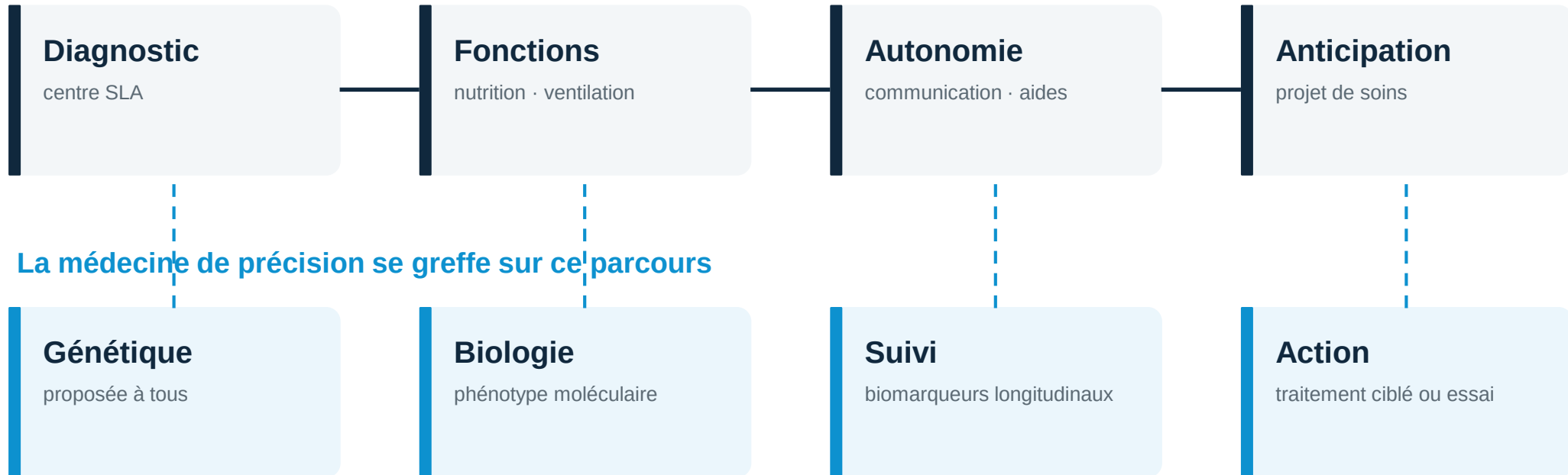
Cytokinetics

Cinq messages structurent l'actualité

- 1** — **Tester les gènes** désormais une décision thérapeutique
- 2** — **Tofersen** premier traitement causal, preuve clinique encore débattue
- 3** — **FUS et TDP-43** nouvelle génération d'ASO en développement
- 4** — **NfL** biomarqueur pharmacodynamique majeur, pas encore substitut validé
- 5** — **Essais** plus précoces, adaptatifs et biologiquement enrichis

La médecine de précision ne remplace pas les fondamentaux

Le socle multidisciplinaire reste continu



Valeur clinique = innovation biologique × accès précoce au parcours SLA

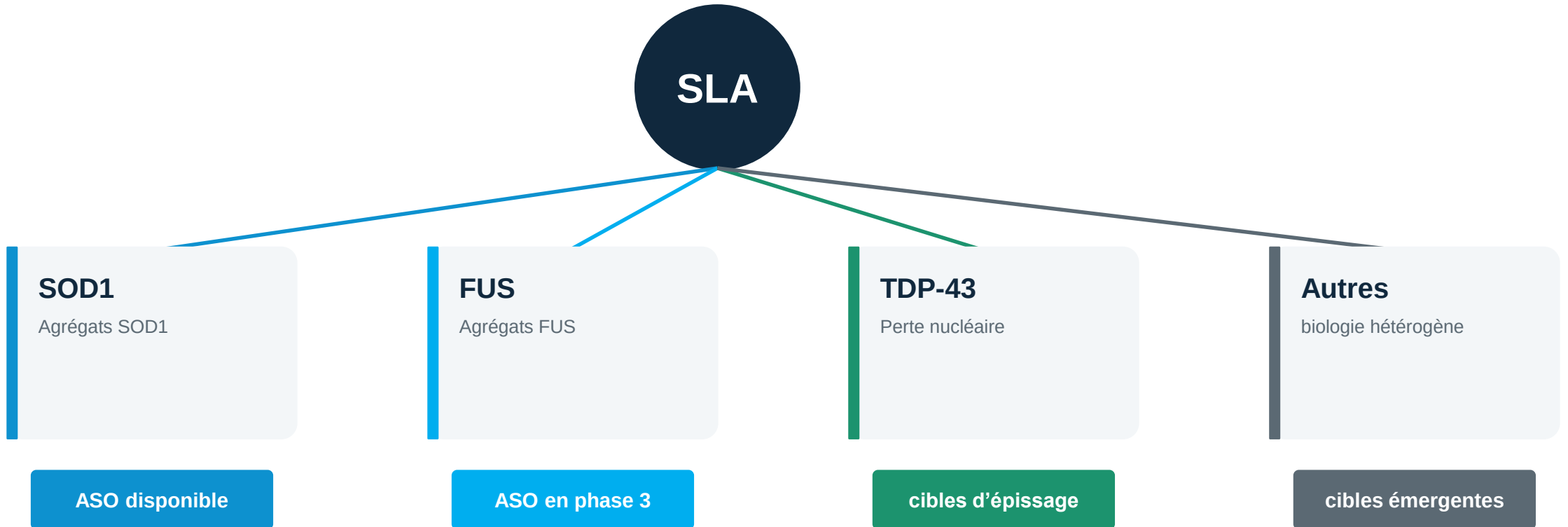
Proposer la génétique à toute personne atteinte de SLA



Point critique

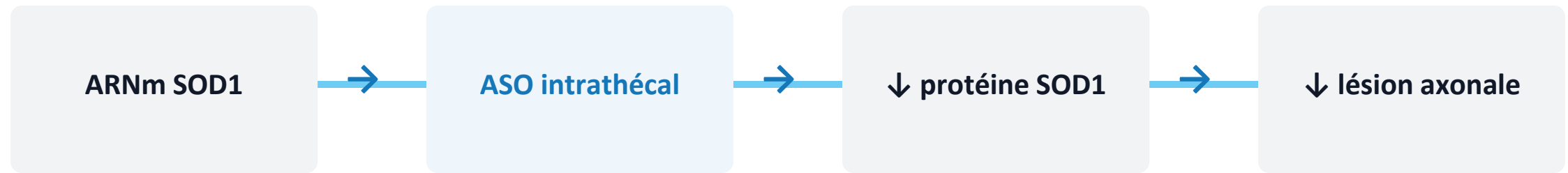
Un variant pathogène ne suffit pas : mécanisme, ségrégation et concordance clinique déterminent son interprétation.

Le génotype prédit déjà une partie de la biologie



Une classification devient utile lorsqu'elle conduit à une décision.

Tofersen transforme la SLA-SOD1 en maladie ciblable

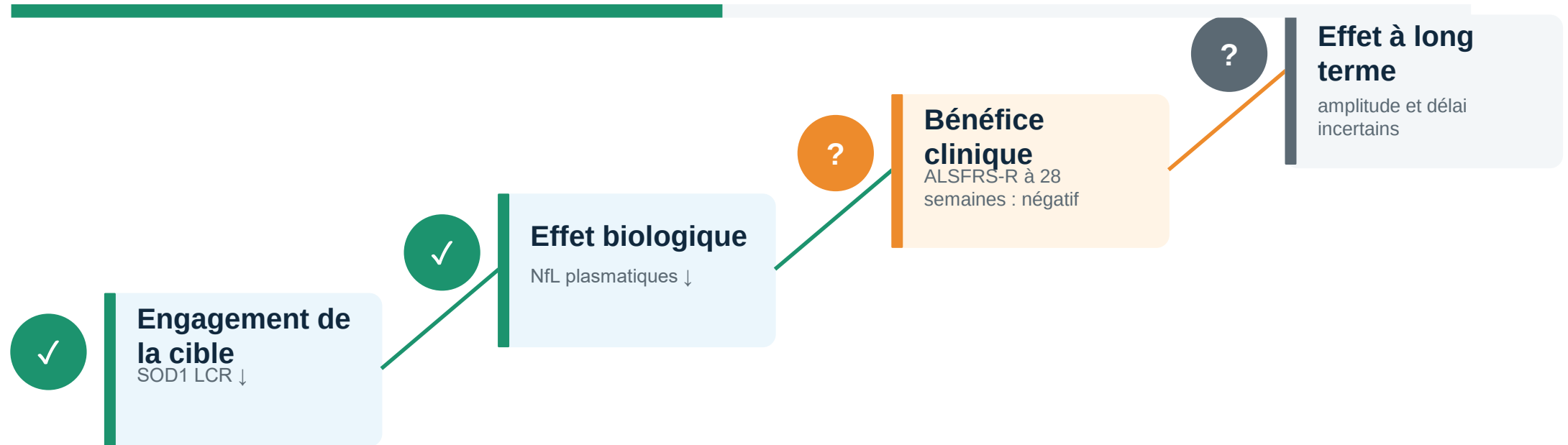


- 100 mg intrathécal : J1, J15, J29 puis toutes les 4 semaines
- Traitement non allèle-spécifique
- Effet biologique différé : ne pas attendre une réponse immédiate

VALOR : signal biologique fort, critère clinique négatif

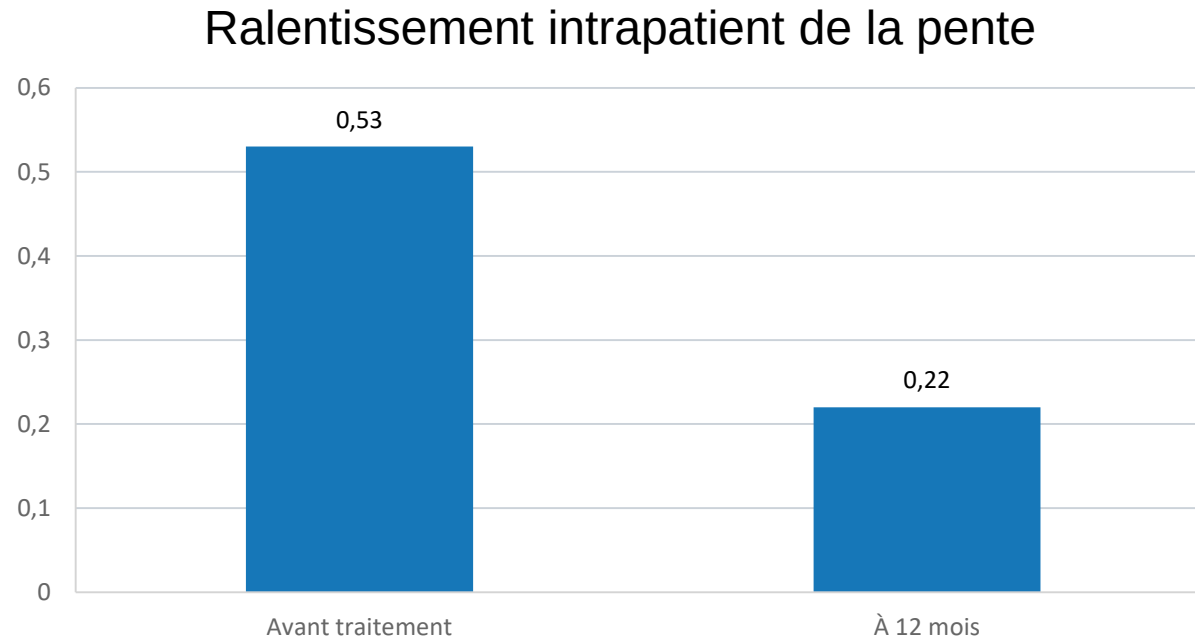
VALOR établit une chaîne biologique solide

La dernière marche clinique reste à consolider



Les données françaises renforcent le signal

Tofersen Treatment in *SOD1*-ALS:
Real-World Evidence from a Retrospective
Multicenter Study in France (FORSLA Study)



N = 46

19 centres FILSLAN

NfL : 89,0 → 29,2 pg/mL

Comparaisons avant/après et cohorte
historique : indication convergente, mais
confusion résiduelle possible.

La vie réelle complète l'essai ; elle ne recrée pas la randomisation.

En France, le remboursement est favorable mais conditionnel

SMR

faible

ASMR

V

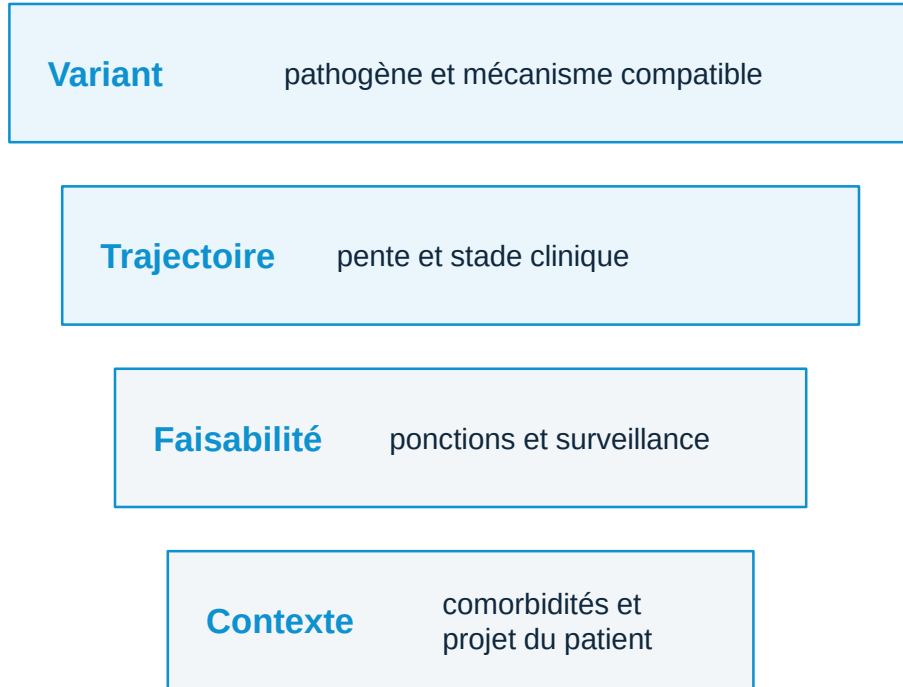
Réévaluation

≤ 1 an

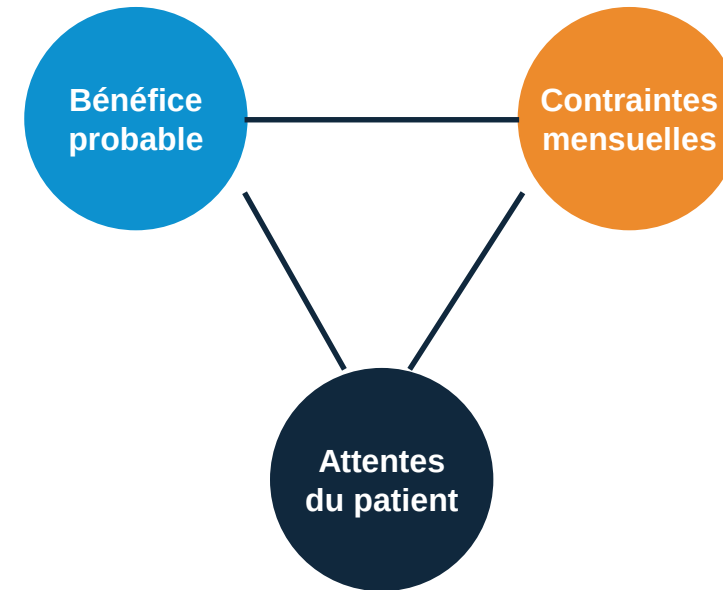
- Prescription et dispensation dans un établissement labellisé FILSLAN
- Maintien du SMR lié à la production rapide de données complémentaires
- Décision partagée : variant, stade, trajectoire et attentes du patient

La sélection ne peut pas se réduire à “variant SOD1 positif”

Sélection clinique



Décision partagée



Aucun critère isolé ne prédit la réponse.

Tofersen : surveiller les complications rares, réversibles



ATTENDU

Céphalées post-ponction
Douleurs dorsales
Pléiocytose / protéines LCR



SURVEILLER

Symptôme inhabituel
persistant ou progressif
Nouvel examen neurologique



ALERTE

Myélite ou radiculite
Œdème papillaire / HTIC
Méningite aseptique

Tolérance courante

Évaluation urgente

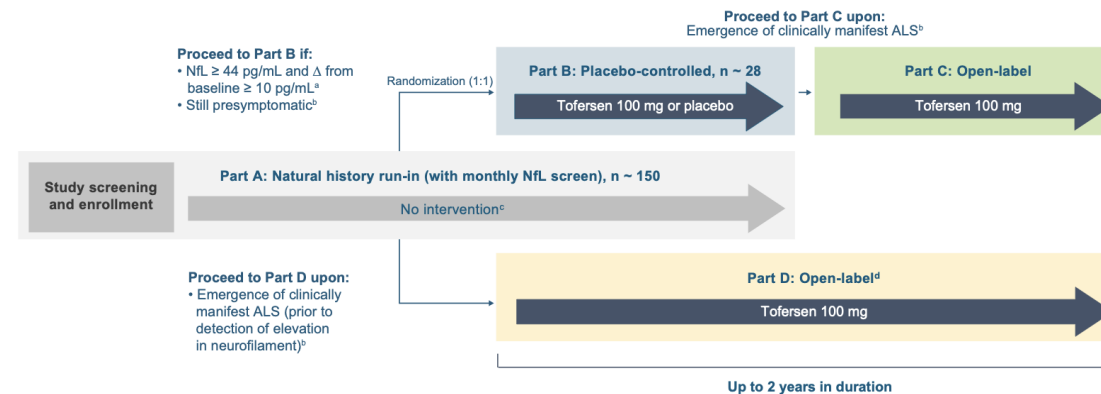
Traiter avant les symptômes : prochaine étape

Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic *SOD1* Variant Carriers: the ATLAS Study

ATLAS

Porteurs présymptomatiques de variants *SOD1* à pénétrance élevée

- Le NfL sert de signal de conversion biologique
- Question centrale : quel seuil, quelle reproductibilité, quel délai ?
- Résultats définitifs attendus ; pas de pratique présymptomatique standard en 2026



Ulefnersen : mécanisme établi, efficacité à démontrer

12

patients

–82,8 %

NfL LCR maximal

2

signaux cliniques remarquables

- Série compassionnelle ouverte, doses et variants hétérogènes
- Réduction de FUS dans le SNC et de la pathologie à l'autopsie
- La majorité des patients continue à décliner
- Traitement plus précoce possiblement déterminant



HHS Public Access

Author manuscript

Lancet. Author manuscript; available in PMC 2026 June 07.

Published in final edited form as:

Lancet. 2025 June 07; 405(10494): 2075–2086. doi:10.1016/S0140-6736(25)00513-6.

Antisense oligonucleotide jacifusen for *FUS*-ALS: an investigator-initiated, multicentre, open-label case series

FUSION : première réponse contrôlée attendue

≥ 10 ans

SLA-FUS confirmée

2:1

ulefnersen / placebo

60 sem.

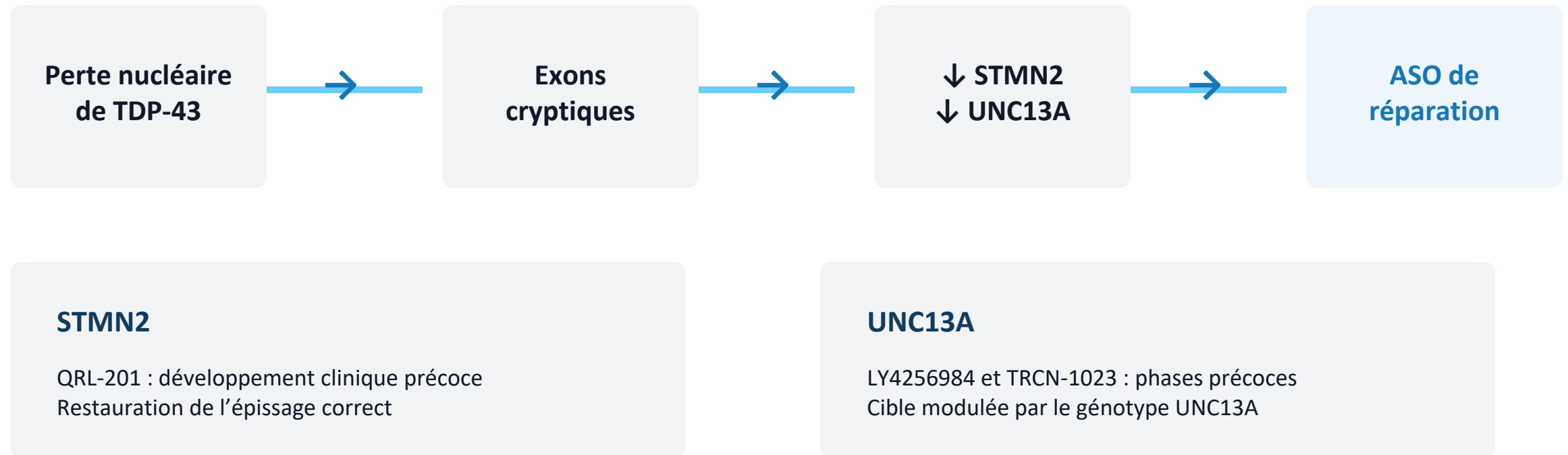
double aveugle

84 sem.

extension ouverte

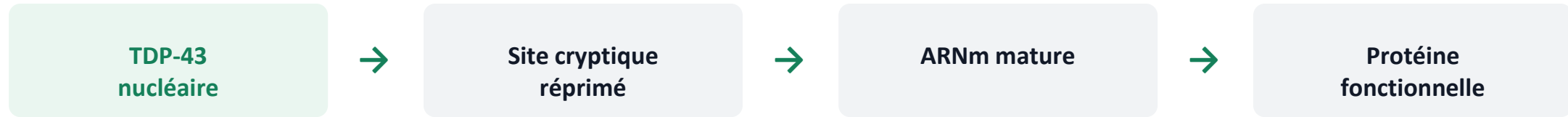
- 93 patients, 25 centres, 16 pays
- Recrutement terminé ; essai actif, non recrutant
- Critère principal combinant fonction, rescue et survie sans ventilation
- Premières données attendues au second semestre 2026

TDP-43 devient ciblable par ses conséquences moléculaires

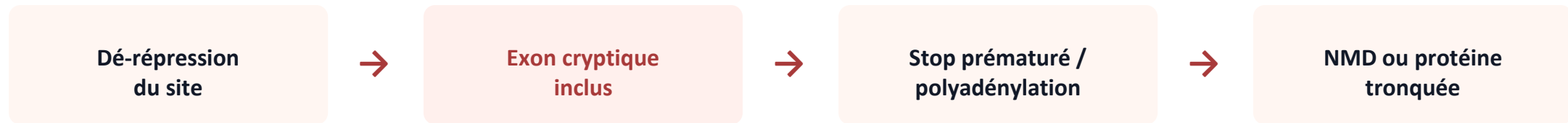


Exons cryptiques : la perte nucléaire de TDP-43 devient actionnable

ÉPISSAGE NORMAL



PERTE NUCLÉAIRE DE TDP-43



STMN2

↓ croissance et réparation axonales

UNC13A

↓ transmission synaptique ; effet majoré par les allèles à risque

PORTÉE

Marqueur de dysfonction TDP-43 et cible de correction d'épissage

Prometteur, mais corriger un exon cryptique ne restaure pas à lui seul toutes les fonctions de TDP-43.

C9orf72 : une cible valide ne garantit pas le succès



La chaîne peut se rompre malgré une cible biologiquement convaincante

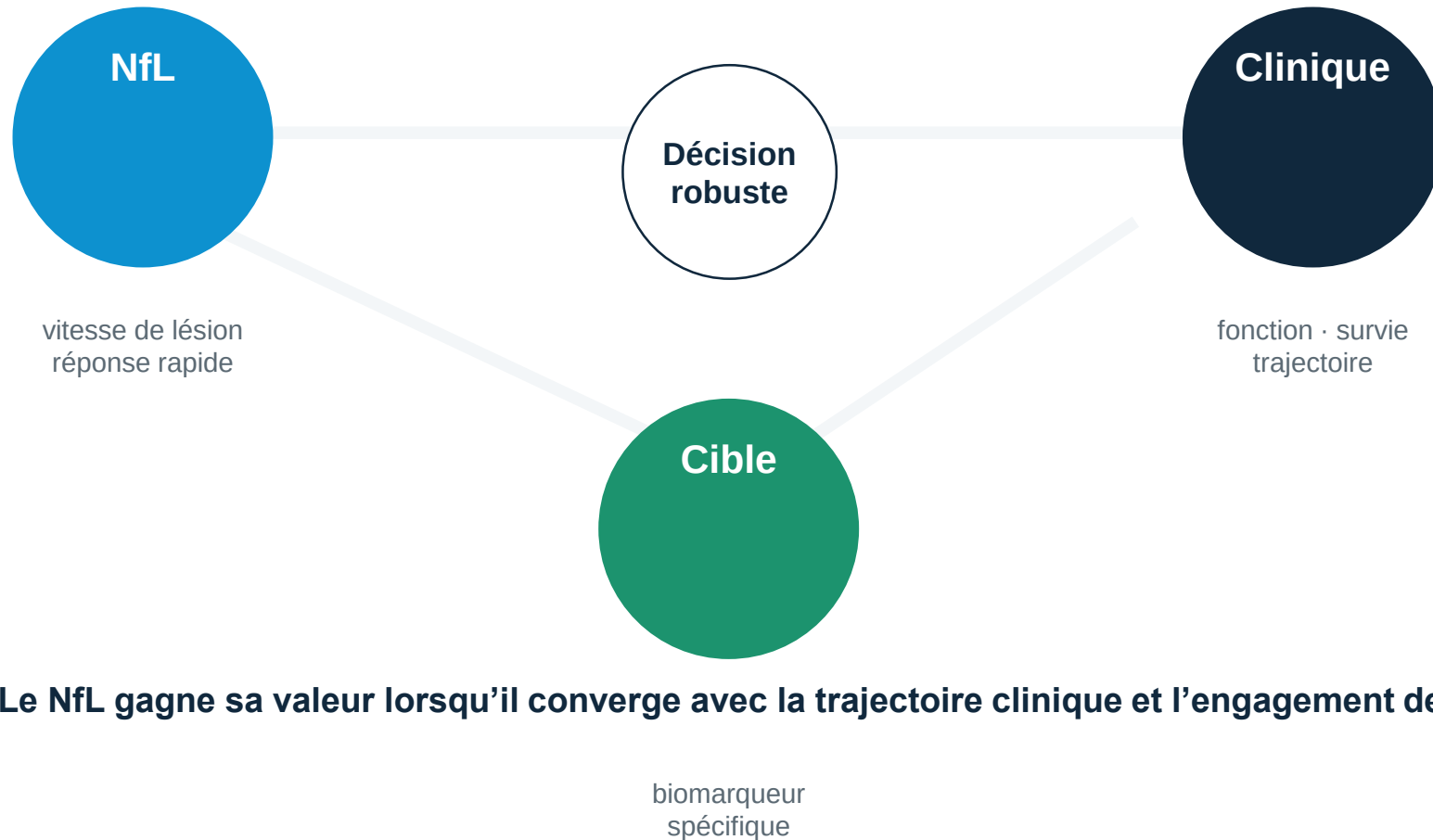
Mécanismes redondants · cible mal choisie · exposition insuffisante · biomarqueur non informatif

Le pipeline se diversifie, la preuve d'efficacité reste rare

Approche	Cible	Étape	Lecture 2026
Pridopidine	Sigma-1	Phase 3 PREVAiLS	Recrutement
LY3873862	SARM1	HEALEY Platform	Démarrage
AP-101	SOD1 mal conformée	Phase 2	Signal exploratoire
CNM-Au8	Bioénergétique	Phase 3 prévue	Données discutées

Le statut “en phase 3” n’est jamais synonyme d’efficacité.

Les NfL sont indispensables — mais ne suffisent pas



Le NfL gagne sa valeur lorsqu'il converge avec la trajectoire clinique et l'engagement de la cible.

Les essais changent de méthode autant que de molécules

Plateformes

Placebo partagé
Infrastructure
commune
Décisions plus rapides

Enrichissement

Génotype
NfL
Pente pré-baseline

Mesures

Survie + fonction
Dynamométrie
Résultats rapportés par
le patient

Vie réelle

Registres
Comparateurs externes
Émulation d'essai

Plus d'efficacité méthodologique, mais la randomisation reste la référence.

Ce que le neurologue peut changer dès demain

1

Proposer
la génétique

2

Adresser tôt
au centre SLA

3

Mesurer
la trajectoire

4

Interpréter
les biomarqueurs

5

Anticiper essai
ou prévention

En 2026, la biologie guide déjà la pratique sans remplacer l'évaluation clinique.