

**Assemblée générale 2021 d'Aramise  
19 et 20 juin 2021**

## **Panorama de presse de la recherche clinique** *Mai 2020-mai 2021*

### **Questions au Pr Wassilios Meissner, responsable du Centre de référence maladie rare de l'AMS à Bordeaux**

Ce document reprend des informations, articles et communiqués de presse, recueillis au fil des jours et depuis un an, sur des recherches en cours, des essais cliniques, des molécules nouvelles etc....

D'autres questions aussi, posées par des membres de l'association Aramise .....

*Nous sommes conscients que son contenu est dense.*

*Il est souvent possible, pour en alléger la lecture, de passer directement des quelques lignes de présentation aux questions, en « sautant » les références aux articles.*

### **Questions des membres d'Aramise**

Ce document n'est pas terminé...

Une version finale comportera, pages 24 et suivantes, les questions que vous aurez posées via le formulaire d'inscription à l'Assemblée générale.

Toutes les questions sont les bienvenues

### **Réponses à ces questions**

Elles seront apportées par le Pr Meissner au cours de l'intervention en visio, suivie d'un échange, qu'il assurera au cours de la 2<sup>ème</sup> ½ journée de l'Assemblée générale d'Aramise, le dimanche 20 juin au matin.

Comme l'accès en direct à cette intervention, son enregistrement vidéo sera réservé aux membres d'Aramise, et accessible ultérieurement, sur le site d'Aramise, via l'espace-adhérents.

*Seuls figurent dans ce panorama les liens vers des articles ou communiqués de presse, le plus souvent en anglais. Le texte intégral et la traduction de ces articles sont disponibles.*

*N'hésitez pas à nous demander ceux qui vous intéressent : [ams.aramise@free.fr](mailto:ams.aramise@free.fr)*

# Sommaire

## 1 – Traitements de fond : essais cliniques en cours, en préparation, annoncés, dans l'AMS....

Pages 3 à 8 :

- Biohaven-Verdiperstat
- ONO-ONO2808
- Alterity Therapeutics-ATH434
- MODAG-anle138b
- Biogen-BIIB101

## 2 – Stratégies anti- $\alpha$ -synucléines : autres molécules à suivre.....

Pages 9 à 14

- AFFiRiS PD01A, PD03A, PD01....
- Exenatide
- Prothena-Prasinezumab
- Yumanity Therapeutics – YT 7739
- AskBio et BrainNeuBio : le GDNF (Glial Cell Derived Neurotrophic Factor),

## 3 - L'hypotension orthostatique dans l'AMS et les symptômes moteurs

Pages 15-16

- Theravance-Amprexetine (TD-9855) versus Droxidopa
- Fluoxetine

## 4 – Autres traitements

Pages 17-19

- Cannabis médical
- Ambroxol
- Et le microbiote... ?

## 5 - Perspectives thérapeutiques à plus long terme

Pages 20-21

- Inhibikase Therapeutics : le rôle-clé de la c-Abl kinase dans la neurodégénérescence AMS
- Convertir des astrocytes en neurones pour remplacer les neurones perdus ?

## 6 - Le 7ième Congrès international de l'AMS et la révision des critères diagnostiques

Pages 22-232

## 7 - Questions posées par des membres de l'association Aramise

Pages 24 .....

# 1 – Traitements de fond de l'AMS :

## essais cliniques en cours, en préparation, annoncés, dans l'AMS....

Le groupe de travail international de révision des critères diagnostiques de l'AMS indiquait le 7 février : « *Plusieurs sociétés pharmaceutiques travaillent actuellement à des thérapies ciblées sur l'AMS. Des études précliniques tardives ou cliniques précoces d'au moins dix composés candidats pour ralentir ou arrêter la progression de l'AMS sont en cours.* ».

Cette perspective est d'autant plus encourageante que nous en voyons les premières concrétisations

### BHV 3241 - Biohaven

L'essai clinique de phase 3 de la molécule [Verdiperstat](#) a concerné depuis 1 an un total de 325 personnes souffrant d'AMS, suivies dans 48 centres de recherche implantés dans 6 pays : Etats-Unis, Allemagne, Autriche, France, Royaume-Uni.

En France, 40 malades ont été sélectionnés pour cet essai en double aveugle contre placebo, ni eux, ni les médecins ne sachant s'ils reçoivent la molécule ou le placebo. Ils sont suivis par les Centres d'investigation clinique des services de neurologie de 5 CHU : les 2 sites du Centre de référence de l'AMS à **Bordeaux** (Pr Wassilios Meissner) et **Toulouse** (Pr Olivier Rascol), les CHU de **Strasbourg** (Pr Christine Tranchant), de **Rennes** (Dr Sophie Drapier) ainsi que la Timone à **Marseille** (Pr Alexandre Eusebio).

Au terme des 48 semaines de l'essai, il a été proposé récemment à tous les participants de prolonger l'expérience par un essai « en ouvert », ce qui signifie que tous ceux qui le souhaitent recevront, pendant 48 semaines, le médicament à l'étude. Mais ils ne sauront pas si c'est la molécule ou le placebo qui leur a été administré au cours de la période « en aveugle ».

#### Questions :

- Cette prolongation de l'étude par un essai « en ouvert » est-elle plutôt bon signe quant à l'intérêt de cette molécule ?
- Qu'advient-il à la fin de cet essai en ouvert pour les participants à l'étude ? Sont-ils assurés de pouvoir poursuivre le traitement ?
- Si le Verdiperstat montrait une certaine efficacité,
  - quel pourrait être le calendrier prévisionnel de mise sur le marché ?
  - y aurait-il une démarche particulière à entreprendre pour obtenir la mise à disposition de tous les malades le plus rapidement possible, ? ([ATU de<sup>1</sup> cohorte](#))

---

<sup>1</sup> Autorisation temporaire d'usage : **Les ATU dites de cohorte** sont sollicitées par le laboratoire et accordées à des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats d'essais thérapeutiques menés en vue d'obtenir une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La demande d'AMM doit avoir été déposée ou l'entreprise intéressée doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé.

## ONO 2808

Le groupe pharmaceutique japonais prépare actuellement, avec son antenne européenne basée à Londres, l'essai clinique de phase 2 d'une molécule nommée ONO 2808. Il s'agirait d'un modulateur de la S1P5, une substance qui joue un rôle important dans le développement et la survie des oligodendrocytes, ces cellules qui assurent la logistique du système nerveux et qui sont aussi touchées, dans l'AMS.

ONO va également terminer au mois d'août un essai de phase 1 mené à Londres auprès de 112 patients par une société spécialisée dans les études cliniques.

Une partie du futur essai clinique devrait se dérouler en France. C'est pour le préparer qu'ONO organise, fin juin, une « table-ronde » en visio avec 6 « binômes » patient-aidant. Il s'agit pour le laboratoire de se recueillir le témoignage de personnes diagnostiquées depuis moins de 5 ans, ayant fait l'expérience d'un essai clinique afin d'organiser au mieux celui qu'ils vont proposer en Europe et particulièrement en France.

### Questions :

Les relations triangulaires « société pharmaceutique-Centre de référence-association de patients Aramise » sont totalement neuves pour nous s'agissant de traitements de fond de l'AMS. Ainsi, Biohaven a réalisé, en octobre, une enquête téléphonique auprès de quelques couples patient-aidant.

- Quel est le rôle de ces « enquêtes qualitatives » ? Font-elles partie de l'étude clinique, et/ou ont-elles pour but de préparer les négociations avec les autorités de santé qui délivrent les autorisations de mise sur le marché ?
- Que sait-on de l'efficacité possible de la molécule ONO2808 ?

## Alterity Therapeutics et ATH434

La stratégie thérapeutique développée par [Alterity Therapeutics](#), (ex Prana Biotech - Melbourne/San Francisco), vise à « *réduire l'accumulation anormale de protéines  $\alpha$ -synucléine et tau dans des modèles animaux de maladie en rétablissant l'équilibre normal du fer dans le cerveau.* ».

Alterity a longtemps communiqué davantage en direction des investisseurs que vers les spécialistes en attente de résultats scientifiques sur ses recherches. La petite société australo-américaine s'est montrée plus ouverte depuis un an, annonçant une « étude d'histoire naturelle » de l'AMS destinée à préparer un essai clinique de phase 2, même si rien n'apparaît encore sur clinicaltrials. Son PDG a annoncé en décembre « *un essai de phase 2 qui concernera pendant 6 mois 60 patients, en Europe et en Amérique* ». Des contacts ont été pris avec des services de neurologie en France.

### Le 21 mai 2020 : Alterity Therapeutics présente des données sur ATH434 à l'American Academy of Neurology

Les résultats de son étude de phase 1 sur des volontaires non-malades « *démontrent que l'ATH434 traverse non seulement la barrière hémato-encéphalique chez l'homme, mais que les doses testées cliniquement ont atteint des concentrations dans le cerveau comparables ou supérieures à celles associées à l'efficacité dans des modèles animaux de la maladie. Des données de sécurité ont été présentées indiquant que l'ATH434 était bien toléré* ».

<https://alteritytherapeutics.com/investor-centre/news/2020/05/21/alterity-therapeutics-presents-data-on-ath434-to-the-american-academy-of-neurology/>

### Le 6 juin 2020 : Alterity en accord avec la FDA sur la méthode de développement d'un traitement de l'atrophie multisystématisée

La société présente les conclusions de ses échanges avec la Food and Drug Administration pour la préparation d'un essai de phase 2 d'ATH434 qui serait précédée par « une étude d'histoire naturelle (bioMUSE) qu'Alterity a planifiée avec des experts cliniques et en neuroimagerie du Vanderbilt University Medical Centre (...) visant à optimiser la conception des essais cliniques et guider la sélection de biomarqueurs pour évaluer la validité du ciblage des candidats-médicaments. ».

<https://www.thesentiment.com.au/alterity-confirms-fda-development-pathway-for-multiple-system-atrophy-treatment/>  
<https://www.biospectrumasia.com/news/47/16202/alterity-meets-us-fda-for-ath434-pathway-to-treat-multiple-system-atrophy.html>

#### **Le 4 août 2020 : De nouvelles données indépendantes confirment et étendent les résultats de laboratoire et élargissent le profil d'innocuité de l'ATH434**

Alterity évoque les résultats d'une étude menée sur le modèle animal de l'AMS par le Dr Nadia Stefanova, professeur de recherche translationnelle sur la neurodégénérescence à l'**Université de médecine d'Innsbruck**.

« *Les nouvelles données (...) confirment et étendent de manière indépendante les résultats précédents démontrant que l'ATH434 réduit la pathologie de l' $\alpha$ -synucléine, préserve les neurones et améliore les performances motrices.* »

indique le communiqué qui cite aussi le Pr Gregor K. Wenning, président de la division de neurobiologie de l'Université de médecine d'Innsbruck et cofondateur du groupe d'étude européen AMS : « *J'ai hâte de voir l'évolution des performances d'ATH434 dans les études sur les patients.* »

<https://alteritytherapeutics.com/investor-centre/news/2020/08/04/new-data-independently-confirms-and-extends-laboratory-findings-and-expands-safety-profile-of-ath434/>

#### **Le 27 octobre 2020 : Alterity commence à recruter des patients atteints d'atrophie multi-systématisée dans l'étude bioMUSE.**

BioMUSE est une étude d'histoire naturelle qui vise à suivre pendant un an l'évolution de la maladie chez des patients atteints d'AMS. Ils subiront un examen neurologique détaillé et des échelles d'évaluation clinique des symptômes moteurs, autonomes et des activités de la vie quotidienne, ainsi qu'une neuroimagerie spécialisée et une évaluation des biomarqueurs protéiques dans divers échantillons biologiques.

Les données de bioMUSE seront utilisées pour préparer la sélection des patients dans le prochain essai clinique de phase 2 d'Alterity sur ATH434 pour le traitement de l'AMS.

<https://alteritytherapeutics.com/investor-centre/news/2020/10/27/alterity-commences-enrolling-multiple-system-atrophy-patients-in-biomuse-study/>

#### **Le 9 décembre 2020 : interview sur Finance News Network de Geoffrey Kempler, PDG d'Alterity**

Il évoque l'organisation avec des patients AMS de « *l'essai de phase 2 qui suivra l'étude bioMUSE. Il s'agit d'un essai randomisé (de deux dosages), en double aveugle, contrôlé par placebo. (...) Actuellement, nous prévoyons 60 patients pendant six mois, en Europe et en Amérique.* », et des perspectives financières attractives :

« *Jusqu'à 725 millions de dollars. Je soulignerai que c'est en dollars américains, et ce n'est qu'en Amérique, et ce n'est que pour l'atrophie multi-systématisée. Il est clair que nous le commercialiserons dans le monde entier, et en raison de la façon dont le médicament fonctionne, s'il traite l'atrophie multi-systématisée et qu'il est approuvé pour cela, il est très probable que les médecins envisageront son utilité dans d'autres troubles parkinsoniens, y compris la maladie de Parkinson elle-même* »

[https://www.finnewsnetwork.com.au/archives/finance\\_news\\_network297476.html](https://www.finnewsnetwork.com.au/archives/finance_news_network297476.html)

[https://www.finnewsnetwork.com.au/archives/finance\\_news\\_network297477.html](https://www.finnewsnetwork.com.au/archives/finance_news_network297477.html)

#### **Le 2 février 2021 : Alterity Therapeutics annonce un financement de la Michael J.Fox Foundation pour l'optimisation de la dose d'ATH434 en vue d'essais cliniques dans la maladie de Parkinson.**

Le financement de 495 000 \$ US est destiné à l'évaluation du profil pharmacologique d'ATH434 dans un modèle primate afin de déterminer la dose optimale d'ATH434 dans les futurs essais cliniques sur la maladie de Parkinson. <https://www.prnewswire.com/news-releases/alterity-therapeutics-announces-funding-from-michael-j-fox-foundation-for-ath434-dose-optimization-for-parkinsons-disease-clinical-trials-301224955.html>

### **Le 21 avril 2021 : L'équipe de Nadia Stefanova au laboratoire de neurobiologie d'Innsbruck (Pr Gregor K.Wenning) teste ATH434**

L'étude préclinique montre l'action bénéfique de fond de l'ATH434 dans la synucléinopathie oligodendrogliale sur le phénotype moteur et la pathologie neurodégénérative dans le modèle de souris AMS. Associés au profil pharmacocinétique humain positif (Stamler, 2019), ces résultats soutiennent le développement de l'ATH434 dans l'AMS.

### **Questions :**

- Vous aviez indiqué l'an dernier que « *cette molécule qui cible particulièrement le métabolisme du fer, lequel joue un rôle majeur dans la synthèse de la dopamine* », pouvait être une approche à suivre, mais que le laboratoire ne communiquait pas ses données précliniques. En savez-vous un peu plus aujourd'hui ?
- Y a-t-il bien un essai clinique de phase 2 prévu dans l'AMS, y compris en France ? (cf article du Pr G. Wenning sur le site de la MSA Coalition le 4 mai 2021) ?
- Alterity Therapeutics annonce un financement de la Michael J.Fox Foundation pour l'optimisation de la dose d'ATH434 en vue d'essais cliniques dans la maladie de Parkinson. Les essais dans l'AMS vont donc précéder ceux qui se préparent dans la maladie de Parkinson ?

## **MODAG : un essai clinique dans l'AMS d'Anle138b ?**

Anle138b est l'une des 4 molécules anti-alphasynucléine élaborées au sein du consortium SYMPATH, une collaboration de huit partenaires financée, entre 2014 et 2017, à hauteur de 6 millions d'euros dans le cadre d'un programme européen. Elle a aussi fait l'objet de l'étude pré-clinique ARTEMIS, menée à Bordeaux en 2018 et 2019 sous la direction du Pr Meissner. Financée par notre association, cette étude visait à évaluer les effets d'un traitement associant anle138b et belnacasan, une autre des 4 molécules en jeu dans le consortium. Elle avait conclu à l'efficacité de chacune des molécules utilisée isolément, sans bénéfice d'une combinaison des deux.

La petite société **MODAG a lancé, en décembre 2019, un essai clinique de phase 1** visant à vérifier, sur des personnes non-malades, l'inocuité de sa molécule d'immunothérapie active anle138b, puis, en décembre dernier, une petite étude auprès de 24 personnes souffrant de la maladie de Parkinson qui se termine en ce moment. Il est en cours en Grande-Bretagne.

### **Le 5 août 2020 : MODAG annonce un essai clinique dans l'AMS fin 2021:**

Le communiqué de presse indique :

- que l'essai clinique de phase 1, sur des volontaires sains, est une réussite : la molécule est bien tolérée et elle se comporte dans l'organisme humain comme prévu dans les modèles animaux,
- qu'après une première aide de 1,26 million de dollars de la Fondation Michael J.Fox en 2015, MODAG va recevoir une dotation complémentaire de 1,4 million de dollars qui va lui permettre d'organiser un essai clinique chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson,

- « À la suite de la première étude chez les patients, MODAG prévoit de mener des essais cliniques sur la durée sur l'efficacité de l'anle138b chez les patients atteints d'AMS et de la maladie de Parkinson. Ces études devraient commencer à la fin de 2021. »

<https://www.businesswire.com/news/home/20200805005393/en/MODAG-Successfully-Completes-Phase-1-Study-Lead>

**Le 24 septembre 2020** : (voir plus loin, page 9), **Résultats d'une étude comparative sur des souris AMS d'une administration d'anle138b, ou de PD03 AFFITOPE, ou des deux immunothérapies associées.**

**Le 23 décembre 2020**, MODAG :

- annonce le début de cette courte [étude de phase 1b](#), menée en Grande-Bretagne sur 24 personnes souffrant de la maladie de Parkinson, qui se termine en juin 2021. Etude financée par la subvention complémentaire évoquée plus haut,

- rappelle en fin de communiqué : « *Anle138b démontre son potentiel de devenir une option de traitement pour arrêter la progression de la maladie dans la maladie de Parkinson et l'AMS.* »

<https://www.biospace.com/article/releases/modag-initiates-first-in-patient-phase-1b-trial-for-anle138b-in-parkinson-s-disease/>

### Questions :

MODAG, start-up dotée de moyens financiers limités, étant fortement aidée par la Fondation Michael J.Fox, on pouvait penser qu'elle orienterait vers la seule maladie de Parkinson ses essais cliniques. Or, elle annonçait en août 2020 « *des essais cliniques sur la durée sur l'efficacité de l'anle138b chez les patients atteints d'AMS et de la maladie de Parkinson qui devraient commencer à la fin de 2021.* »

- Le Pr G. Wenning confirme cette perspective quand il évoque dans son article du 4 mai 2021 sur le site de la MSA Coalition un essai clinique de phase 2 : « *De nouveaux essais de phase 2 pour **ATH434** et **Anle138b** sont en cours de planification. Rien ne peut être annoncé tant que les sociétés pharmaceutiques n'ont pas rendu ces détails publics.* » Rien n'apparaît sur le site de Clinicaltrials. La France sera-t-elle concernée par cet essai clinique et dans quel délai celui-ci peut-il avoir lieu ?

## BIIB 101 de Biogen : l'essai clinique toujours annoncé mais pas encore engagé en France ?

L'essai clinique de phase 1 du BIIB101 concernant spécifiquement l'AMS est toujours affiché sur le site ClinicalTrials <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04165486#contacts>, avec une mise à jour en avril 2021 de la liste des sites investigateurs (Marseille n'apparaît plus, restent Toulouse, Lille, Paris- la Pitié-Salpêtrière).

Cet essai qui concerne 34 patients AMS, organisé dans 5 pays européens, ne comporte aucun site investigateur aux USA alors qu'il est porté par BIOGEN, un groupe pharmaceutique américain.

Dans l'impossibilité d'obtenir la moindre information sur cet essai, on peut supposer que BIIB 101 consisterait en une expérimentation de thérapie génique visant à modifier à sa source la production de la protéine alphasynucléine. Il s'agirait de l'administration toutes les 4 semaines, par voie intrathécale dans le liquide céphalo-rachidien (ponction lombaire), d'un oligonucléotide anti-sens. ([voir page "essais clinique" sur le site d'Aramise](#))

Cette étude aurait dû commencer en juillet 2020 pour s'achever en juillet 2022.

### Questions :

Vous avez confirmé l'an dernier la réalité de cet essai. Vous nous avez fait part de vos interrogations sur une approche thérapeutique visant une supposée surexpression de l'alphasynucléine. « *Que ce soit dans la maladie de Parkinson ou dans l'AMS* », aviez-vous souligné, « *il n'y a pas vraiment surexpression de la forme physiologique de l'alphasynucléine. (Le problème) est plutôt que cette forme physiologique va former des agrégats.* ».

- **cet essai clinique va-t-il commencer ?**
- **en savez-vous un peu plus sur son contenu ?**

## 2 – Stratégies anti- $\alpha$ -synucléine : autres molécules à suivre.....

L'atrophie multi-systématisée et la maladie de Parkinson ont en commun le dysfonctionnement d'une protéine, l'alpha-synucléine, qui se replie mal et forme au sein du système nerveux, des agrégats qui détruisent les cellules.

Avec des différences quant aux zones touchées dans le cerveau. Des différences aussi quant au type de cellules concernées puisque dans l'AMS l'alphasynucléine abîme non seulement les neurones mais aussi les oligodendrocytes

Pour des raisons scientifiques et /ou économiques, les laboratoires qui ciblent l'ennemi commun peuvent choisir de viser d'abord l'AMS, ou d'abord le Parkinson (les investisseurs s'intéressent davantage à une pathologie très répandue). Mais les passerelles sont réelles dans la recherche de traitements de fond de ces deux synucléinopathies.

### AFFiRiS : PD01A, PD03A, PD01, PD04... toujours orienté Parkinson ?

Développée par la société autrichienne AFFIRIS, la molécule Affitope, fait partie des 4 qui ont été développées dans le projet européen du consortium SYMPATH.

Les résultats assez prometteurs d'une étude pilote de phase 1 chez des patients AMS précoces traités par les molécules d'immunothérapie active AFFITOPE® PD01A ou PD03A avaient été présentés, en 2018, au 6ème Congrès international de l'AMS à New York, par le Pr Meissner.

Fin janvier 2020, AFFiRiS a annoncé « *un essai clinique de phase 2 avec AFFITOPE PD01, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce* », essai dont le démarrage, aux USA et en Europe, était annoncé pour le 2ième semestre 2020. <https://finance.yahoo.com/news/affiris-announces-fda-response-pre-093000849.html>

#### **Le 18 juin 2020 : The Lancet Neurology publie les résultats positifs de l'essai de phase 1 d'AFFiRiS avec PD01A chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.**

24 patients atteints de la maladie de Parkinson ont été randomisés pour recevoir quatre immunisations avec 15  $\mu$ g ou 75  $\mu$ g PD01A et ont été suivis pendant au moins 3,5 ans. L'immunisation active avec PD01A a entraîné une réponse anticorps et un effet mémoire importants spécifiques à l'aSyn, associés à une réduction substantielle de la protéine oligomérique CSF aSyn. Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour évaluer l'efficacité clinique, des signaux cliniques d'efficacité ont été observés.

L'essai de phase 1 a été soutenu par la Fondation Michael J. Fox pour la recherche sur la maladie de Parkinson.

« *Un essai de phase 2 sur des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce est en préparation et devrait débuter au second semestre 2020, en fonction de la situation émergente du COVID-19* ».

<https://affiris.com/investors/>

#### **Le 3 septembre 2020 : Essai randomisé de phase 1 sur les immunothérapies actives spécifiques à l' $\alpha$ -synucléine PD01A et PD03A dans l'atrophie multi-systématisée.**

Publication, par le journal de la MDS, société internationale des mouvements anormaux, des résultats de l'étude menée entre décembre 2014 et avril 2017 sous la responsabilité du Pr Meissner. Pendant 52 semaines, 30 patients

ont reçu, à 5 reprises, une injection sous-cutanée ou d'un placebo, ou de PD01A ou de PD03A, « *des candidats-vaccins contenant des peptides courts en tant que fragments antigéniques conçus pour induire une réponse anticorps soutenue, ciblant spécifiquement les assemblages pathogènes d' $\alpha$ -synucléine.* »

Les taux d'anticorps contre l' $\alpha$ -synucléine ont augmenté de façon significative chez les patients ayant reçu le peptide PD01A, et beaucoup moins dans le groupe PD03A par rapport au groupe placebo.

Cette étude a permis d'obtenir des premières informations sur le profil d'innocuité du PD01A / PD03A et des mesures d'efficacité potentielles chez les patients atteints d'AMS, ce qui aidera à concevoir de futures études cliniques. Les résultats de cet essai en termes de sécurité, de tolérabilité et de réaction immunitaire justifient une étude plus approfondie de l'immunothérapie active spécifique chez les patients atteints d'AMS.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.28218>

**Le 24 septembre 2020 : Résultats d'une étude comparative sur des souris AMS d'une administration d'anle138b, ou de PD03 AFFITOPE, ou des deux immunothérapies associées.** Etude menée à Innsbruck, par l'équipe des Pr Gregor K. Wenning et Nadia Stefanova.

Les souris PLP- $\alpha$ -syn recevant la monothérapie PD03 ou Anle138b ont montré une amélioration des déficits de marche et la préservation des neurones dopaminergiques nigraux associés à la réduction des niveaux d'oligomère  $\alpha$ -synucléine et à une diminution de l'activation microgliale. La thérapie combinant Anle138b et PD03 a entraîné une liaison plus faible des IgG dans le cerveau par rapport à l'immunothérapie unique avec PD03.

**Conclusions :** PD03 et Anle138b peuvent cibler sélectivement l' $\alpha$ -synucléine oligomérique, entraînant une atténuation de la neurodégénérescence chez les souris PLP- $\alpha$ -syn. Les deux approches sont des thérapies potentielles qui devraient être développées plus avant pour la modification de la maladie dans les  $\alpha$ -synucléinopathies. (voir aussi Page 6 : MODAG)

<https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-020-00217-y>

## Questions

- L'étude de phase 2 dans la maladie de Parkinson annoncée par Affiris (18/06/20) n'a pas commencé, semble-t-il. Est-elle reportée, annulée ?

- PD01A, PD03A, PD01 .....pas facile de s'y retrouver.

Sauf erreur de compréhension de vos propos, vous aviez indiqué en mai 2020 que, « *chez des patients AMS, une immunisation avec PD03A n'a quasiment pas induit de réponse immunitaire. PD03A n'a pas induit de production d'anticorps contre cette protéine alphasynucléine chez les patients AMS, contrairement à la maladie de PK. La molécule qui a été efficace et qui a induit la production d'anticorps chez les patients AMS c'est le PD01* ».

- L'étude de l'équipe autrichienne est-elle décalée en raison des délais de publication ? Qu'apporte-t-elle dans ses conclusions concernant PD03 d'Affiris ?

## L'antidiabétique Exenatide testé à Londres contre l'AMS

**16 juin 2020 : « Exenatide une fois par semaine comme traitement de l'atrophie multisystématisée », c'est le nom de de l'étude clinique de phase 2 annoncée sur Clinical Trials.**

Repositionner, dans le traitement de l'AMS, l'exénatide, un médicament contre le diabète de type 2, c'est l'objectif de l'étude de phase 2 lancée par l'Institut de neurologie de l'University College of London en septembre 2020 et qui se poursuivra jusqu'en avril 2022. Cinquante patients atteints d'atrophie mult-systématisée à un stade précoce seront recrutés et randomisés pour recevoir des injections sous-cutanées d'Exenatide une fois par semaine, ou un placebo, en plus de leurs médicaments habituels, pendant 48 semaines.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431713>

### Question :

Vous aviez indiqué l'an dernier, alors que l'annonce de cet essai le 16 juin 2020 n'avait pas encore été faite, que vous aviez dirigé à Bordeaux en 2012 des travaux sur cette molécule habituellement utilisée contre le diabète, que votre équipe avait montré qu'il existe une résistance à l'insuline chez la souris et les patients AMS et qu'une étude pré-clinique de 12 semaines de l'exenatide chez la souris AMS montrait des résultats encourageants. Par ailleurs, une étude de phase 2 a été menée dans la maladie de Parkinson en 2017.

- **Que peut-on attendre de cette molécule dans l'AMS ? effets bénéfiques et effets indésirables ?**
- **Le repositionnement d'un médicament existant permettrait-il, si une certaine efficacité était démontrée, une mise à disposition rapide dans l'AMS ?**

## Prothena, Prasinezumab et l'étude Pasadena/Padova : pour l'AMS aussi ?

Le laboratoire Prothena (Irlande-USA) développe une immunothérapie passive, le Prasinezumab, « anticorps monoclonal humanisé » en cours d'essai clinique pour le traitement potentiel de la maladie de Parkinson « **et d'autres synucléinopathies associées** ». Le Prasinezumab cible l'alpha-synucléine ; il est conçu pour bloquer la transmission de cellule à cellule des formes pathogènes agrégées d'alpha-synucléine.

### 3 septembre 2020 : le laboratoire Prothena (Irlande-USA, associé à Roche) annonce une présentation des premiers résultats de son étude de phase 2 Pasadena.

<https://www.globenewswire.com/news-release/2020/09/03/2088777/0/en/Prothena-Announces-Updated-Timing-of-Presentation-for-Phase-2-PASADENA-Study-Results-at-International-Congress-of-Parkinson-s-Disease-and-Movement-Disorders.html>

### 11 septembre 2020 : Le Prasinezumab ralentit de façon mesurable la progression de la maladie de Parkinson dans l'étude de phase 2

PASADENA, étude clinique de phase 2 auprès de 316 patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce. La partie 1 est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, sur 52 semaines. La partie 2 de l'étude, en cours, est une phase d'extension en aveugle de 52 semaines au cours de laquelle tous les participants sont sous traitement actif.

L'étude n'a pas atteint l'objectif principal mesurable via les échelles cliniques spécifiques, mais des signaux d'efficacité montrant une réduction de la progression de la maladie et du déclin de la fonction motrice de 35% ont été observés chez les personnes ayant reçu la molécule, par rapport à celles qui avaient reçu le placebo.

<https://forextv.com/top-news/prasinezumab-slows-progression-on-measures-of-parkinsons-disease-in-phase-2-study/>

### 4 avril 2021 : Pasadena - Pour l'immunothérapie de l'α-synucléine, la solution se fera-t-elle attendre ?

Le site américain d'information scientifique ALZFORUM analyse les résultats de l'étude Pasadena et échange avec un responsable du laboratoire Roche qui annonce une nouvelle étude de phase 2 de 18 mois (PADOVA) chez 575 patients parkinsoniens à un stade plus avancé de la maladie.

« *Le fait que le résultat principal n'ait pas été atteint peut signifier différentes choses : soit que la pathologie de l'α-synucléine n'est pas si centrale dans la pathogenèse, ce qu'il serait important de savoir de toute façon, ou que l'essai n'a pas ciblé l'espèce α-synucléine toxique, et que d'autres anticorps peuvent être nécessaires.* » commente l'un des scientifiques contributeurs d'ALZFORUM.

« *Et les autres anticorps ?* » interroge l'article « *En février, **Biogen** a annoncé l'arrêt du développement du Cinpanemab (BIIB054) qui ciblait l'extrémité N-terminale de l'α-synucléine. Certaines données précliniques*

suggèrent que les anticorps ciblant l'extrémité C-terminale, comme le fait le Prasinezumab, pourraient s'avérer plus efficaces. Cela pourrait bientôt être testé, car d'autres anticorps ciblant le C-terminal sont en cours d'élaboration. Le MEDI1341 d'**AstraZeneca** est en phase 1 et le LuAF82422 de **Lundbeck** en phase 1b. **UCB** vient de commencer la phase 1 avec son anticorps  $\alpha$ -synucléine UCB7853 »

<https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/synuclein-immunotherapy-going-later-key#enlarge>

### 11 mai 2021 : Prothena Corp. obtient 60 millions de dollars de Roche après le traitement du premier patient dans l'étude de phase 2b du Prasinezumab dans la maladie de Parkinson au stade précoce

Après un 1<sup>er</sup> versement de 75 millions de dollars, Prothena reçoit une dotation complémentaire sur un engagement total potentiel de 600 millions. Elle fait suite à l'administration du candidat-médicament au 1<sup>er</sup> des 575 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce qui vont participer à l'**étude PADOVA de phase 2b du Prasinezumab**, une molécule conçue pour bloquer la transmission de cellule à cellule des formes agrégées et pathogènes d'alpha-synucléine.

<https://www.streetinsider.com/Corporate+News/Prothena+Corp.+%28PRTA%29+Secures+%2460M+Milestone+from+Roche+for+First+Patient+Dosing+in+Phase+2b+Study+of+Prasinezumab+in+Early+Parkinson%E2%80%99s+Disease/18396822.html>

**Questions :** Les articles évoquant cette thérapie sont cités ici car ils évoquent un « traitement potentiel de la maladie de Parkinson **et d'autres synucléinopathies associées** ».

- Le Prasinezumab ciblant l'alpha-synucléine, l'AMS peut-elle être concernée ?
- 4 laboratoires, en plus de Prothena, sont cités pour des développements en cours d'anticorps anti- $\alpha$ -synucléine, même question : un espoir possible dans l'AMS ?
- Immunothérapie passive versus immunothérapie active d'Affiris et de MODAG ? Quelle relation entre les deux stratégies thérapeutiques, laquelle semblerait la plus intéressante dans l'AMS ?

## Yumanity Therapeutics

YTX-7739, est un traitement expérimental à petites molécules de plomb, conçu pour pénétrer la barrière hémato-encéphalique. Il vise à inhiber l'activité d'une nouvelle cible, la stéaroyl-CoA désaturase (SCD), qui semble jouer un rôle important et jusqu'alors méconnu dans l'agrégation et l'accumulation de protéines alpha-synucléine pathogènes. Le traitement réduirait la formation de corps de Lewy et diminuerait la neurodégénérescence dans les noyaux gris centraux et le mésencéphale. Ce mécanisme devrait être protecteur dans les troubles liés à l' $\alpha$ -synucléine tels que la maladie de Parkinson et stabiliser les symptômes moteurs.

### 24 août 2020 : Yumanity Therapeutics et Proteostasis Therapeutics annoncent un accord de fusion

Les 2 sociétés s'associent pour tirer parti de leur expertise scientifique commune en matière de mauvais repliement des protéines. Son principal programme clinique, YTX-7739, concerne la maladie de Parkinson. Elle développe des traitements de fond pour d'autres troubles neurogénératifs, notamment la maladie à corps de Lewy, l'**atrophie multisystématisée**, la sclérose latérale amyotrophique et la démence frontotemporale.

<https://www.biospace.com/article/releases/yumanity-therapeutics-and-proteostasis-therapeutics-announce-merger-agreement/>

### 12 février 2021 - Yumanity Therapeutics - Fin de l'étude de phase 1 du YTX-7739 inhibiteur de l'enzyme SCD

Yumanity Therapeutics fait le point sur son principal programme clinique sur la maladie de Parkinson, YTX-7739.

« L'alpha-synucléine mal repliée est un facteur de risque important, cependant, plutôt que de cibler directement l'alpha-synucléine, nous avons découvert que l'inhibition de l'enzyme stéaroyl-CoA désaturase (SCD) pouvait

surmonter la toxicité de l'alpha-synucléine » YTX-7739 est un nouvel inhibiteur de la SCD à petite molécule, qui peut être administré par voie orale et s'est avéré capable de pénétrer dans le cerveau dans les modèles précliniques

<https://www.streetinsider.com/Globe+Newswire/Yumanity+Therapeutics+Provides+Update+on+Its+Lead+Parkinson+%E2%80%99s+Disease+Clinical+Program%2C+YTX-7739/17943488.html>

## **22 avril 2021 - Le YTX-7739 de Yumanity Therapeutics a atteint l'engagement cible (...) dans une étude de phase 1a à doses croissantes multiples chez des volontaires en bonne santé**

La société communique sur les résultats de son étude clinique de phase 1a, sur des volontaires sains, qui confirment « que YTX-7739 inhibe la SCD et atteint l'engagement cible. Nous attendons avec impatience les résultats de notre étude de phase 1b sur la sécurité et les biomarqueurs en cours pour évaluer l'effet de l'administration chronique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. »

<https://www.yumanity.com/investor-relations/press-releases/>

### **Questions :**

Yumanity, comme nombre de petites sociétés en quête d'investisseurs, produit beaucoup de communiqués, toutefois, rien n'apparaît sur Clinical Trials concernant ses essais.

● YTX-7739, « traitement expérimental exclusif à petites molécules de plomb conçu pour pénétrer la barrière hémato-encéphalique et inhiber l'activité d'une nouvelle cible, la stéaroyl-CoA désaturase (SCD)... » constitue-t-il une stratégie « anti-alphasynucléine » potentiellement intéressante dans l'AMS ?

## **AskBio et BrainNeuBio : le GDNF (Glial Cell Derived Neurotrophic Factor), une thérapie génique pour l'AMS ?**

Deux sociétés pharmaceutiques américaines, la startup Brain Neurotherapy Bio (BrainNeuBio) et Asklepios BioPharmaceutical (AskBio), une société du groupe Bayer, communiquent sur leur fusion et sur le lancement d'un essai clinique, dans l'AMS, de la thérapie génique GDNF.

C'est la première mention du GDNF dans ce panorama de presse sur l'AMS réalisé depuis plus de 3 ans. La protéine GDNF (Glial Cell Derived Neurotrophic Factor) est un facteur de croissance naturel des cellules cérébrales très familier en revanche au monde de la maladie de Parkinson.

L'apport de GDNF limite le dysfonctionnement neuronal et la dégénérescence dans des modèles animaux du Parkinson. Depuis 1996, 5 essais cliniques ont eu lieu sur des patients parkinsoniens, avec des résultats mitigés : amélioration des symptômes et de la qualité de vie, mais effets difficiles à mesurer, effets indésirables importants... Et surtout, le GDNF était difficile à administrer. Ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique, il était introduit dans le putamen, par injections lentes, répétées toutes les 4 semaines, au moyen de 4 cathéters implantés dans le cerveau. Malgré ces contraintes d'administration, les 41 patients parkinsoniens britanniques inclus en 2012 dans l'essai ont souhaité le prolonger au-delà des 40 premières semaines. Au terme des 80 semaines, tous présentaient une amélioration, modérée ou importante, des symptômes moteurs et exprimaient une amélioration de leur qualité de vie.

### **Le 23 décembre 2020 : ClinicalTrials met en ligne une information sur un essai clinique : « GDNF Gene Therapy for Multiple System Atrophy » initié par BrainNeuBio.**

Ce très petit essai de phase 1 contre placebo concernera 9 personnes souffrant d'AMS-P, diagnostiquées depuis moins de 4 ans. Les volontaires recevront une dose unique d'AAV2-GDNF, infusée dans le putamen.

Cette thérapie génique est basée sur l'utilisation du virus adéno-associé ou virus AAV, utilisé comme transporteur de la séquence du gène GDNF qui assurera la production et la libération continues de la protéine GDNF, facteur de croissance (neurotrophique) dérivé des cellules gliales.

Le virus adéno-associé (AAV) peut être utilisé comme système d'administration efficace de matériel génétique thérapeutique dans les tissus vivants. Il ne provoque pas de maladie, ne se réplique donc pas dans le corps comme le font les virus normaux. Le recrutement pour cet essai n'a pas encore commencé.

**Le 28 janvier 2021 : AskBio et BrainNeuBio présentent leur collaboration et les deux essais qu'elles organisent, l'un dans le Parkinson, l'autre dans l'AMS.**

Dans la maladie de Parkinson, l'essai sur 12 malades a commencé en août 2020.

Dans l'AMS, le recrutement et le traitement de 9 malades volontaires devait commencer début 2021.

Il est à noter que la communication traite avec le même niveau d'importance et d'intérêt les deux maladies.

<https://www.globenewswire.com/news-release/2021/01/28/2165970/0/en/AskBio-Adds-CNS-Gene-Therapy-Programs-in-Parkinson-s-Disease-and-Multiple-System-Atrophy.html>

**Le 1<sup>er</sup> février 2020 : AskBio, filiale à 100% - et indépendante - de Bayer absorbe BNB pour développer les thérapies géniques en neurologie**

Le communiqué rappelle : « Une étude de phase 1 randomisée et contrôlée par placebo (NCT04680065) chez des patients atteints de MSA - qui partagent de nombreux symptômes et caractéristiques avec les patients atteints de la maladie de Parkinson - devrait ouvrir prochainement sur des sites également en Californie et en Ohio »

<https://parkinsonsnewstoday.com/2021/02/01/askbio-acquires-brain-neurotherapy-bio-bnb-aav2-gdnf-gene-therapy/>

**Questions :**

- Vous avez indiqué ne pas être « convaincu de l'intérêt pour l'AMS aussi longtemps que l'application du GDNF reste limitée au putamen et ne cible pas également les autres zones touchées par la maladie. ». Même s'il s'agit d'un petit essai, comment expliquer que ces sociétés s'y engagent ?

# 3 - L'hypotension orthostatique dans l'AMS et les symptômes moteurs

Il s'agit ici de traitements qui concernent des symptômes de l'AMS et non pas le fond de la maladie.

## Ampreloxetine (TD-9855) de Theravance versus Droxidopa ?

**5 avril 2021** : L'étude de phase III sur l'Ampréloxétine de Theravance nécessite une amélioration considérable de l'hypotension orthostatique neurogène pour stimuler l'adoption par le marché, mais l'essai est susceptible de réussir

Theravance (Dublin-San Francisco) a engagé des essais cliniques de phase 3 de l'Amprolexétine, traitement potentiel de l'hypotension orthostatique neurogène dont souffrent les patients atteints d'AMS, de la maladie de Parkinson ou de dysautonomie pure (PAF). Cette molécule, TD-9855, cible la noradrénaline, un neuro transmetteur autre que la dopamine, qui contribue à la régulation du tonus des vaisseaux et de l'activité du cœur.

L'essai **SEQUOIA** en cours [NCT03750552](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03750552) inclut, jusqu'en août 2021, 188 participants de par le monde. Sites investigateurs en France : Lille, Toulouse, Nîmes.

Une autre étude, intitulée REDWOOD [NCT03829657](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03829657) doit inclure 258 participants sur 32 semaines, avec un suivi sur 3 ans, jusqu'en août 2022. Site investigateur en France : Nîmes.

Un article du site « [clinicaltrialsarena](https://www.clinicaltrialsarena.com) » souligne la difficulté de mesurer l'efficacité du traitement sur des symptômes comme les vertiges, les étourdissements, les pertes d'équilibre. Il interroge sur son intérêt pour des personnes qui souffrent à la fois d'hypotension orthostatique et d'hypertension, et semble considérer que la Droxidopa serait une réponse plus intéressante.

<https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/theravances-phase-iii-ampreloxetine-study-needs-dramatic-improvement-in-neurogenic-orthostatic-hypotension-to-spur-market-uptake-but-trial-success-likely/>

### Questions :

- Ampréloxétine a-t-elle des chances d'être une réponse nouvelle aux problèmes d'hypotension orthostatique ?
- Où en est-on en France concernant la Droxidopa qui a fait l'objet d'un essai clinique piloté par le Pr Pavy-Le Traon ? Le site de l'association américaine MSA Coalition [a mis en ligne un poster sur Droxidopa](#) présenté par Lundbeck à l'American Autonomic Society Congress en novembre 2020, concernant les problèmes de dosages personnalisés.

## Fluoxetine (PROZAC) : résultats d'un essai mené notamment en France

**1<sup>er</sup> avril 2021** : Fluoxetine pour le traitement symptomatique de l'atrophie multisystématisée l'essai MSA-FLUO.

Publication des résultats d'un essai clinique mené principalement en France sous le pilotage du Pr Rascol, auprès de 81 patients. L'article conclut : le MSA-FLUO n'a pas réussi à démontrer la supériorité de la fluoxétine par rapport au placebo sur le score UMSARS total, alors que les tendances des résultats secondaires/exploratoires moteurs et émotionnels méritent une enquête plus approfondie.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792958/>

### **Questions :**

- Quand cet essai a-t-il été mené ? Ouvre-t-il sur de réelles perspectives d'un repositionnement du Prozac dans l'AMS ?

## 4 – Autres traitements

### Le cannabis médical

#### **8 juin 2020 : Effets du cannabidiol auto-administré chez un patient atteint d'atrophie multisystématisée**

Le Pr G.K Wenning et les 4 autres co-auteurs de cet article appartiennent au département de neurologie de l'Université médicale d'Innsbruck. Ils décrivent l'expérience d'un homme de 56 ans, diagnostiqué AMS-P probable, qui s'auto-administre un complément alimentaire en vente libre contenant 10% de CBD.

*« En prenant cinq gouttes deux fois par jour (soit 30 mg / jour de CBD et  $\leq 0,15$  mg / jour  $\Delta 9$ -THC) pendant plus de 6 semaines, le patient a une amélioration subjective de l'inconfort des jambes, des crampes, de l'agitation et du bien-être général, ainsi qu'une grande amélioration de la qualité du sommeil. Le patient n'a signalé ni effets secondaires ni événements indésirables depuis le début de l'apport en CBD. Il n'y a eu aucun changement dans la médication du patient, et bien que ses symptômes orthostatiques soient restés les mêmes, aucune syncope ne s'est produite pendant cette période. »*

L'article conclut : le CBD semble présenter un intérêt thérapeutique pour de nombreuses maladies en raison de ses effets pharmacologiques multi-cibles suggérés sur le système nerveux central. Des essais cliniques randomisés seraient utiles pour étudier les effets symptomatiques de CBD chez les patients atteints d'AMS.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10286-020-00704-2>

#### **26 mars 2021 : l'ANSM publie la liste des structures engagées en France et pour 2 ans dans l'expérimentation du cannabis médical**

Cette expérimentation porte sur des symptômes, notamment « les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles » et « les spasticités douloureuses de pathologies du système nerveux central ». Elle ne concerne pas des pathologies spécifiques à l'exception de la sclérose en plaque et de certaines épilepsies. Elle est menée dans 215 centres du traitement de la douleur volontaires pour l'expérimentation qui accueilleront 3000 patients, suivis pendant au moins 6 mois.

Dossier complet sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament : liste des centres, critères d'inclusion..

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l'expérimentation-du-cannabis-medical>

#### **Questions :**

- Des patients AMS confrontés à des problèmes de douleurs et/ou de spasticité peuvent-ils être concernés par cette expérimentation ?
- Le Centre de référence de l'AMS s'intéresse-t-il à cette expérimentation ?
- Au-delà des cibles spécifiques de l'expérimentation encadrée par l'ANSM, que pensez-vous de l'expérience d'auto-médication rapportée par le département de neurologie d'Innsbruck et de sa conclusion quant aux « effets pharmacologiques multi-cibles » du CBD ?

## L'Ambroxol pour diminuer les niveaux d'alpha-synucléine ?

### 2 mars 2020 : Ambroxol : du sirop contre la toux à l'agent neuroprotecteur dans la maladie de Parkinson ?

Le professeur Anthony Schapira, responsable du Département des Neurosciences Cliniques et du Mouvement à l'Institut de neurologie de l'University College de Londres, rend compte d'une petite étude menée auprès de 18 patients parkinsoniens, qui ont pris pendant 6 mois des doses élevées d'Ambroxol pour vérifier que ce médicament améliore la fonction lysosomale et réduit également les niveaux d'alpha-synucléine. [Le lysosome a une fonction de « poubelle cellulaire », où les molécules non fonctionnelles sont éliminées par digestion.]

L'auteur conclut : « Les preuves biochimiques confirment l'effet biologique de l'Ambroxol en tant qu'agent susceptible de modifier l'évolution de la maladie. Des études de recherche de dose et contrôlées par placebo permettront de déterminer l'activité neuroprotectrice de ces modifications biochimiques induites par l'Ambroxol. »

#### Question :

- Cette expérience de repositionnement d'un médicament a été réalisée à très petite échelle et chez des malades souffrant de la maladie de Parkinson. Mais s'agissant de renforcer l'activité lysosomale sur l'alpha-synucléine, peut-on considérer que ce médicament pourrait avoir un intérêt dans l'AMS ?

## Où l'on reparle du microbiote.....

### 3 février 2021 : Comment les microbes intestinaux pourraient être à l'origine de troubles cérébraux ?

La revue Nature publie un long article dans lequel Cassandra Willyard retrace 15 ans de recherche scientifique sur les relations complexes entre le microbiome et le cerveau et l'action de certaines bactéries intestinales dans des pathologies comme la maladie de Parkinson.

Parmi les pistes évoquées : les bactéries intestinales peuvent produire des protéines qui ont une structure similaire à celle des protéines  $\alpha$ -synucléine mal repliées. Ces protéines bactériennes pourraient fournir un « modèle » pour le mauvais pliage. Les partisans du lien entre l'intestin et le cerveau affirment aussi que le microbiome pourrait faire plus que déclencher certains cas de maladies neurodégénératives : il pourrait également avoir des effets sur la gravité de ces dernières.

Traduction, dans <https://blogs.mediapart.fr/jean-vincot/blog/180221/comment-les-microbes-intestinaux-pourraient-etre-lorigine-de-troubles-cerebraux>

de l'article <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00260-3>

### 4 février 2021 : Pourquoi les chercheurs se tournent-ils vers les métabolites microbiens intestinaux dans la maladie de Parkinson ?

Le rôle des microbes intestinaux dans les troubles neurodégénératifs, dont la maladie de Parkinson, a suscité une attention croissante ces dernières années, car les symptômes moteurs de la maladie sont souvent accompagnés de caractéristiques non motrices telles que des problèmes gastro-intestinaux, un déclin cognitif et une perte de poids.

Une équipe de chercheurs internationaux a identifié des différences significatives dans le microbiome fécal et le métabol (ensemble des petites molécules qui peuvent être trouvées dans un échantillon biologique) chez 104 patients atteints la maladie de Parkinson et 96 témoins, principalement des conjoints vivant dans la même communauté. « Dans notre étude, nous avons constaté que les patients atteints de MP ont un profil de métabolites intestinaux significativement différent par rapport aux témoins non malades. ».

Le Dr Tan et ses collègues étudient actuellement le rôle potentiel de probiotiques comme moyen de moduler les bactéries intestinales et leurs métabolites dans la maladie de Parkinson.

**Question :**

- Cette piste du microbiote est-elle intéressante pour l'AMS ?
- En France, le Pr Derkinderen à Nantes a beaucoup contribué à populariser cette découverte de « l'axe intestin-cerveau » dans le Parkinson, poursuit-il ses travaux ? <https://www.jnlf.fr/microbiote-et-maladie-de-parkinson>
- Des prescriptions de probiotiques et/ou une diététique spécifique pourraient-elles être bénéfiques aux personnes qui souffrent d'AMS ?

# 5 - Perspectives thérapeutiques à plus long terme

## Inhibikase Therapeutics : le rôle-clé de la c-Abl kinase dans la neurodégénérescence AMS

**3 décembre 2020** : Inhibikase fait progresser le programme de développement pour l'atrophie multi-systématisée en démontrant le rôle-clé de la c-Abl kinase dans la neurodégénérescence AMS

Via la validation de nouveaux modèles animaux d'AMS, le laboratoire américain indique avoir montré que « *c-Abl active et régule l'agrégation d'alpha-synucléine dans le cerveau des patients atteints d'AMS ( ??) et dans le cerveau de modèles animaux de la maladie* ».

A partir de cette découverte, Inhibikase Th entend rechercher des « *inhibiteurs de la c-Abl ciblant la pathologie de l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson et les troubles associés* »

**19 novembre 2020** : Dans son communiqué, le laboratoire fait référence à l'étude publiée en novembre 2020 intitulée « **Modèles viraux d'atrophie multi-systématisée chez les rongeurs et les primates non humains : fidélité à la maladie humaine** ».

Cette étude rend compte de la mise au point, grâce à un vecteur AAV (virus adéno-associé), Olig001, de « *nouveaux modèles animaux de l'AMS qui surexpriment l'aSyn spécifiquement dans les oligodendrocytes striataux* ». Ces modèles, rats et primates non humains, « *qui reproduisent fidèlement bon nombre des caractéristiques de la maladie trouvées dans l'AMS (...) s'avèreraient extrêmement utiles en tant que plate-forme préclinique pour tester de nouvelles thérapies qui sont si désespérément nécessaires pour l'AMS*. »

Parmi les co-auteurs de cet article figurent non seulement des membres de la société Inhibikase mais également le chercheur français, Erwan Bézard, directeur de l'[Institut des maladies neurodégénératives](https://www.institutdesmaladiesneurodegeneratives.fr/) (IMN, unité 5293 Inserm/CNRS) à Bordeaux.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996120304599>

### Questions :

- Le rôle de la c-Abl kinase dans l'AMS est-il une piste intéressante ?
- Les modèles animaux produits via un AAV sont-ils plus intéressants que les précédents ?
- Cette recherche a, semble-t-il, été développée à Bordeaux. L'a-t-elle été en lien avec le Centre de référence de l'AMS ? Le nom d'Erwan Bézard apparaît fréquemment en co-signature d'articles parmi des noms que nous identifions beaucoup mieux.

## Convertir des astrocytes en neurones pour remplacer les neurones perdus ?

**27 juin 2020 : Ce traitement guérit définitivement la maladie de Parkinson chez la souris**

Le site Futura Sciences relaie un article de Nature concernant la recherche pré-clinique réalisée par des chercheurs américains et chinois. Ils ont travaillé sur une seule protéine, nommée PTB, ou PTBP1. En se liant à l'ARN, - l'intermédiaire entre les gènes et les protéines - celle-ci peut moduler l'activité de certains gènes. Et lorsque le gène codant PTB est inactivé ou supprimé, des astrocytes - une des cellules gliales du cerveau - se transforment petit à petit en neurones. En neurones qui produisent de la dopamine. Dès lors, chez la souris, les symptômes de Parkinson disparaissent.

<https://www.futura-sciences.com/sante/breves/maladie-ce-traitement-guerit-definitivement-maladie-parkinson-chez-souris-2802/>

<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2388-4> (résumé)

### **Questions :**

- Y at-il quelque chose à espérer de cette stratégie particulièrement séduisante, dans l'AMS notamment ?

# 6 - Le 7<sup>ème</sup> Congrès international de l'AMS et la révision des critères diagnostiques

## Le Congrès de l'AMS en visio fin février

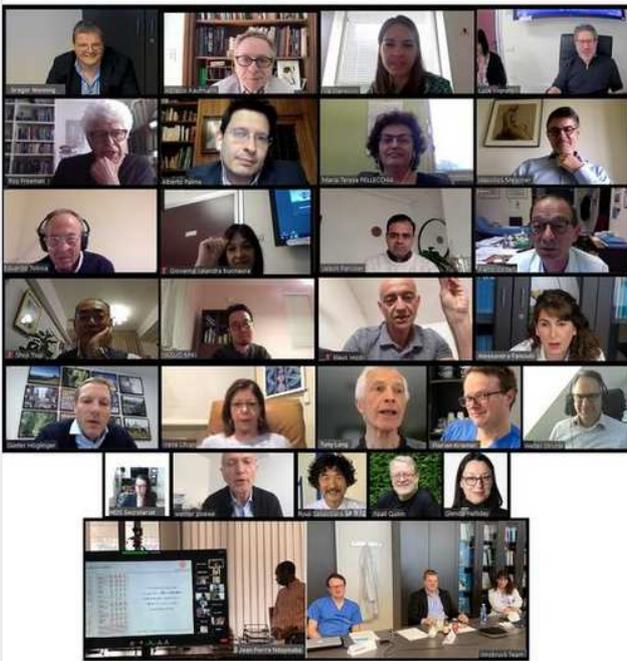
Le 7<sup>ème</sup> Congrès international bisannuel de l'AMS qui devait se dérouler l'an dernier au Japon a eu lieu fin février, en visio-conférence. Le Pr Meissner y est intervenu sur « *L'état actuel des traitements ciblant l'alpha-synucléine pour le traitement de l'AMS* », un thème qui rejoint celui de son intervention à l'AG d'Aramise

### Question :

- Ce Congrès a-t-il été l'occasion de voir émerger de nouvelles pistes de recherche, tant en termes de diagnostic que de stratégies thérapeutiques, et/ou de confirmer des avancées ?

## La révision des critères diagnostiques de l'AMS

Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Taskforce  
Diagnostic Consensus Conference - April 30 to May 1, 2021



Professor Gregor K. Wenning  
15 h · 🌐

Les critères de diagnostic de la Société des troubles du mouvement MSA sont définis lors d'une réunion virtuelle le 30 avril / mai 1. Les nouveaux critères publiés plus tard cette année espérons optimiseront la reconnaissance exacte plus tôt des patients atteints de MSA dans la recherche universitaire et les essais cliniques.

### 7 février 2021 : Les limites de l'échelle d'évaluation unifiée de l'atrophie multi-systématisée comme mesure des résultats pour les essais cliniques et feuille de route pour l'amélioration

Un groupe de 19 scientifiques, parmi lesquels les deux présidents du groupe de travail sur la révision des critères de l'AMS, pointe les lacunes de l'échelle UMSARS, conçue en 2004 pour approcher le diagnostic d'AMS et présente les enjeux d'une révision de ces critères :

« *Plusieurs sociétés pharmaceutiques travaillent actuellement à des thérapies ciblées sur l'AMS. Des études précliniques tardives ou cliniques précoces d'au moins dix composés candidats pour ralentir ou arrêter la progression de l'AMS sont en cours.*

*On s'attend à ce que, en cas de succès, ceux-ci passent à des stades de développement clinique tardifs dans un délai de 3 à 5 ans, la durée nécessaire pour développer et valider un nouveau COA (clinical outcome assessment : échelle d'évaluation clinique).*

*La collaboration entre les réseaux de recherche AMS établis, les sociétés professionnelles, l'industrie pharmaceutique et les groupes de défense des patients peut permettre de relever ce défi. ».*

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10286-021-00782-w>

### 30 avril et 1<sup>er</sup> mai 2021 : la réunion en visio du groupe de travail de révision des critères

<https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees--Other-Groups/MDS-Task-Forces/MSA-Criteria-Revision-Task-Force.htm>

**Questions :**

- Quels sont les enjeux de cette révision ?
- Dans combien de temps ce groupe de travail rendra-t-il ses conclusions ?
- Vous avez évoqué l'an dernier le réseau MODIMSA, groupe de travail international dédié à l'AMS qui inclut tous les acteurs mondiaux, une centaine de spécialistes, qui font avancer la recherche et dont vous êtes actuellement vice-président, (<https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees--Other-Groups/Study-Groups/Multiple-System-Atrophy.htm>) Vous aviez indiqué que vous deviendriez président de ce réseau en septembre 2021. Est-ce que cette désignation se confirme ? Quelle importance y attachez-vous ?



## 7 - Questions posées par des membres de l'association Aramise

Voici les questions posées par les membres d'Aramise aux neurologues du Centre de référence qui vont intervenir au cours de l'Assemblée générale de l'association.

Inquiétudes liées au contexte de pandémie, interrogations quant à l'organisation des essais cliniques, questions jamais posées aux neurologues ... Si les membres de l'association savent que ces sessions en visio ne permettent pas les consultations individuelles, ils pensent aussi que leurs demandes peuvent recouper celles des autres.



### Les futurs essais cliniques s'ouvriront-ils à des personnes plus avancées dans la maladie ?

De Jean-Luc M :

Les essais cliniques en cours ou à venir visent uniquement des sujets en début de maladie. Y a-t-il des recherches qui seraient susceptibles d'inclure des malade diagnostiqués depuis plus longtemps ?

La révision des critères diagnostiques contribuera-t-elle à cette évolution ?