



1^{er} juin 2022

Assemblée générale 2022 d'Aramise 18 et 19 juin 2022

Panorama de presse de la recherche clinique Mai 2021-mai 2022

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....

Des questions aussi, en fin de document, 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.

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^{ème} ½ journée de l'Assemblée générale d'Aramise, le dimanche 19 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.

Vos questions à la fin de ce document

Suite à l'envoi d'une première version de ce document, nous vous avons proposé de nous communiquer les questions que vous souhaiteriez poser au Pr Meissner. Elles figurent en page 20-21 de ce document.

Seuls apparaissent 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 toutefois disponibles.

N'hésitez pas à nous demander ceux qui vous intéressent : ams.aramise@free.fr

Sommaire

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

Pages 3 à 8 :

- Cellules souches mésenchymateuses autologues à la Mayo Clinic
- Lundbeck teste l'anticorps Lu AF82422 dans l'AMS
- Qu'est-il advenu du BHV 3241 de Biohaven ?
- Alterity Therapeutics et ATH434
- L'antidiabétique Exenatide testé à Londres contre l'AMS
- BIIB 101 de Biogen : l'essai clinique a-t-il vraiment eu lieu ?

2 - Stratégies anti- α -synucléine : molécules à suivre et innovations diagnostiques.....

Pages 9 à 13

- MODAG collabore avec TEVA sur l'anle138b
- AFFiRiS : PD01 sauvé grâce à son rachat par AC Immune qui a mis au point un « traceur » d'imagerie sélectif pour l'AMS
- Le Prasinezumab de Prothena a-t-il un avenir dans l'AMS ?
- Inhibikase annonce un prochain essai clinique de phase 2a dans l'AMS de IKT-148009
- Un nouveau modèle animal de l'AMS développé à Bordeaux

3 - L'hypotension orthostatique dans l'AMS

Pages 14-15

- La stimulation électronique de la moelle épinière contre l'hypotension orthostatique
- L'Amprelosetine (TD-9855) de Theravance sera-t-elle utile dans l'AMS ?
- Essai clinique Droxidopa, bientôt les résultats

4 - Autres recherches ou pistes thérapeutiques

Pages 16-18

- L'intérêt des antidépresseurs ISRS [fluoxétine, (PROZAC), paroxétine ...] dans l'AMS est-t-il sous-évalué ?
- Méditation et hypnose : au sein du Pôle neurosciences cliniques du CHU de Bordeaux, le 1^{er} Institut de Médecine Intégrative et Complémentaire
- La MSA Coalition annonce « un projet révolutionnaire pour explorer la génétique de l'AMS »

5 - La re-labellisation des Centres de Référence Maladies Rares

Page 19

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

Pages 20-21

1 - Traitements de fond de l'AMS :

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

Cellules souches contre l'AMS : un essai clinique de phase 2 de « CSM autologues » commence aux USA

Plusieurs articles dressant le panorama des stratégies thérapeutiques dans l'AMS, ont rappelé récemment les perspectives ouvertes par les cellules souches et la nécessité d'études complémentaires. C'est ce dans quoi s'est engagée aux USA la Mayo Clinic de Rochester qui a lancé au mois de janvier 2022 un 2^{ème} essai clinique. Cet essai de phase 2 qui vise la préparation d'un essai de phase 3 plus large concerne 76 patients. Pendant 1 an. Ils recevront en injection intrathécale - dans la moelle épinière - des cellules souches mésenchymateuses autologues, les « CSM autologues ».

Les cellules souches mésenchymateuses sont capables d'agir sur la réparation et la régénération des tissus. Elles sont dites « autologues » car elles seront issues, pour chacun des patients, de ses propres cellules adipeuses prélevées dans son tissu graisseux.

- 16 août 2021 : Traitements de fond de l'atrophie multi-systématisée en cours d'expérimentation.

Le traitement avec des CSM autologues a été tenté chez des patients atteints d'AMS, indiquant certaines tendances positives. Cependant, en raison de certaines insuffisances dans la conception de ces essais cliniques, d'autres études sont nécessaires et actuellement réalisées pour mieux évaluer le potentiel thérapeutique des CSM chez les patients atteints d'AMS.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00702-021-02406-z>

- 6 octobre 2021 : Revue historique de l'atrophie multi-systématisée et évaluation critique des modèles cellulaires et animaux

L'administration intrathécale de cellules souches mésenchymateuses autologues a montré des effets neuroprotecteurs et immunomodulateurs dans des modèles animaux. Des études chez des patients atteints d'AMS ont montré une amélioration des scores cliniques et du profil d'innocuité examiné dans le cadre d'une étude de phase I/II (Lee et al. 2008, 2012 ; Singer et al. 2019). Cependant, une vaste étude randomisée et contrôlée par placebo sera nécessaire avant que cette approche ne soit transposée en clinique.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-021-02419-8>

- 4 janvier 2022 – La Mayo Clinic annonce qu'elle recrute 76 personnes souffrant d'AMS pour un essai clinique de phase 2 et invite les candidats à se faire connaître.

Le Dr Wolfgang Singer, neurologue à la Mayo Clinic - et depuis septembre 2021 président du groupe de travail AMS de la société savante MDS, Movement Disorder Society - pilote cet essai de phase 2.

Le Dr Singer avait également réalisé l'essai de phase 1-2 dont les résultats ont été publiés le 1^{er} juillet 2019 et qui avait concerné 24 patients répartis en plusieurs groupes. Suivis pendant 12 mois, ils avaient reçu, selon les groupes, des dosages différents de CSM autologues ou un placebo. Malgré des effets indésirables aux points d'injection pour les dosages les plus élevés, les conclusions de l'étude ont été globalement positives tant sur les questions de sécurité que sur le bénéfice procuré aux malades : évolution plus lente de la pathologie, durée de vie....

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659003/>

Pour l'essai clinique de phase 2 qui commence, la Mayo Clinic va sélectionner 76 patients. Ils seront répartis en 3 groupes qui, sur 12 mois, recevront ou bien 4, ou bien 2 injections de 25 millions de CSM autologues chacune, ou bien un placebo. Le but de cette étude qui s'achèvera fin 2025 est d'établir une fréquence de traitement optimale et d'obtenir simultanément des données d'efficacité et de sécurité contrôlées par placebo dans la préparation d'un essai multicentrique de phase 3.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05167721>

- **21 avril 2022** : des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) testées sur des rats de laboratoire donnent des résultats encourageants dans la maladie de Parkinson.

Des chercheurs de l'Arizona State University ont testé sur des rats l'injection de cellules souches pluripotentes induites (iPSC). Ces cellules, cultivées à partir de globules rouges après traitement avec des facteurs de reprogrammation spécifiques reviennent à l'état de cellules souches embryonnaires. Elles sont ensuite traitées avec d'autres facteurs qui les amènent à se différencier en cellule mature du type souhaité.

Questions :

Cellules souches pluripotentes induites (iPSC), cellules souches mésenchymateuses autologues, (CSM) sans oublier les cellules souches embryonnaires (ESC) avec lesquelles un essai au moins est en cours au Canada... le sujet est vaste et complexe. Où en sommes-nous ?

- Le traitement par CSM autologues engagé dans l'AMS représente-t-il un réel espoir ?
- L'essai de phase 2 se terminera en 2025. Il faudra donc attendre au moins cette échéance pour que se développe un essai de phase 3 « multicentrique » qui impliquerait d'autres centres investigateurs ?
- Les injections doivent être renouvelées régulièrement. La méthode qui associe culture des CSM autologues et injections intrathécales est-elle facilement diffusable en termes de technicité et de coût ?
- L'expérimentation menée en Arizona pour le Parkinson sur des modèles animaux est-elle une alternative intéressante ?
- Nous avons vu sur internet l'offre commerciale d'un traitement à base de cellules souches proposé dans un pays asiatique, à un prix défiant toute concurrence, voyage et frais de séjour inclus, avec efficacité garantie dans une trentaine de pathologies, dont l'AMS. **Il s'agit bien évidemment d'une escroquerie.**

Lundbeck teste l'anticorps Lu AF82422 dans l'AMS

Lundbeck est une société pharmaceutique fondée au Danemark, qui compte 5600 salariés de par le monde et notamment aux USA. Spécialisée dans les maladies du cerveau et la recherche en neurosciences, elle affiche dans son pipeline un essai clinique de phase 2 de Lu AF82422, un anticorps monoclonal ciblant l'alpha-synucléine.

« On pense que le mauvais repliement, l'agrégation et la propagation extracellulaire de l'alpha-synucléine jouent un rôle majeur dans la pathologie et la progression de la maladie dans l'atrophie multi-systématisée (AMS), la maladie de Parkinson et d'autres troubles neurodégénératifs » indique le laboratoire

Lundbeck a déjà réalisé aux USA, sur une cohorte de 74 personnes combinant patients parkinsoniens, volontaires non-malades, de type européen et asiatique, une étude de phase 1 de son anticorps qui s'est achevée en octobre dernier.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03611569>

- **28 octobre 2021** : Lundbeck publie les résultats d'une étude pré-clinique de Lu AF82422

Testé sur des modèles animaux, Lu AF82422 est un anticorps monoclonal (mAb) d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) qui reconnaît toutes les principales espèces d'alpha-synucléine (monomère et oligomère ; formes tronquées

N- ou C-terminales). Il vise l'alpha-synucléine oligomère extracellulaire présente dans le système nerveux central (SNC), et éventuellement dans le système nerveux périphérique, chez les patients atteints de MP ou d'AMS. Son mécanisme est de se lier à l'alpha-synucléine pathologique extracellulaire et d'en inhiber l'ensemencement et la propagation à d'autres cellules.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC855527/>

- 8 novembre 2021 : Lundbeck lance une étude de phase II pour un nouveau traitement potentiel de l'atrophie multi-systématisée

L'étude intitulée AMULET vise à confirmer le potentiel, comme traitement pour ralentir le taux de progression de l'atrophie multi-systématisée (AMS), de Lu AF82422, l'anticorps monoclonal qui a reçu la désignation de médicament orphelin par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

AMULET qui se terminera en août 2023 a commencé à recruter en novembre dernier, aux USA et au Japon, 60 patients AMS répartis en un groupe recevant le traitement (40) et un groupe placebo (20). Lu AF82422 ou le placebo leur sera administré par perfusion intraveineuse une fois toutes les quatre semaines jusqu'à un maximum de 72 semaines.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05104476?term=Lu+AF82422&cond=MSA+-+Multiple+System+Atrophy&cntry=US&draw=2&rank=1>

https://news.cision.com/h--lundbeck-a-s/r/lundbeck-lanches-a-phase-ii-study-for-potential-new-treatment-of-multiple-system-atrophy_c3442560

<https://amulet.researchstudytrial.com/>

Questions

Lundbeck est une société qui n'abuse pas de la communication et les articles accessibles sur son anticorps monoclonal sont rares.

- Quels sont les mécanismes d'action de Lu AF82422 contre l'alpha-synucléine. ? Cet anticorps semble prendre en compte de façon très fine les différentes formes de la protéine et ses diverses localisations dans les cellules du système nerveux.
- Que peut-on espérer de cet anticorps monoclonal Lu AF82422,
- Comment expliquer qu'après une étude de phase 1 avec des patients parkinsoniens Lundbeck réalise une étude de phase 2 dans l'AMS ?

BHV 3241 - Biohaven

Fin septembre, le laboratoire Biohaven annonce qu'il met fin à M-Star, l'essai clinique de son candidat-médicament Verdiperstat. Les patients concernés sont au nombre de 336 dont 40 en France. Le composé Verdiperstat est actuellement testé aux Etats-Unis dans une autre maladie neurodégénérative, la sclérose latérale amyotrophie (SLA - maladie de Charcot)

- 29 septembre 2021, Biohaven annonce mettre fin à l'essai clinique de phase 3 du composé Verdiperstat. Le laboratoire américain tire ainsi les conclusions pratiques d'une évaluation qui indique que le « *verdiperstat n'a pas fait de différence statistique par rapport au placebo sur la mesure d'efficacité primaire prédéfinie, ni sur les principales mesures d'efficacité secondaires.* »

Cet essai clinique était en cours pour une phase « en ouvert » : tous les patients sélectionnés s'étaient vu proposer de recevoir pendant 48 semaines le composé Verdiperstat. Il concernait 336 patients vivant aux Etats-Unis, en Allemagne, en Autriche, au Royaume-Uni et une quarantaine de Français suivis à **Bordeaux, Toulouse, Strasbourg, Marseille et Rennes.**

Tous les patients concernés pouvaient décider, avec leur neurologue, d'arrêter le traitement ou de le poursuivre jusqu'au terme des 48 semaines de la phase « en ouvert » qui est aujourd'hui terminée.

Dans le même communiqué, Biohaven indiquait : « *Des analyses supplémentaires sont toujours en attente et les résultats complets de l'étude seront présentés lors d'une prochaine réunion scientifique.* »

<https://www.biohavenpharma.com/investors/news-events/press-releases/09-27-2021>

▪ **15 novembre 2021**, Biohaven annonce avoir terminé le recrutement des 167 personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique (SLA - maladie de Charcot) qui participeront au 2^{ème} « bras » de l'essai du Verdiperstat. Cet essai de phase 3 d'une durée de 24 semaines, mené dans un unique centre spécialisé aux USA est maintenant terminé mais les résultats ne sont pas publiés.

Parallèlement, un autre essai clinique est en cours dans la SLA aux Etats-Unis. Il concerne 800 malades intégrés pendant 24 semaines dans une étude comparative de 5 candidats-médicaments parmi lesquels le Verdiperstat. Cet essai doit se terminer en avril 2023.

<https://www.biohavenpharma.com/investors/news-events/press-releases/11-15-2021>

▪ **11 mai 2022** : Biohaven annonce son prochain rachat par Pfizer qui développera et valorisera ses médicaments contre la migraine et la douleur. Une nouvelle société, « New Biohaven », va poursuivre les activités de R&D, notamment dans le domaine des troubles neurologiques.

<https://www.biohavenpharma.com/investors/news-events/press-releases/05-10-2022>

Questions :

- Qu'est-il advenu des patients français qui participaient à l'essai M-STAR ?
 - Combien d'entre eux ont-ils choisi de mettre fin dès septembre à leur participation à l'essai ?
 - Pour ceux qui seraient allés au bout de la phase en ouvert de 48 semaines, certains ont-ils souhaité poursuivre le traitement ?
 - Le Verdiperstat est toujours produit puisqu'il est testé dans la SLA, le composé est-il accessible à des patients AMS qui estimeraient avoir tiré un bénéfice de leur traitement expérimental ?
- Biohaven évoquait des « analyses supplémentaires ». Si elles ont eu lieu :
 - Ont-elles confirmé l'inefficacité du Verdiperstat au regard des critères mesurables ?
 - Ont-elles fait une place à une appréciation subjective du ressenti des malades ?

Alterity Therapeutics et ATH434

[Alterity Therapeutics](#) va commencer dans les mois qui viennent un essai clinique de phase 2, dans l'AMS de son candidat-médicament ATH434. Celui-ci vise à « *réduire l'accumulation anormale de protéines α -synucléine et tau en rétablissant l'équilibre normal du fer dans le cerveau.* ». Le Pr Meissner avait confirmé l'an dernier l'intérêt de cette stratégie thérapeutique.

▪ **23 juin 2021** : L'Agence européenne des médicaments approuve la préparation d'un essai clinique de phase 2 d'ATH434 qui ciblera des patients atteints d'AMS à un stade précoce.

<https://www.streetinsider.com/SEC+Filings/Form+6-K+ALTERITY+THERAPEUTICS+For%3A+Jun+23/18592702.html>

- **1^{er} juillet 2021** : L'Office des brevets et des marques des États-Unis (USPTO) accorde à Alterity un brevet sur une nouvelle classe de protéines-chaperons, une technologie capable de redistribuer l'excès de fer dans le système nerveux central.

<https://www.prnewswire.com/news-releases/alterity-therapeutics-granted-a-new-us-patent-targeting-major-neurodegenerative-diseases-including-alzheimers-and-parkinsons-301324041.html>

- **8 juillet 2021** : publication par la MDS, International Parkinson and Movement Disorder Society, des résultats d'une étude pré-clinique qui « *démontrent l'effet bénéfique modificateur de la maladie de l'ATH434 dans l' α -synucléinopathie oligodendrogliale sur le phénotype moteur et la pathologie neurodégénérative chez la souris transgénique PLP- α -syn et soutiennent le développement de l'ATH434 pour l'AMS.* »

<https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.28714>

- **19 octobre 2021** : Alterity fait le point de la préparation de son étude clinique de phase 2, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo de l'ATH434. Les 60 patients recrutés « *à un stade précoce dans environ 30 sites en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Europe et aux États-Unis* » recevront pendant 12 mois l'une des deux doses d'ATH434 ou un placebo (étude à 3 bras).

<https://alteritytherapeutics.com/investor-centre/news/2021/10/19/alterity-therapeutics-announces-expanded-ath434-phase-2-clinical-development-program/>

- **7 avril 2022** : Alterity a fondé la préparation de cet essai sur une « *étude d'histoire naturelle* », **bioMUSE**, qu'elle mène en parallèle. Cette étude contribue à la sélection de biomarqueurs et des données cliniques qui permettront d'évaluer la pertinence de la stratégie thérapeutique. La société en présente les premiers résultats.

<https://www.prnewswire.com/news-releases/alterity-therapeutics-announces-presentation-of-biomuse-data-at-the-american-academy-of-neurology-aan-annual-meeting-301519605.html>

- **27 avril 2022** : Les autorités sanitaires britanniques autorisent un essai clinique d'ATH434 au Royaume Uni.

« *Nous prévoyons d'ouvrir notre premier site d'essai clinique de phase 2 en Nouvelle-Zélande ce trimestre, puis d'étendre l'essai à l'échelle mondiale au Royaume-Uni, dans d'autres pays européens, en Australie et aux États-Unis.* » indique le Dr David Stamler, PDG d'Alterity.

<https://alteritytherapeutics.com/investor-centre/news/2022/04/27/alterity-therapeutics-announces-regulatory-authorization-to-proceed-with-ath434-phase-2-clinical-trial-in-the-united-kingdom/>

Questions :

- Confirmez-vous, au vu des données complémentaires qui ont pu être fournies par Alterity, l'intérêt pour cette stratégie thérapeutique que vous aviez formulée l'en dernier ?
- L'essai clinique de phase 2 annoncé dans l'AMS concernera une soixantaine de patients recrutés « *à un stade précoce dans environ 30 sites en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Europe et aux États-Unis* ».
 - Comment expliquer une telle dispersion des sites d'investigation ?
 - Des services de neurologie ont été approchés en France en 2021. La France sera-t-elle concernée ? Aucun site investigateur n'apparaît sur [ClinicalTrials](#)

L'antidiabétique Exenatide testé à Londres contre l'AMS

L'Exenatide est un antidiabétique. Il traite la résistance à l'insuline laquelle est indispensable au métabolisme du glucose dans le sang. Mais l'insuline joue aussi un rôle important dans le cerveau où existent des récepteurs de l'insuline, aussi bien dans les neurones que dans les cellules gliales. Et différents travaux menés notamment à Bordeaux ont montré qu'une résistance à l'insuline dans ces cellules du cerveau contribue à la progression des pathologies neurodégénératives.

Plusieurs essais cliniques ont été réalisés ou sont en cours dans la maladie de Parkinson.

Une petite étude clinique de phase 2 dans l'AMS s'est achevée au mois d'avril. Elle a concerné 50 patients à un stade précoce de la maladie qui ont été suivis à l'University College à Londres. Ils ont reçu chaque semaine, pendant 1 an, une injection sous-cutanée d'exenatide.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Parkinson+Disease&term=exenatide&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

Question :

Il y a quelques semaines vous avez donné une conférence en visio à l'initiative de l'association américaine MSA-Coalition sur les perspectives de la recherche clinique dans l'AMS. L'intervention que vous avez assurée avec Erwan Bézard, docteur en neurobiologie et spécialiste de l' α -synucléine, a porté pour l'essentiel sur les perspectives d'un usage de l'exenatide dans l'AMS.

- Vous avez évoqué l'an dernier la fin de l'essai thérapeutique d'une molécule proche de l'exenatide réalisé avec des malades atteints de la maladie de Parkinson. Cet essai avait fait apparaître des effets secondaires comme la perte de poids chez certains patients et des nausées qui avaient entraîné pour une petite minorité l'arrêt du traitement. Qu'en est-il des résultats positifs de cet essai ?
- Quels sont les premiers résultats de la petite étude clinique de phase 2 dans l'AMS qui s'est achevée en avril ?
- Peut-on espérer bientôt un essai clinique de l'exenatide dans l'AMS avec un nombre de patients important, et, pourquoi pas, en France ?

BIIB 101 de Biogen : l'essai clinique a-t-il vraiment été engagé en France ?

L'essai clinique de phase 1 du BIIB101 concernant spécifiquement l'AMS est toujours affiché sur [ClinicalTrials](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02080869), avec une dernière mise à jour en avril 2021 de la liste des sites investigateurs : Toulouse, Lille, Paris-la Pitié-Salpêtrière, pour la France.

Cet essai porté par un grand groupe américain devait concerner 34 patients AMS dans 5 pays européens, sans aucun site investigateur aux USA. L'étude devait commencer en juillet 2020 pour s'achever en juillet 2022.

Question :

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

- L'essai clinique de BIIB 101 pour lequel certains membres d'Aramise avaient été approchés a-t-il vraiment été engagé, des patients ont-ils été inclus ? Ou bien Biogen a-t-il renoncé, trop occupé peut-être par ses démêlés avec les autorités américaines concernant Aduhelm, le traitement de la maladie d'Alzheimer qu'il propose au prix exorbitant de 47 000 € par an ?

2 - Stratégies anti- α -synucléine : molécules à suivre et innovations diagnostiques

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'alpha-synucléine 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.

MODAG annonce une collaboration avec la société pharmaceutique TEVA sur l'anle138b

MODAG, la petite société allemande de biotechs issue de la recherche académique aurait pu disparaître faute de moyens financiers. Associée depuis peu à TEVA, le grand laboratoire israélien, elle pourra développer notamment l'anle138b. Anle138b est l'une des 4 molécules anti-alpha-synucléine élaborées au sein du consortium SYMPATH. Cette collaboration de huit partenaires européens coordonnée par le Pr Meissner a été financée, entre 2014 et 2017, à hauteur de 6 millions d'euros dans le cadre d'un programme européen concernant l'AMS.

- 17 août 2021 : Recrutement de patients parkinsoniens au Royaume Uni pour un essai clinique de phase 1

C'est dans la maladie de Parkinson et avec l'aide financière de l'association Cure Parkinson's que Modag a lancé au Royaume Uni un petit essai clinique de phase 1 de l'anle138b.

L'essai ([NCT04685265](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04685265)) en double aveugle contre placebo qui doit se terminer très bientôt a été réalisé dans le seul hôpital universitaire de Nottingham, avec 48 patients parkinsoniens capables de marcher sans aide.

<https://parkinsonsnewstoday.com/2021/08/17/trial-testing-oral-therapy-anle138b-enrolling-patients-uk/>

- 26 octobre 2021 : Teva et MODAG annoncent une collaboration pour un candidat-médicament contre les maladies neurodégénératives

Les deux sociétés ont annoncé « une collaboration stratégique sur l'octroi de licence et le développement exclusifs au niveau mondial du composé principal de MODAG anle138b et d'un composé apparenté, série433 ». Le Dr Torsten Matthias, PDG de MODAG, semble ne pas renoncer à ses objectifs initiaux concernant l'AMS : « Nous attendons avec impatience la poursuite du développement de l'anle138b aux côtés de Teva pour aider les patients atteints de maladies neurodégénératives actuellement incurables, notamment l'AMS, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. »

<https://www.tevapharm.com/news-and-media/latest-news/teva-and-modag-announce-licensing-collaboration-for-neurodegenerative-disease-drug-candidate/>

AFFiRiS : PD01 sauvé grâce à son rachat par AC Immune devient ACI-7104

Développée par la société autrichienne AFFIRIS, Affitope-PD01, fait partie, avec anle138b, des 4 molécules qui ont été développées dans le projet européen du consortium SYMPATH. Les résultats 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. Celui-ci avait évoqué l'an dernier les difficultés pour AFFiRiS de poursuivre ses développements sans partenaires financiers et même le risque de disparition du laboratoire. Aujourd'hui, une issue positive est en place avec le rachat par AC Immune des programmes d'immunothérapie active d'AFFiRiS.

- 27 juillet 2021 : AC Immune acquiert les programmes d'immunothérapie active spécifique (SAIT) anti-alpha-synucléine ciblant les maladies neurodégénératives d'AFFiRiS. PD01 devient ACI-7104

La société suisse est spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies neurodégénératives et notamment l'immunothérapies. AC Immune annonce que le laboratoire « *tirera parti de sa propre expertise approfondie dans le développement de vaccins et les maladies neurodégénératives pour lancer immédiatement le développement clinique d'ACI-7104, la formulation optimisée de PD01, dans une étude adaptative de phase 2 basée sur des biomarqueurs* »

<https://affiris.com/investors/#> / <https://ir.acimmune.com/static-files/d151a8c6-3f07-45c0-9db9-11e9c3b046f8>

- 16 mars 2022 : diagnostiquer l'AMS : AC Immune a mis au point un « traceur » d'imagerie qui différencie les synucléinopathies et signale avec fiabilité l'AMS.

AC-Immune a mis au point un nouveau traceur de l'a-syn pour la tomographie par émission de positons (TEP). Cette substance administrée au patient avant une séance d'imagerie cérébrale fait apparaître les zones du cerveau affectées par des agrégats d'α-synucléine. Le nouveau traceur ACI-12589 permet de différencier l'AMS d'autres types de synucléinopathies, comme la maladie de Parkinson et la maladie à corps de Lewy. Une innovation importante, tant pour réduire l'errance diagnostique que pour le suivi des essais cliniques de futurs médicaments.



Questions

- **MODAG et AFFiRiS**, les deux petites sociétés issues de la recherche universitaire avec lesquelles vous avez travaillé dans le cadre d'un projet européen étaient menacées de disparition, et, avec elles, des molécules prometteuses pour le traitement des synucléinopathies. Peut-on être aujourd'hui rassuré sur la poursuite des développements de ces composés ?
- AC-Immune annonçait en juillet « *une étude adaptative de phase 2 basée sur des biomarqueurs* » du candidat-vaccin PD01.
 - en quoi consisterait une telle étude ?
 - est-elle programmée ?
- Quelle évaluation faites-vous du nouveau traceur ACI-12589 mis au point et présenté récemment par AC-Immune ?
 - s'il tient ses promesses, son utilisation va-t-elle se généraliser rapidement pour améliorer les diagnostics et contribuer au suivi des essais cliniques ?

Prothena, Prasinezumab et l'étude 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.

Il a fait l'objet de deux études dans la maladie de Parkinson au stade précoce :

- PASADENA a inclus 316 patients pour une étude de phase 2 dans 59 sites investigateurs dont 11 en France. « *L'étude n'a pas atteint l'objectif principal mesurable via les échelles cliniques spécifiques, mais des signes 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.* »
- PADOVA, étude clinique de phase 2b, a commencé en mai 2021 à intégrer 575 patients qui seront traités pendant 18 mois, à raison d'une injection par mois. Le laboratoire Roche a déjà contribué à hauteur de 135 millions de dollars - pour un engagement total potentiel de 600 millions - à l'organisation de cet essai qui se déroule dans 119 sites investigateurs, pour l'essentiel aux USA, mais aussi au Canada et en Autriche, ainsi qu'en France où 13 hôpitaux sont impliqués. L'étude doit se terminer en 2024.

- **16 septembre 2021** : des effets positifs du Prasinezumab sur les symptômes moteurs.

Au cours de son congrès international 2021 en ligne, la société savante MDS (Movement Disorder Society) accueille une présentation qui souligne « *les effets prometteurs d'une immunothérapie ciblée sur l'alpha-synucléine dans le traitement précoce de la maladie de Parkinson* »

Questions :

- Vous avez indiqué l'année dernière que le Prasinezumab pouvait être un traitement potentiel de l'AMS et qu'un ou 2 autres laboratoires qui développent des anticorps ciblant l'alpha-synucléine pourraient préparer un essai clinique dans l'AMS. Est-ce que cette possibilité se confirme ?
- Les hôpitaux de Toulouse et Bordeaux participent à ces essais cliniques du Prasinezumab dans la maladie de Parkinson, les premiers résultats, un an après le début de cette 2^{ème} étude, sont-ils encourageants ?

Inhibikase annonce un prochain essai clinique de phase 2a dans l'AMS de l'IKT-148009

Société pharmaceutique américaine basée à Atlanta, Inhibikase développe des traitements pour la maladie de Parkinson et les troubles apparentés. Son programme-phare l'IKT-148009, est un inhibiteur de la c-Abl, (Abelson Tyrosine Kinase) une protéine qui, à l'intérieur mais aussi à l'extérieur du cerveau, dans le tube digestif, s'associe à l'alpha-synucléine et contribue à sa formation en agrégats pathologiques. l'IKT-148009 inhibe la c-Abl et l'enzyme étroitement apparentée Abl2/Arg sans perturber le fonctionnement des autres protéines ou enzymes.

- **23 septembre 2021** : Inhibikase Therapeutics reçoit une subvention des National Institutes of Health des États-Unis pour évaluer l'IKT-148009 dans le traitement de l'atrophie multi-systématisée.

« Cette subvention permettra à Inhibikase d'évaluer le mécanisme du processus de la maladie AMS dans un nouveau modèle de rongeur afin de déterminer si IKT-148009 pourrait avoir le même impact thérapeutique sur le processus de la maladie que dans les modèles de la maladie de Parkinson. » Ce travail se réalise en collaboration avec Erwan Bezard, Directeur de Recherche INSERM, à l'Institut des Maladies Neurodégénératives de l'Université de Bordeaux. Inhibikase a terminé ses études de phase 1 évaluant l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique d'IKT-148009 chez des sujets âgés et sains et a commencé une étude de phase 1b chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

<https://www.biospace.com/article/releases/inhibikase-therapeutics-receives-grant-from-u-s-national-institutes-of-health-to-evaluate-ikt-148009-for-the-treatment-of-multiple-system-atrophy/>

- 29 novembre 2021 : Inhibikase Therapeutics annonce une publication mettant en évidence le mécanisme de la maladie et le potentiel de la thérapie orale par inhibiteur de la kinase c-Abl pour le traitement de la maladie de Parkinson.

« Si la présence d'alpha-synucléine mal repliée est nécessaire, elle n'est pas suffisante pour déclencher la maladie. » indique le communiqué, « L'internalisation de l'alpha-synucléine mal repliée dans les neurones affectés active c-Abl, qui à son tour modifie la protéine mal repliée intériorisée pour créer une forme toxique d'alpha-synucléine et des effecteurs déclencheurs qui entraînent les processus de la maladie neurodégénérative. L'administration thérapeutique d'IKT-148009, un inhibiteur hautement sélectif de la c-Abl kinase, a démontré sa capacité à éliminer les agrégats d'alpha-synucléine du cerveau et du tractus gastro-intestinal, à favoriser la régénération des neurones et à induire une récupération fonctionnelle substantielle dans les mesures de fonctions motrices et non-motrices »

<https://www.prnewswire.com/news-releases/inhibikase-therapeutics-announces-publication-highlighting-mechanism-of-disease-and-the-potential-of-oral-c-abl-kinase-inhibitor-therapy-for-the-treatment-of-parkinsons-disease-301431718.html>

- 5 janvier 2022 : Inhibikase présente ses objectifs 2022 et annonce des études précliniques et un prochain essai clinique de phase 2a dans l'AMS

La société annonce qu'elle va présenter des données précliniques de l'action d'IKT-148009 dans un modèle animal d'AMS au deuxième trimestre de 2022. « Sur la base de ces résultats » indique le communiqué, « et sous réserve d'un accord avec la FDA et les organismes de réglementation équivalents de l'Union européenne, Inhibikase prévoit de faire passer IKT-148009 à une étude clinique de phase 2a d'ici le troisième trimestre 2022. »

<https://www.prnewswire.com/news-releases/inhibikase-therapeutics-highlights-2022-pipeline-goals-and-milestones-301454322.html>

Questions :

Inhibikase était apparu dans le panorama de presse l'an dernier mais n'a pas pu être évoqué, faute de temps.

- Le rôle de la c-Abl kinase dans l'AMS et son inhibition sont-ils des pistes intéressantes ?
- La communication d'Inhibikase met en exergue le développement de nouveaux modèles animaux, en collaboration avec Erwan Bezard, Directeur de Recherche INSERM, à l'Institut des Maladies Neurodégénératives de Bordeaux. Le Centre de référence de l'AMS est-il partie prenante de ces travaux ?

Un nouveau modèle animal de l'AMS développé à Bordeaux

Les revues du CNRS et de l'INSERM ont relayé au mois de mars la publication, co-signée notamment par le Pr Wassilios Meissner et Erwan Bezard, des résultats des travaux réalisés à Bordeaux par Benjamin Dehay. Son équipe a pu induire la pathologie AMS chez le singe babouin lequel développe, sur le plan clinique mais aussi au niveau des tissus cérébraux et de la biochimie des cellules, des caractéristiques très proches de l'humain.

- 15 mars 2022 : Un nouveau modèle animal d'atrophie multi-systématisée reproduit plus fidèlement la maladie humaine

La création d'un modèle animal qui induit la plupart des aspects spécifiques des caractéristiques neuropathologiques de l'AMS a été très recherchée, mais difficile à réaliser. Les scientifiques montrent qu'en injectant des extraits cérébraux humains d'inclusions cytoplasmiques gliales (provenant de tissus donnés post-mortem) dans le cerveau de primates non humains, on reproduit la physiopathologie de l'AMS.

Cette étude constitue la base d'une nouvelle façon de modéliser et d'expliquer comment les inclusions cytoplasmiques gliales induisent la physiopathologie de l'AMS. Bien que d'autres expériences soient nécessaires, ce nouveau modèle animal pourrait être utilisé pour tester de nouvelles thérapies sur plusieurs pathologies dans un contexte plus "réaliste".

<https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/un-nouveau-modele-animal-datrophie-multisystematisee-reproduit-plus-fidelement-la-maladie>

Questions :

- Pourquoi la mise au point de ce modèle animal est-il spécifique à l'AMS et ne concerne pas d'autres synucléinopathies comme la maladie de Parkinson ?
- Que peut-on attendre du développement de ce modèle animal de l'AMS,
 - sur la compréhension des mécanismes de la maladie et notamment de la propagation des formes toxiques de l' α -synucléine dans le cerveau ?
 - pour l'évaluation pré-clinique de nouveaux médicaments, et cela dans combien de temps ?
- Dans combien de temps sera-t-il disponible pour les chercheurs ?

3 - L'hypotension orthostatique dans l'AMS

La stimulation électronique de la moelle épinière contre l'hypotension orthostatique

▪ **6 avril 2022** : A Lausanne, une équipe de scientifiques du centre de recherche NeuroRestore a réduit considérablement les symptômes d'hypotension orthostatique d'une patiente souffrant d'AMS, grâce à une stimulation électronique de sa moelle épinière. Conçu à l'origine pour des patients hémiplegiques, un stimulateur a été implanté directement sur sa moelle épinière, à mi-hauteur de la colonne vertébrale, afin de réactiver les neurones qui régulent la pression artérielle. La patiente qui était restée alitée plus d'un an a pu retrouver la station verticale et réapprendre à marcher

<https://www.eurekalert.org/news-releases/948436>

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2112809>

Ampreloxetine (TD-9855) de Theravance

« L'ampréloxétine est une molécule qui vise à augmenter la concentration de noradrénaline, un facteur important pour le tonus, sachant que, dans l'AMS, l'hypotension orthostatique est en partie liée à un manque de noradrénaline. » indiquait l'an dernier le Pr Meissner. La société irlandaise Theravance a mené plusieurs études sur l'hypotension orthostatique dans plusieurs pathologies, dont l'AMS.

▪ **15 septembre 2021** : l'étude de phase 3 SEQUOIA n'a pas atteint le critère d'évaluation principal.

Cette étude a concerné pendant 4 semaines 195 participants, parmi lesquels des patients AMS, suivis dans 125 sites investigateurs répartis dans de nombreux pays. Trois hôpitaux français y ont participé, dont le CHU de Toulouse.

https://investor.theravance.com/news-releases/news-release-details/theravance-biopharma-inc-announces-top-line-results-phase-3?fbclid=IwAR1KwwBDB39ozP_x6Coq78mTA20pZzuYN6tALLQ5Q4HRk2A89XvrWIZ8H6E

▪ **4 avril 2022** : Theravance Biopharma annonce les résultats de l'étude REDWOOD, une 2^{ième} étude de phase 3 sur l'ampreloxétine. Ils montrent un bénéfice chez les patients atteints d'AMS.

Cette étude de 22 semaines a impliqué 124 patients souffrant de différentes pathologies neurologiques génératrices d'hypotension orthostatique. Si les résultats de l'étude n'ont pas été « statistiquement significatifs » pour la globalité du groupe, un bénéfice a été observé dans plusieurs critères d'évaluation pour les patients atteints d'AMS.

« Nous engageons des partenaires potentiels et planifions des interactions avec les autorités sanitaires pour déterminer une voie à suivre dans **l'espoir d'accélérer l'ampreloxétine comme option de traitement possible pour les personnes atteintes d'AMS** », a déclaré Rick E Winningham, président-directeur général de Theravance Biopharma.

<https://investor.theravance.com/news-releases/news-release-details/theravance-biopharma-inc-announces-results-study-0170-second>

▪ **12 avril 2022** : L'ampreloxétine présente de l'intérêt dans l'atrophie multi-systématisée avec hypotension orthostatique neurogène symptomatique.

La plateforme d'information médicale en neurologie, Neurologylive reprend les informations communiquées par Theravance sur les bénéfices de l'ampreloxétine dans l'AMS.

<https://www.neurologylive.com/view/ampreloxetine-shows-benefit-multiple-system-atrophy-symptomatic-neurogenic-orthostatic-hypotension>

Question :

- Ampréloxétine a-t-elle des chances d'être une réponse nouvelle aux problèmes d'hypotension orthostatique dans l'AMS ?

Essai clinique Droxidopa, bientôt les résultats.

Commercialisée au Japon et aux USA depuis plusieurs années comme antiparkinsonien, la Droxidopa a montré des effets intéressants dans l'hypotension orthostatique neurogène. C'est pourquoi elle a fait l'objet en France d'une étude clinique financée par le ministère de la Santé. Une centaine de patients AMS suivis dans 14 services de neurologie ont participé à cet essai coordonné à Toulouse par le Pr Anne Pavy-Le Traon.

Un certain nombre de patients ayant participé à l'essai clinique, ou pour lesquels les traitements couramment prescrits (Gutron et fludrocortisone) sont insuffisants ou mal supportés, bénéficient d'une prescription de Droxidopa sous ATU, l'autorisation temporaire d'utilisation remplacée récemment par l'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC).

Les résultats de l'essai DOPD-AMS devraient être bientôt publiés.

- 17 mai 2022 : une revue des traitements symptomatiques de l'AMS réalisée au Département de Neurologie de l'Université de Médecine d'Innsbruck évoque les essais Droxidopa, mais pas celui qui se termine en France

Trois essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur plus de 400 patients atteints d'hypotension orthostatique neurogène (nOH) ont conduit à l'approbation de la droxidopa par la FDA aux États-Unis. Deux de ces essais incluaient des patients AMS avec un nombre total de 95 participants et des effets positifs sur les symptômes d'hypotension orthostatique ont été rapportés pour les patients atteints de nOH [études publiées en 2014 et 2015].

L'article signale aussi l'essai clinique en cours de la Droxidopa [NCT02586623](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02586623)

Intitulé RESTORE, il est mené par Lundbeck avec 482 participants souffrant d'hypotension orthostatique neurogène relevant de différentes pathologies dont l'AMS, dans 123 sites investigateurs aux USA. Fin de l'étude : août 2022.

Il n'évoque pas en revanche l'essai DOPS-AMS réalisé en France

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-022-01411-6>

Questions :

En sait-on davantage sur les résultats de l'essai Droxidopa DOPS-AMS ?

- Ses effets sur l'hypotension orthostatiques sont-ils concluants ?
- Des effets bénéfiques complémentaires sur d'autres symptômes (fatigue, dépression....) étaient espérés de ce précurseur de la noradrénaline, un neurotransmetteur essentiel dans nombre de fonctions. Ont-ils été constatés ?
- Si les résultats de l'étude s'avéraient positifs, la Droxidopa devrait suivre le parcours d'autorisation de mise sur le marché à condition qu'une société pharmaceutique soit intéressée. Se pourrait-il qu'il s'agisse de la société danoise Lundbeck (la MSA Coalition américaine [a mis en ligne un poster sur Droxidopa](#) présenté par Lundbeck à l'American Autonomic Society Congress) ?

4 - Autres recherches ou pistes thérapeutiques

L'intérêt des antidépresseurs ISRS [fluoxétine, (PROZAC), paroxétine ..] dans l'AMS est-il sous-évalué ?

Les « inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine » agissent sur un des neurotransmetteurs en cause dans l'AMS, en cause non seulement dans les souffrances morales et l'humeur des malades mais aussi sans doute dans d'autres symptômes comme la fatigue, la douleur ou le contrôle de la respiration.

Nous avons évoqué l'an dernier les résultats publiés le 1^{er} avril 2021 de MSA-FLUO, une étude de courte durée, qui concluait au manque d'intérêt de ce type de traitement dans l'AMS. Quelques mois plus tard, une étude réalisée à Marseille rebat peut-être les cartes.

- 16 juillet 2021 - Les traitements antidépresseurs ISRS [inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine fluoxétine, (Prozac), paroxétine (Deroxat, Divarius, Paxil)] sont des candidats médicaments potentiels pour ralentir la progression de l'AMS.

C'est la principale conclusion de l'étude de suivi de 85 patients AMS menée à l'hôpital de la Timone à Marseille sous la conduite du Dr Stéphan Grimaldi. Cette étude visait à identifier des facteurs liés à une meilleure durée de vie des malades. Les traitements ISRS comme la fluoxétine, administrés pour traiter la dépression, font partie de ces facteurs puisque les patients AMS ainsi traités vivent en moyenne 4 à 5 années plus longtemps.

<https://jnnp.bmj.com/content/92/8/881>

- 17 mai 2022 : une revue des traitements symptomatiques de l'AMS réalisée au Département de Neurologie de l'Université de Médecine d'Innsbruck souligne l'intérêt des ISRS

Les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** ont été étudiés pour leur efficacité à améliorer les symptômes moteurs de l'AMS. Des résultats encourageants sont apparus dans une petite étude des effets de la **paroxétine** sur la déficience motrice. Un essai contrôlé randomisé (ECR) de la **fluoxétine** a montré des améliorations des symptômes moteurs évalués par le score UMSARS II ainsi que des résultats secondaires positifs du plan émotionnel. « *Curieusement* », indiquent les auteurs, « *les ISRS peuvent également avoir un effet modificateur de la maladie dans l'AMS en augmentant les niveaux de facteur neurotrophique dérivé de la glie (GDNF) et de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), qui jouent un rôle important dans la neuroprotection, et en réduisant les processus neurodégénératifs médiés par l'inflammation.* »

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-022-01411-6>

Questions :

L'an dernier nous avons évoqué les résultats de l'essai MSA-FLUO mené en France auprès de 80 patients AMS suivis pendant 24 semaines dans les Centres de référence et de compétences de l'AMS. La conclusion publiée début avril 2021 en était : « *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.* ».

Commentant ce résultat, vous aviez indiqué : « *Cette étude nous laisse un peu sur notre faim (...). Si on avait aujourd'hui la possibilité de refaire l'étude, on augmenterait le nombre de patients à inclure et probablement aussi les critères de jugement pour mieux connaître le large éventail des symptômes sur lesquels la fluoxétine pourrait agir.* »

- l'étude réalisée à Marseille signale ses limites, notamment des imprécisions sur la durée et la posologie des prescriptions d'ISRS administrées aux patients dans leur historique de traitements. Mais ne vient-elle pas bousculer les conclusions de l'essai MSA-FLUO ?
- une telle étude, fondée sur le traitement statistique de données cliniques et d'imagerie, pourrait-elle être élargie à plusieurs, voire à tous les sites Centres de référence et Centre de compétences de l'AMS qui, tous, disposent de ces données ?
- sur un plan très concret, les traitements ISRS évoqués dans l'article "Traitements symptomatiques dans l'AMS - Etat de l'art" étant en général bien tolérés par les patients, pourraient-ils faire partie de la prescription de base pour tous les patients AMS, qu'ils souffrent ou non de dépression ?

Méditation et hypnose : au sein du Pôle neurosciences cliniques du CHU de Bordeaux, le 1^{er} Institut de Médecine Intégrative et Complémentaire.

- 22 mars 2022 : Ouvert depuis le mois de janvier 2019 à Pessac, l'Institut de Médecine Intégrative et Complémentaire qui inaugure ses nouveaux locaux est une première en France.

Créé et dirigé par le Pr François Tison, qui fut le premier responsable du Centre de référence de l'AMS à Bordeaux, l'IMIC développe l'accès aux techniques d'hypnose et de méditation de pleine conscience, en complément des soins classiques, notamment pour les personnes souffrant de maladies neurodégénératives.

Marie-Noëlle, qui souffre de la maladie de Parkinson, témoigne ainsi de sa participation aux séances de méditation organisées par le professeur François Tison une fois par mois en présentiel ou en distanciel : « *Cette expérience m'a beaucoup aidée dans mon quotidien. J'arrive à mettre de la distance et je vis plus l'instant présent. Je sais mieux maîtriser mes phases de stress* ».

https://actu.fr/nouvelle-aquitaine/pessac_33318/le-chu-de-bordeaux-est-le-premier-hopital-en-france-a-ouvrir-un-institut-dedie-a-l-hypnose_49598026.html

<https://www.chu-bordeaux.fr/Les-unit%C3%A9s-m%C3%A9dicales/Centre-de-ressources-et-de-recherche-en-hypnose-et-m%C3%A9ditation/hypnose-clinique-et-th%C3%A9rapeutique/>

Question :

Depuis longtemps, Aramise est à la recherche d'une offre d'accompagnement des patients AMS, voire de leurs aidants, que pourrait offrir la médecine intégrative. Des contacts pris en 2018 avec Constance Flamand-Roze, hypnothérapeute très intéressée par la neurologie, n'ont pas abouti faute de moyens humains au sein de notre association.

La découverte de l'existence de l'IMIC a relancé notre intérêt. Un courrier que nous avons adressé début avril au Pr Tison pour lui en faire part est resté sans réponse.

- Peut-on imaginer que l'IMIC s'intéresse à l'AMS et collabore avec le Centre de référence ?

La MSA Coalition annonce « un projet révolutionnaire pour explorer la génétique de l'AMS »

L'association américaine MSA Coalition s'engage dans un projet pluriannuel d'un million de dollars pour l'exploration de la génétique de 1200 personnes souffrant ou ayant souffert d'AMS. « *L'AMS n'est généralement pas transmise de parent à enfant, sauf dans des cas extrêmement rares. Cependant, il existe encore des indices importants sur la cause sous-jacente de l'AMS qui peuvent être trouvés en examinant le code génétique d'une grande population de patients atteints d'AMS et en recherchant des points communs.* » indique la MSA Coalition

- 30 septembre 2021 : présentation par la MSA Coalition de l'étude et de l'équipe Core-G

L'étude sera réalisée par une équipe internationale de 7 chercheurs, des spécialistes qui travaillent aux USA (**Université de Floride et Harvard Medical School à Boston**), en Grande-Bretagne (**University College, Londres**), en Corée (**Seoul National University Hospital**).

Elle permettra d'étudier jusqu'à 1200 profils génétiques de patients ayant reçu un diagnostic d'AMS probable, ou bien de personnes décédées. Il s'agit d'identifier dans leurs gènes des points communs qui pourraient contribuer au développement de l'atrophie multi-systématisée.

https://www.multiplesystematrophy.org/press-releases/the-multiple-system-atrophy-coalition-announces-a-groundbreaking-project-to-explore-the-genetics-of-msa/?mc_cid=720f358153&mc_eid=675bc74cc4

Questions :

- Quels sont l'intérêt et l'importance de cette étude ?
- L'AMS est toujours présentée comme une « maladie sporadique »¹. Cette vision de la maladie est-elle en train d'évoluer ?
- Pourquoi la France ne participe-t-elle pas à cette étude ?

¹ Une **maladie sporadique** est une maladie qui touche quelques personnes de façon éparse, par opposition aux maladies qui sévissent de façon constante dans une région (**maladies endémiques**) ou aux maladies qui touchent en même temps un grand nombre d'individus (**maladies épidémiques**) ou encore aux maladies qui touchent plusieurs membres d'une même famille (**maladies génétiques héréditaires**).

5 - La re-labellisation des Centres de Référence Maladies Rares

Comment le Centre de référence de l'AMS envisage-t-il la phase de re-labellisation des Centres de référence et Centres de compétences qui s'engage ?

Les Centres de référence ont été créés en 2005 par le ministère de la Santé. C'était l'élément-clé du premier Plan National Maladies Rares.

Pour l'AMS, le Centre de référence s'est mis en place en 2006-2007, avec son Centre coordonnateur à Toulouse et son Centre constitutif à Bordeaux. Il a été re-labellisé pour 5 ans, en août 2017, avec ses 16 Centres de Compétences associés.

Le ministère de la Santé prépare un nouveau processus de labellisation pour la période 2023-2027.

Questions :

Les deux sites de Toulouse et Bordeaux sont-ils candidats à une re-labellisation comme Centre de référence de l'AMS ?

- Si la réponse est positive, le Centre de référence va constituer son dossier de demande de re-labellisation
 - Est-ce que la configuration actuelle sera conservée ?
 - Les 16 actuels centres de compétences sont-ils à nouveau partants ? (On sait que si les Centres de référence reçoivent des crédits dédiés, ce n'est pas le cas des Centres de compétences)
 - D'autres services de neurologie, par exemple ceux que nous avons baptisés « Centres associés » ont-ils exprimé un souhait de les rejoindre ?
- Les associations de patients seront invitées à prendre part à cette démarche dans l'échange avec le Centre de référence.
 - Comment le Centre de référence va-t-il associer Aramise à son projet ?

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.

... Si les membres de l'association savent que ces sessions ne sont pas le lieu de consultations individuelles, ils pensent aussi que leurs demandes peuvent recouper celles des autres.

Le candidat-médicament rovatirelin testé au Japon serait-il intéressant dans l'AMS ?

Gilles, qui souffre d'AMS, a eu connaissance d'un article sur l'intérêt de la rovatireline. Il s'agit du compte-rendu de deux essais cliniques de phase 3 menés au Japon avec des résultats positifs sur des patients atteints d'ataxie spinocérébelleuse.

Ce composé pourrait-il avoir de l'intérêt dans certaines formes d'AMS ?

Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, January 2020 <https://jnnp.bmj.com/content/91/3/254>

Question de Gilles O.

Symptômes en relation avec l'AMS

- Y a-t-il dans cette maladie une tendance à une importante sécheresse cutanée avec des dyskératoses plus ou moins prurigineuses ?
- Que préconisez-vous pour traiter l'asthénie majeure liée à cette affection

Question de Jean-Paul F.

Pour mémoire, à la demande d'une patiente, la réponse du Pr Meissner à une question déjà posée l'an dernier

Question d'Inès B

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

Deux sociétés pharmaceutiques américaines, la start-up Brain Neurotherapy Bio (BrainNeuBio) et Asklepios BioPharmaceutical (AskBio), une société du groupe Bayer, ont communiqué en janvier 2021 sur leur fusion et sur le lancement d'un essai clinique, dans l'AMS, de la thérapie génique GDNF.

L'apport de GDNF, facteur de croissance naturel des cellules cérébrales, testé dans des modèles animaux du Parkinson, limiterait le dysfonctionnement et la dégénérescence neuronales. Le traitement est invasif car il consiste en injections intracrâniennes dans le putamen guidées par IRM.

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, le recrutement de 12 malades serait en cours en Californie et dans l'Ohio.

Dans l'AMS, le recrutement de 9 malades volontaires annoncé pour début 2021, n'a pas commencé.

L'essai clinique est toujours inscrit sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04680065>

Question :

● 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 ?

Il y a des approches qui sortent un peu des de la cible classique qu'est l'alpha synucléine. Ce sont des approches chirurgicales, basées sur une thérapie génique, qui consiste à administrer des facteurs neurotrophiques, ces substances produites dans notre cerveau pour soutenir les neurones et les cellules gliales. Ces substances sont insuffisantes dans les maladies neurodégénératives, c'est pourquoi, depuis 10 ou 20 ans, certains ont voulu tester, notamment dans la maladie de Parkinson, l'apport de GDNF qui est l'un de ces facteurs neurotrophiques. Les résultats ont été décevants. Je reste très prudent par rapport à cette approche.