



ARAMISE

Association pour la Recherche sur l'Atrophie Multisystématisée

Information - Soutien en Europe

<http://www.ams-aramise.fr>



La Lettre de juillet 2019

- p 1 : Editorial,
- p 2 : L'assemblée générale d'Aramise
- p 3-4 : Café-patients-café-aidants
- p 4-5 : L'AG statutaire
- p 6-8 : Avec le Pr Meissner, les avancées de la recherche thérapeutique
- p 9-10 : Questions-réponses : « Un médicament, dans combien de temps ? »
- p 11 : L'essai clinique de Biohaven

EDITO

Allons de l'avant

L'assemblée générale de mars, moment fort de la vie de notre association, nous a donné l'envie de nous engager dans de nouveaux projets.

Les décisions qui ont été prises visent à consolider et à pousser plus avant le travail accompli par nos bénévoles.

Nous faisons évoluer notre système d'information à travers le site pour le rendre plus efficace, plus attractif, et nous projetons de mieux utiliser les outils numériques y compris pour nos échanges internes. L'exposé riche et clair du Pr Meissner nous incite à innover pour collecter des fonds plus importants pour la recherche. A ce propos, notre Centre de référence nous a présenté un travail qui exploite sa base de données et auquel notre association s'apprête à apporter, grâce à vous, et au bénéfice de tous, sa contribution financière.

Pour répondre à l'attente des personnes malades et de leurs proches, nous avons organisé à Paris des rencontres d'adhérents et des groupes de parole. Ces contacts directs apportent réconfort et permettent l'entraide. Nous étendrons cette forme de soutien dans les régions où des bénévoles la mettront en œuvre et, au-delà, à ceux qui ne peuvent se déplacer, nous proposerons la réunion téléphonique ou la visioconférence.

Face à la méconnaissance de l'AMS, nous usons de toutes les stratégies possibles : du référencement de notre site à notre participation au congrès de la société française de médecine physique et de réadaptation, de la diffusion élargie de notre dépliant d'information à des initiatives originales donnant de la visibilité à notre action.

Vous pouvez compter sur nous, nous comptons sur vous.

Bien à vous,

Hélène Masure, Présidente d'ARAMISE

L'Assemblée Générale 2019 d'Aramise

L'Assemblée générale 2019 d'Aramise a réuni les 30 et 31 mars à Lyon une trentaine de participants. Tous ceux qui l'auraient voulu n'ont pas pu faire le déplacement, mais via les pouvoirs qu'ils avaient envoyés, 61 membres de l'association sur 85 ont participé aux votes.

Et, pour la première fois cette année, une quinzaine d'adhérents ont pu suivre chez eux, sur leur ordinateur ou leur tablette, les interventions des neurologues le samedi après-midi et le dimanche matin et même leur poser des questions à distance.

Les interventions très suivies des neurologues

■ Dès 14h30, samedi après-midi, nous avons accueilli le Dr Chloé Laurencin, neurologue à l'hôpital Pierre Wertheimer, Centre de compétence maladie rare de l'AMS à Lyon. Après le mot d'ouverture d'Hélène Masure, présidente d'Aramise, le Dr Laurencin a fait le point des dernières avancées sur la connaissance de l'atrophie multi-systématisée.

«Une maladie», souligne-t-elle d'emblée, «dont le diagnostic est difficile à poser, notamment en début de maladie et cela malgré des mises à jour régulières des critères diagnostiques.». L'exploitation des données d'imagerie cérébrale et la mise au point prochaine de biomarqueurs ouvrent de vraies perspectives pour l'amélioration du diagnostic.

Après son exposé, le Dr Laurencin a répondu avec beaucoup de clarté et de gentillesse aux questions qui lui ont été posées.



■ Dimanche matin, à 9 heures, c'est en visio depuis l'étranger que le Pr Wassilios Meissner, neurologue, responsable, à Bordeaux, du Centre de référence de l'AMS nous a rejoints, ainsi que nos 16 adhérents connectés chez eux via ZOOM, pour une présentation des recherches en cours sur l'AMS. Une intervention empreinte d'un certain optimisme, tant la recherche avance, qu'il s'agisse d'amélioration de la précision et de la précocité du diagnostic, ou, bien sûr, de la lutte contre la mauvaise alpha-synucléine et ses méfaits.

Coordonnateur en France du prochain essai clinique de Biohaven dont le format est en cours de définition, le Pr Meissner continuera à informer très régulièrement notre association des conditions d'accès à cet essai. ■



Café-patients, café-aidants : des temps forts d'écoute et de partage.

Pendant 2 heures, samedi après-midi, deux cercles de parole se sont formés, l'un constitué de personnes malades, l'autre, d'aidants. De chaque côté, en toute liberté, chacun a pu exprimer et partager ses difficultés, formuler son ressenti, ouvrant chez les autres la possibilité de parler à leur tour, de proposer des pistes de solutions....

Café-patients, café-aidants : Précieux moments d'échanges

Réunies autour d'Annie, une quinzaine de personnes souffrant d'AMS ont échangé le samedi après-midi, cours d'un « café-patients ». Thème proposé : « ce qui fait du bien ». Médecin généraliste, gériatre, en formation aux soins palliatifs, le Dr Marie Bacquelin a participé à cette rencontre.

Très simplement, chacun se présente, évoque ses symptômes, son entrée dans la maladie, son évolution. De cette conversation se dégagent des interrogations : *pourquoi les cauchemars, la rigidité à la marche, présents au début de la maladie ont-ils disparu, remplacés par d'autres symptômes, non moins pénibles ?* Et surtout une question : *« y a-t-il eu un événement déclencheur de la maladie ? »*. Plusieurs participants se retrouvent autour d'une hypothèse, liée à la vie professionnelle : un burn out lié à une surcharge de travail et accompagné d'un ressenti de déni de leur compétence et de leur valeur.

Le café-patients est aussi un moment de partage de conseils, très concrets.

Etre très attentif à la survenue de symptômes nouveaux, les noter afin d'en faire état lors d'une prochaine consultation.

Faire très attention aux fausses routes. Alberte Bonnet, la fondatrice d'Aramise, malade depuis de longues années, insiste beaucoup sur ce trouble responsable d'un trop grand nombre d'infections pulmonaires et de décès, au début de la connaissance de la maladie, dans les années 1990-2000. La rééducation orthophonique a permis de réduire ce risque, mais tous les malades doivent rester vigilants lors de toute déglutition.



Est-ce parce qu'elle est intégrée par les malades comme ce qui sera dorénavant une manière d'être ? La fatigue n'est pas d'emblée mentionnée. Elle est omniprésente pourtant et rythme la vie. Un remède tout simple proposé par une participante : *« une kinésithérapeute m'a conseillé, en cas de coup de barre, de masser légèrement avec une goutte d'huile essentielle de menthe poivrée la fossette sous-occipitale, ce petit creux à la base du crâne, juste au-dessus du cou, qu'on repère très bien en y passant le doigt. »*

La douleur est bien sûr évoquée, très prégnante pour certains, avec des sensations de brûlures sur la peau, des contractures musculaires, inexistante pour d'autres. Chacun évoque les errances quant aux traitements, plus ou moins efficaces, avec plus ou moins d'effets secondaires. Il n'est pas fait mention de recours à des centres antidouleur. La possibilité de voir arriver le cannabis thérapeutique est accueillie sans commentaire.

La question du soutien psychologique est abordée. L'hypnose, la sophrologie, la méditation, citées surtout par les personnes entrées dans la maladie par une dépression. Le soutien psychologique serait précieux, mais il n'est pas pris en charge, pas plus que les déplacements qu'il nécessite.

La présence du Dr Bacquelin a permis d'évoquer les centres de soins palliatifs, ainsi que leurs équipes mobiles. Les



centres peuvent être sollicités dans le cas d'une maladie grave, évolutive, incurable, comme l'AMS, quand existent des symptômes lourds, quand la famille est en souffrance et en grande détresse. Les équipes interviennent à la maison, à la demande des médecins, des soignants, ou des particuliers.

Leur objectif porte sur la qualité de vie essentiellement, d'où l'intérêt d'y faire appel assez tôt.

Leur rôle est d'accompagner les patients et leur entourage, leur objectif porte essentiellement sur la qualité de vie essentiellement, d'où l'intérêt d'y faire appel assez tôt. ■

Dans le même temps, dans une autre salle, le "café-aidants" animé par Hélène

L'Assemblée générale statutaire d'Aramise

La partie statutaire de notre assemblée générale s'est déroulée en 2, voire 3 temps :

■ Samedi après-midi, un temps d'Assemblée générale extraordinaire a permis de proposer un toilettage des **statuts de l'association**. Motivée au départ par la nécessité de modifier l'adresse du siège de notre association, suite au déménagement de notre trésorier qui héberge le siège de l'association, la relecture de nos statuts et du règlement intérieur a incité le Conseil d'administration à proposer quelques ajustements qui ont été adoptés à l'unanimité.

■ En ouverture de l'assemblée générale ordinaire, Hélène Masure, notre présidente, a présenté le rapport moral et le **rapport d'activité** d'Aramise, tous deux votés à l'unanimité et complétés par une présentation des différents **partenariats** institutionnels et associatifs dans lesquels l'association est impliquée. Le **rapport financier** ayant été adopté lui aussi à l'unanimité, l'assemblée générale a procédé au renouvellement du conseil d'administration :

● Le Conseil d'administration d'Aramise est donc composé au 30 mars 2019 des personnes ci-dessous :

Annie CHAREYRE
Annie COURMONT
Véronique DREYFUS
Roland JOLIVET
Pierre LERIBLE
Catherine MALLEVAËS-KERGOAT
Hélène MASURE
Brigitte PERRAUD-MASSOT
Mélina TAGUELMINT
Françoise TOUBOUL
Jacques VAIRON



● Au cours de sa première réunion suivant l'Assemblée générale, le Conseil d'administration a élu les membres du Bureau :

Hélène MASURE : présidente

Jacques VAIRON : trésorier et vice-président

Secrétaire : Annie CHAREYRE : secrétaire

Annie COURMONT : secrétaire adjointe et écoute

Brigitte PERRAUD : secrétaire adjointe

Catherine MALLEVAES-KERGOAT : contenus éditoriaux

Projets 2019

■ L'Assemblée générale s'est achevée dimanche en fin de matinée sur un échange autour des objectifs que l'association Aramise se fixe et des **projets** qu'elle entend mener à bien cette année.

Ils portent sur :

- la vie de l'association,
- le soutien, l'entraide, l'écoute,
- la mise en relation, en réseau des adhérents entre eux,
- les relations d'Aramise avec ses interlocuteurs et partenaires,
- les financements pour la recherche.

En bref



Notre association a accueilli il y a quelques jours son premier nouvel adhérent « en ligne ».

Adhérer, renouveler sa cotisation, faire un don à Aramise c'est maintenant possible en quelques clics sur le site de l'association.

Nous avons choisi la plate-forme de paiement HelloAsso, une jeune société française qui a mis au point cet outil de paiement sécurisé pour le monde associatif.

HelloAsso ne prend pas de commission comme le font certaines plateformes, mais se rémunère sur un « pourboire » dont elle propose un montant que chacun peut modifier, voire supprimer.

Et si vous préférez les formules habituelles : chèque, virement et bulletin d'adhésion à télécharger, elles sont toujours actives !



Aramise sera présente, du 17 au 19 octobre prochains, à Bordeaux, au congrès de la Société Française de Médecine physique et de Réadaptation. Notre association répond ainsi à l'invitation du Pr Professeur

Pierre-Alain Joseph, spécialiste de médecine physique et réadaptative à Bordeaux, membre du Conseil scientifique d'Aramise et l'un des organisateurs de ce congrès qui accueille plusieurs centaines de professionnels.

Aramise y tiendra un stand qui permettra des échanges avec les congressistes sur l'intérêt et les spécificités de l'activité physique dans l'AMS, un thème qui pourrait faire l'objet d'un atelier spécifique.

Assemblée générale 2019 Avec le Pr Wassilios Meissner,

une matinée studieuse sur les avancées de la recherche

Responsable à Bordeaux du Centre de référence de l'AMS, le Pr Wassilios Meissner a passé 2 heures, le dimanche matin, avec les membres de l'association. Une intervention en visioconférence, ouverte aux questions, qu'ont pu suivre aussi, à distance, chez eux, 17 adhérents qui n'avaient pu faire le déplacement à Lyon.

Après un rappel des objectifs des chercheurs concernant l'AMS, le Pr Meissner a fait le point des démarches les plus prometteuses et de l'avancée du projet de recherche préclinique soutenu par notre association.

L'alpha-synucléine est la cible thérapeutique principale des chercheurs. Cette petite protéine, utile au fonctionnement du cerveau, devient nuisible dans certaines maladies. Pour des raisons encore inconnues, elle se met à se plier bizarrement et à former des agrégats. Dans l'AMS, ils s'accumulent dans les oligodendrocytes, ces cellules de soutien des neurones. Dans la maladie de Parkinson où l'alpha-synucléine est également en cause, elle touche les neurones et abîme d'autres zones que dans l'AMS.

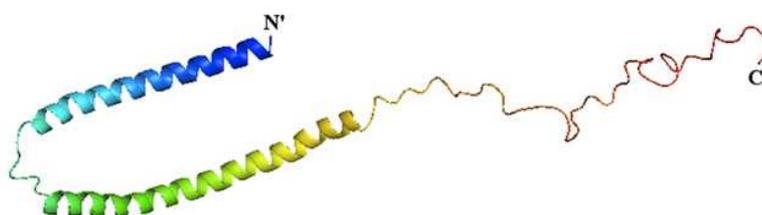
Aujourd'hui, les efforts portent essentiellement sur les moyens d'empêcher cette protéine de s'agréger, ou d'enrayer les dégradations causées par son dysfonctionnement. Il s'agit donc de mettre au point des traitements très en amont du processus dégénératif. « *Nous espérons qu'ils permettront de ralentir, voire d'arrêter la progression de la maladie et de maintenir l'état des patients au niveau du tout début de la maladie. C'est tout notre espoir et tous les efforts en cours actuellement visent à cela.* » indique le Pr Meissner.

Les stratégies prometteuses du consortium européen ARTEMIS

En 2014, grâce à un financement de l'Union européenne, 5 partenaires, autrichiens, allemands et français, ont commencé à travailler ensemble sur l'AMS. Le consortium ARTEMIS, coordonné par le Pr Meissner, incluant deux petits laboratoires privés, AFFIRIS et MODAG, ne bénéficie plus aujourd'hui de financements européens, mais les collaborations se poursuivent pour prolonger les premiers résultats obtenus.

Le consortium a défini 4 stratégies de lutte contre l'alpha-synucléine :

1 - avec la rapamycine, stimuler l'autophagie, un mécanisme naturel de « recyclage » de l'alpha-synucléine, une fois qu'elle a rempli son rôle dans la libération de la dopamine. La rapamycine, une molécule utilisée pour éviter des rejets dans les greffes du rein, n'a toutefois montré qu'un effet limité sur les agrégats de protéines chez les souris AMS sur lesquelles elle a été testée.



La protéine alphasynucléine

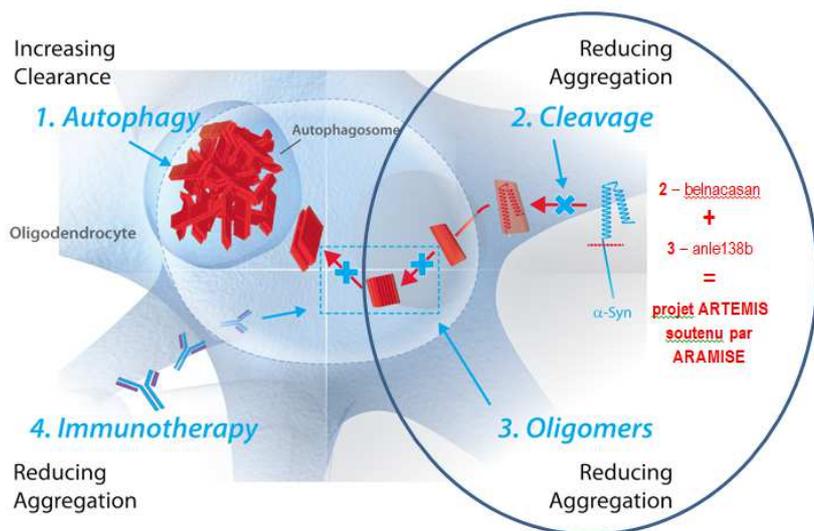


Illustration des effets des quatre stratégies complémentaires évaluées individuellement par le consortium ARTEMIS dans des modèles précliniques de l'AMS.

1) Stimulation de la dégradation intracellulaire de l'alpha-synucléine-synucléine par **rapamycine**.

2) Réduction d'une conformation anormale de l'alpha-synucléine par **belnacasan**.

3) Réduction de l'agrégation anormale par **anle138b**.

4) Réduction de l'agrégation et de la propagation de l'alpha-synucléine via **l'immunothérapie à base de vaccins en utilisant AFFITOPE**

2 - avec le belnacasan, agir sur la caspase 1, un enzyme qui « coupe » l'alpha-synucléine. Elle en isole un petit morceau, très agressif, qui génère des accumulations plus importantes que la protéine entière. Testées après 3 mois de traitement avec le belnacasan, les souris AMS obtiennent de meilleurs résultats aux tests de motricité que celles qui ont reçu un placebo. Elles présentent également une quantité moins importante d'agrégats d'alpha-synucléine, et une densité préservée de neurones dopaminergiques.

3 - avec l'anle138b, empêcher la formation des agrégats. Cette petite molécule qui se greffe directement sur les molécules d'alpha-synucléine les empêche de s'agglomérer, dans les oligodendrocytes s'agissant de l'AMS, et dans les neurones pour la maladie de Parkinson. Testée sur des souris AMS traitées pendant 3 mois, l'anle138b a permis de diminuer l'accumulation d'alpha-synucléine et de préserver les neurones dopaminergiques. La molécule, testée en association avec le belnacasan dans le projet que nous soutenons, appartient à ses inventeurs allemands, les Professeurs Giesinger et Giese, membres du consortium ARTEMIS. Le laboratoire MODAG qu'ils ont créé pour la développer a déjà réalisé un développement préclinique dans l'AMS et dans la maladie de Parkinson. Elle recherche aujourd'hui des investisseurs et des financements afin de préparer, d'ici 2021 ou 2022, des essais cliniques ciblant l'AMS. ¹

Belnacasan, alias VX 765, dans le labyrinthe des labos

Belnacasan, la molécule associée avec l'anle138b dans le projet ARTEMIS soutenu par notre association, a connu bien des tribulations.

Au départ, sous un nom d'agent secret, « VX 765 », elle a été développée pour des pathologies inflammatoires et rhumatologiques jusqu'aux essais cliniques de phase 2. Vertex, son laboratoire d'origine s'en est détourné et a vendu le brevet.

Rangé dans le stock des acquisitions « pour voir » de son nouveau propriétaire, un laboratoire ne connaissant ni la molécule, ni l'AMS, sa trace s'est un peu perdue pendant quelques temps. Les spécialistes de l'AMS l'ont remise dans le circuit de la recherche, couplée avec l'anle138b, pour ces tests pré-cliniques sur des souris AMS, avant, on l'espère, des essais sur les malades.

¹ MODAG a annoncé le 27 juin qu'elle venait de boucler un tour de table de 12 millions d'euros qui lui permettra de préparer un essai clinique de phase 1 de l'**anle138b**.

4 – avec les molécules Affitope, « vacciner » l'organisme afin qu'il produise des anticorps spécifiques pour se défendre contre l'alpha-synucléine. Les deux molécules d'immunisation active testées, PD01 et PD03, ont montré des effets bénéfiques chez les souris transgéniques. Avec des ressources limitées, AFFIRIS a déjà mené, en collaboration avec les équipes du Centre de référence de l'AMS à Bordeaux et Toulouse, une petite étude dans le cadre d'un projet de recherche européen - coût : 6 millions d'euros - qui a montré la bonne tolérance de ses molécules. Pour aller plus loin dans ces développements très lourds financièrement, la petite société autrichienne a décidé de cibler plutôt la maladie de Parkinson pour laquelle une étude clinique est en préparation, et de mettre en stand-by le développement dans l'AMS. Le défi étant de mobiliser un grand partenaire pour développer un programme plus ambitieux qui pourrait inclure l'AMS.

Où en est le projet ARTEMIS, recherche préclinique soutenue par ARAMISE ?

Sachant que chacune des 4 molécules étudiées par le consortium, utilisée isolément, n'assure pas un retour aux concentrations physiologiques de l'alpha-synucléine, les partenaires ont voulu tester l'efficacité de combinaisons de 2 stratégies.

Une combinaison en cours d'évaluation associe les stratégies 3 et 4 : anle138b et Affitope.

L'autre combinaison associe les stratégies 3 et 2, anle138b et belnacasan : **c'est le projet ARTEMIS que notre association soutient financièrement.**

Engagé en juin 2018, il se terminera en novembre 2019. Le financement d'Aramise contribue au salaire du Dr Miguel Lopez Cuina qui a une grande expérience du modèle de souris AMS sur lequel il travaille.

La recherche qu'il mène vise deux objectifs :

- évaluer les effets d'un traitement associant belnacasan et anle138b,
- mieux comprendre,
 - d'une part, l'activité de cet enzyme caspase 1, ciblé par le belnacasan, qui favorise l'agglomération de l'alpha-synucléine et,
 - d'autre part, l'effet de ce belnacasan sur le processus neurodégénératif.

Au terme des premiers mois de recherche, il apparaît que chez les souris ayant reçu les 2 molécules les neurones dopaminergiques ont été préservés, alors que la perte est de 30 à 40% chez les souris malades traitées par placebo.

Actuellement, le travail porte sur les accumulations d'alpha-synucléine, afin de voir si la combinaison « belnacasan + anle138b » permet de les réduire d'avantage qu'un traitement isolé par l'une des deux molécules.

Les résultats pourraient amener le petit laboratoire qui possède le brevet de cette molécule à réaliser un essai thérapeutique dans l'AMS. **Les conclusions de ce travail, disponibles à la fin de cette année, feront l'objet d'un rapport à l'association ARAMISE. ■**

Questions-réponses : un traitement, dans combien de temps ?

Combien de temps encore pour un traitement de l'AMS ? C'est bien sûr LA question qui sous-tend toutes celles qui ont été posées par les malades et les aidants, présents à Lyon ou en visio. Le Pr Meissner y a répondu de façon très claire et détaillée et avec, il faut le noter, un optimisme mesuré mais certain.

Pr W.M : Par rapport au stade où nous en étions il y a 10 ans, il y a vraiment des développements très intéressants en cours depuis que l'alpha-synucléine a été identifiée comme marqueur dans l'AMS et dans la maladie de Parkinson. En collaboration avec les collègues en Autriche, en Allemagne et une équipe aux USA, une dizaine de molécules ont été évaluées. Quatre ou 5 ont donné des résultats assez positifs pour que soit envisagé un développement clinique ou pour renforcer encore les données précliniques afin de convaincre les industriels d'aller plus loin.

Qu : Y a-t-il actuellement des essais cliniques en phase 3 ?

Pr W.M : Aucune actuellement. Avec l'étude Biohaven qui souhaite inclure environ 250 patients AMS et qui va démarrer sous peu, nous sommes dans une phase 2, qui vaut une phase 3, s'agissant d'une maladie rare. D'autres phases 2 se profilent, mais plutôt à l'horizon 2020, 2021.

Qu : Quand la phase 3 est terminée comment passe-t-on à la généralisation ? Les industriels doivent-ils être plus engagés ?

Pr W.M : Dans le cas d'une maladie rare, une seule large étude clinique positive est suffisante, contrairement à des maladies plus fréquentes où il faut plusieurs études de validation. Les industriels peuvent alors demander à l'Agence Européenne du Médicament une autorisation de mise sur le marché. Une fois cette autorisation obtenue, le laboratoire va se rapprocher de chaque ministère de la santé dans les différents pays européens pour négocier le prix de remboursement, et une fois le prix obtenu, le médicament peut être prescrit et utilisé par tous les patients.



Qu : L'immunothérapie est-elle une piste intéressante dans l'AMS ?

Pr W.M : Il y a des immunothérapies actives et passives. L'immunothérapie active, c'est la vaccination. Elle va stimuler la production par le malade d'anticorps spécifiques contre l'alpha-synucléine, avec comme objectif de soulager les oligodendrocytes en souffrance dans l'AMS et de limiter la progression de la maladie. C'est la stratégie d'AFFIRIS (voir la 4^{ième} stratégie du consortium ARTEMIS, page 3). Toutefois, 2/3 seulement des patients développent ces anticorps et nous ne comprenons pas encore pourquoi. Sachant aussi qu'une grande question est à résoudre avec l'immunothérapie, active ou passive, c'est la difficulté à atteindre le cerveau, bien protégé par la barrière hématoencéphalique qui ne laisse passer qu'une à 3 molécules pour 1000 injectées.

Dans l'immunothérapie passive, des anticorps sont directement administrés. Il n'y a pas encore d'étude sur cette immunothérapie passive chez les patients AMS mais deux grandes études sont actuellement en cours dans la maladie de Parkinson, avec deux laboratoires qui s'intéressent aussi à l'AMS.

Je suis en contact avec un autre laboratoire qui fait aussi de l'immunothérapie passive, très intéressé par l'AMS qu'il est en train d'explorer. Nous travaillons avec eux en nous appuyant sur notre base de données des 500 patients AMS qui ont été suivis à Toulouse et à Bordeaux depuis une dizaine d'années. Il s'agit de bien comprendre la

trajectoire des patients, la progression de la maladie et, par ce biais, de bien déterminer les critères d'inclusion pour une étude qui s'annonce en 2020/2021.

Qu : Avez-vous suffisamment de moyens ? Si vous aviez plus d'argent avanceriez-vous plus vite ?

Pr W.M : C'est évident ! Et je peux vous dire qu'aujourd'hui, notamment quand on recherche de l'argent public pour un essai thérapeutique, il est extrêmement difficile de l'obtenir. Car il faut savoir qu'un essai thérapeutique avec 200 ou 250 patients, conduit par des équipes hospitalières, nécessite plusieurs millions d'euros. Et si vous êtes un industriel avec des contraintes techniques et réglementaires supplémentaires, ce montant est encore plus élevé.

C'est un autre aspect de notre combat au quotidien : postuler à différents appels d'offres, former des consortiums pour convaincre avec nos projets et d'obtenir des financements, mais c'est vraiment très difficile.

Pourtant, j'ai vraiment un espoir car les industriels qui développent actuellement des stratégies ciblant l'alpha-synucléine, et qui sont surtout intéressés par des patients atteints de la maladie de Parkinson, vont venir plus fréquemment vers l'AMS. Et je pense que dans les 5 ans nous aurons plusieurs essais thérapeutiques concernant l'AMS avec des stratégies ciblant l'alpha-synucléine. ■

Les étapes du développement d'un médicament

Le développement d'un médicament est long, onéreux et difficile. Après les premières études chimiques et biologiques, une molécule arrive en recherche préclinique sur l'animal afin de comprendre son mode d'action, de tester son efficacité et son éventuelle toxicité avant son administration à l'homme.



Pourront commencer alors les coûteux essais cliniques, extrêmement cadrés et réglementés, qui supposent des engagements humains et financiers très importants. Ils se déroulent en plusieurs phases, selon des protocoles établis au niveau international :

■ **L'étude de phase 1** : elle vérifie sur un nombre restreint de **30 ou 40** personnes, en général des **volontaires sains**, si le médicament expérimental est sans danger pour l'être humain. Elle donne des informations importantes sur les effets secondaires, l'efficacité du mode d'administration choisi (voie orale, injection, etc.) et le dosage approprié. Cette étude demande en général au moins 2 ans, entre les démarches administratives, l'obtention des différentes autorisations, l'inclusion et le suivi des sujets, ainsi que la rédaction du rapport final de l'étude.

■ **L'étude de phase 2** évalue la sûreté d'emploi et l'efficacité du traitement dans un groupe plus important de participants, **entre 100 et 300 personnes (30-40 dans le cadre d'une maladie rare comme l'AMS), des patients cette fois**, et pour la première fois.

■ **L'étude de phase 3** doit confirmer l'efficacité d'un traitement, suivre l'apparition d'effets secondaires dans un **groupe important de 1000 à 3000 patients (200-300 dans le cadre d'une maladie rare comme l'AMS)**. Après cette phase, le traitement peut recevoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Lorsque le médicament est commercialisé interviennent les études de phase 4 qui poursuivent l'évaluation des effets secondaires à long terme et les nouveaux usages potentiels pour traiter d'autres symptômes

La procédure est un peu allégée dans le cas des maladies rares et des molécules dites « orphelines » qui ciblent ces maladies. Car par rapport à des maladies comme le diabète ou l'hypertension artérielle, il est impossible de réunir un millier de volontaires pour tester les médicaments. Les exigences pour obtenir une AMM sont donc moins importantes et une étude de phase 3 portant sur 200 ou 300 patients peut être suffisante, si elle est positive, dans des maladies comme l'AMS, pour obtenir la mise sur le marché du médicament.

« Après l'entrée d'un médicament en développement clinique, il faut quand même compter entre 5 et 10 ans pour qu'il parcoure les différentes phases et que tout le monde puisse en bénéficier. Une durée difficilement compressible qui génère beaucoup de frustration pour les patients, les aidants mais aussi pour les médecins-chercheurs. » souligne le Pr Meissner. ■

Biohaven : un essai clinique aux USA, puis en France à la fin de cette année.

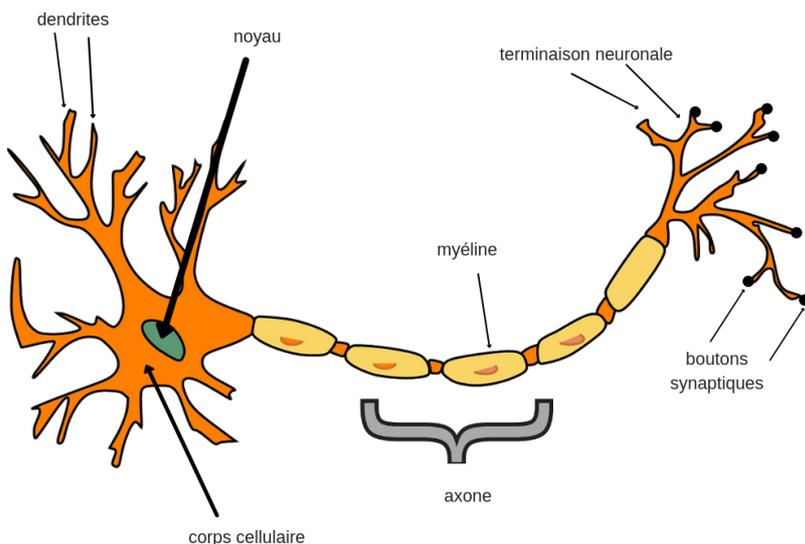


Elle s'est appelée AZD 3241 quand elle a été créée par Astra Zeneca et testée en 2015 sur une soixantaine de personnes, aux USA mais aussi à Bordeaux et Toulouse.

Elle a été renommée BHV 3241 en 2018, quand la société de biotechnologie américaine Biohaven en a racheté la licence.

C'est sous le nom de Verdiperstat que cette molécule va entrer en étude clinique de phase 3 dans quelques mois et jusqu'à fin 2021.

La molécule qui sera testée sur quelque 250 patients aux USA, mais également en France, ne vise pas l'alpha-synucléine. Elle vise à enrayer la perte de myéline que celle-ci provoque dans l'AMS. Une dégradation qui perturbe la circulation de l'influx nerveux.



But principal de l'étude : voir si Verdiperstat permet de ralentir la progression de la maladie. Au terme d'un premier essai sur 12 semaines, son action n'a pas été mise en évidence par l'imagerie médicale. « Toutefois », indique le Pr Meissner, « une petite différence des scores UMSARS, l'échelle qui évalue la sévérité des différents symptômes, est apparue entre les trois groupes participant à l'essai (placebo, 300 et 600 mg), avec un écart plus grand entre le placebo et la dose de 600 mg. Biohaven veut vérifier, avec un plus grand nombre de patients et

une durée d'essai plus longue, si cette différence est significative ».

Biohaven a publié la liste des 28 hôpitaux américains qui recruteront à partir du mois de juillet les malades volontaires. Les patients inclus dans l'essai auront entre 40 et 75 ans, ils auront fait l'objet d'un diagnostic d'AMS possible ou probable, de type P ou C. Ces personnes, plutôt en début de maladie, seront capables de parcourir une dizaine de mètres, avec l'aide éventuelle d'une canne ou d'un déambulateur. Les patients recrutés devront prendre des comprimés deux fois par jour, sans savoir s'il s'agit de la molécule ou d'un placebo, et sans interrompre leurs traitements habituels. Au cours des 11 mois de test, ils seront convoqués à 7 visites de contrôle, ce qui suppose la disponibilité d'un aidant.

Au-delà des Etats-Unis, l'essai sera ouvert à des malades européens, en Allemagne, en Autriche, et en France où la coordination sera assurée par le Pr Meissner. Les deux sites du Centre de référence, à Bordeaux et Toulouse, piloteront cet essai, mais 3 à 5 centres de compétences dont la sélection est en cours recruteront et suivront aussi des volontaires. Les inclusions commenceront progressivement, en France, à la fin de cette année et dureront plusieurs mois. Sachant que le dernier patient inclus sera suivi pendant un an, la durée totale de l'étude sera d'environ 2 ans. Le laboratoire pourrait commencer à analyser les résultats à l'automne 2021 et les résultats devraient être disponibles début 2022.



Parce qu'il concerne une maladie rare, Verdiperstat a obtenu récemment une désignation comme « médicament orphelin » de la Food and Drug Administration américaine et en même temps de l'Agence Européenne du Médicament. « Avec cette désignation, le laboratoire se met en contact très en amont avec la FDA et avec l'Agence européenne pour discuter de la façon dont sera conduite l'étude » explique le Pr Meissner, « si le laboratoire respecte bien cette feuille de route, l'obtention de l'AMM en est accélérée. Avec cette démarche, un médicament peut arriver sur le marché dans un délai plus court qu'avec le développement habituel qui prend une dizaine d'années. » ■
