



**Assemblée générale 2025 d'Aramise**  
**14 et 15 juin 2025**

## **Des traitements se préparent...**

### **“Repères”**

Le Pr Wassilios Meissner, et Mr Pierre Olivier Fernagut ont accepté, et nous les en remercions, d'intervenir au cours de notre session du dimanche matin, 15 juin.

Leurs interventions porteront :

- pour le Pr Meissner, responsable du Centre de référence de l'AMS à Bordeaux, sur les stratégies thérapeutiques en développement dans l'AMS,
- pour Pierre-Olivier Fernagut, docteur en neurobiologie, sur le programme de recherche fondamentale soutenu par Aramise dont il est le promoteur.

Nous avons pensé utile de vous proposer, avant de les écouter, un point sur les stratégies thérapeutiques en cours de développement dans l'AMS.

1

Chaque intervention sera suivie d'un temps d'échanges et de réponses à vos questions. Vous pourrez les poser en direct, oralement, ou via la messagerie de la session Zoom.

Vous pouvez aussi les formuler par écrit,

Soit via la messagerie d'Aramise : [ams.aramise@free.fr](mailto:ams.aramise@free.fr)

Soit via le document d'inscription à l'Assemblée Générale Framiform

\*\*\*\*\*

Il y a encore quelques années, nous ne vous aurions pas proposé une telle note : les essais cliniques n'existaient pas dans l'AMS.

Aujourd'hui, les candidats-médicaments nous donnent à espérer. D'autres questions se posent :

- nos hôpitaux, Centres de référence ou de compétences de l'AMS, seront-ils en capacité d'accueillir les essais cliniques qui se proposent ?
- l'estimation du nombre de personnes souffrant d'AMS en France est comprise entre 1,6 et 5 pour 100 000 habitants, soit entre 1100 et 3400 personnes, avec entre 400 et 1100 nouveaux cas chaque année. Nombre de ces malades sont suivis par des neurologues en ville, dans des établissements privés, ou des hôpitaux publics qui n'appartiennent pas au Réseau AMS.

**Comment élargir à ces malades l'accès aux essais cliniques ?**

## Stratégies « anti-alphasynucléine »

### ■ Essais cliniques terminé, en cours, en préparation dans l'AMS



#### Alterity Therapeutics, la fin et les suites de l'essai clinique d'ATH434

ATH 434 cible un excès de fer dans le cerveau qui peut interagir négativement avec l'alpha-synucléine et favoriser son mauvais repliement ainsi que la formation d'agrégats toxiques.

Depuis l'**annonce, fin janvier, des résultats de l'essai de phase 2** d'ATH434 dans le traitement de l'AMS, Alterity Therapeutics a poursuivi une **intense campagne de communication** visant notamment à réunir les moyens financiers de poursuivre les essais cliniques.

Le Pr Meissner a souligné d'emblée

- que le critère principal de l'étude, défini par les porteurs du projet eux-mêmes, à savoir une modification de la teneur en fer mesurée par IRM cérébrale, n'a pas démontré une différence significative entre le placebo et le candidat-médicament
- qu'un curieux « effet dose » révèle des résultats plus faibles avec le dosage le plus fort du traitement

La société a participé récemment au Congrès sur l'AMS organisé par l'association américaine, Mission MSA, et publié un communiqué enthousiaste quant à l'accueil qu'elle a reçu

[Voir sur le site d'Aramise](#)

- **“Alterity Therapeutics en vedette au Congrès international sur l'AMS”**, c'est le titre du communiqué publié le 12 mai par la société. *« Le congrès MSA nous a permis de partager les résultats de notre essai (...) avec d'éminents cliniciens et scientifiques spécialisés dans l'AMS, (...). L'efficacité remarquable de l'ATH434 (...) continue de susciter l'enthousiasme. »*
- Alterity a-t-elle réellement suscité l'enthousiasme qu'elle évoque ?
- a-t-elle publié des résultats scientifiquement recevables ?
- y a-t-il quelque chose à espérer d'ATH 434 ?

2



**En France, 3 hôpitaux** - les Centres de référence de Toulouse et Paris et le Centre de compétences AMS de Lyon - **participent**, avec une petite dizaine de patients, à l'essai clinique de phase 1 d'ION464. Cet **oligonucléotide antisens** vise à contrôler « à la source », dans la cellule, la production de protéines alpha-synucléines.

[Voir sur le site d'Aramise](#)

- est-ce que cet essai clinique se poursuit dans des conditions satisfaisantes et encourageantes ?



L'essai de phase 2 de l'anticorps anti- $\alpha$ synucléine Tak341 **devrait se terminer fin juillet 2025**. Il n'aura intégré en France que **3 patients AMS, à Marseille**, sur les 159 personnes qui auront participé à cet essai au niveau mondial. L'essai d'immunisation passive Takeda supposait que les Centres investigateurs puissent s'assurer la collaboration d'un service d'ophtalmologie pour la surveillance très étroite des patients qui s'impose dans cet essai. Bordeaux a dû renoncer à être Centre investigateur, faute de pouvoir assurer cette surveillance.

[Voir sur le site d'Aramise](#)

- au vu de cette réserve, Tak341 est-il un candidat-médicament sur lequel il faut compter ?



**Quatre Centres AMS, Bordeaux, Marseille, Paris et Toulouse, sont engagés depuis le mois de mars dans l'essai clinique de phase 2 "TOPAS-MSA" porté par TEVA.**

Nous connaissons sous l'appellation d'anle138b le composé appelé aujourd'hui Emrusolmin. Conçu il y a une dizaine d'années par la petite société allemande MODAG, dans le cadre d'un projet européen, ce « *composé à petite molécule se lie spécifiquement aux structures oligomères toxiques de l' $\alpha$ synucléine, il les dissout et empêche la formation de nouveaux oligomères* »

[Voir sur le site d'Aramise](#)

- Les centres investigateurs français ont-ils recruté le nombre de patients sur lequel ils tablaient ?
- comment se déroule cet essai qui impose certaines contraintes ?

3



**MASCOT, l'essai clinique de phase 3 de l'amlenetug de Lundbeck commence actuellement** aux USA, en Australie, Allemagne, Espagne, Japon, Corée. **En France, 4 à 8 centres investigateurs vont bientôt recruter des patients volontaires.** Ainsi, 360 patients AMS de par le

monde testeront ce nouvel anticorps monoclonal. MASCOT est un essai de phase 3. C'est donc le plus avancé parmi ceux que nous évoquons.

[Voir sur le site d'Aramise](#)

- un article de l'équipe de chercheurs de Lundbeck a été publié très récemment dans "Nature npj". Cette publication très complexe décrit les recherches qui ont abouti à la sélection de l'amlenetug. Ce candidat-médicament est « un anticorps monoclonal humain » : qu'est-ce que cela signifie ?
- Les résultats de l'essai de phase 2 permettent-ils d'espérer une efficacité de l'amlenetug ?



La Mayo Clinic de Rochester aux USA a commencé en janvier 2022 le recrutement de 76 personnes souffrant d'AMS, volontaires pour participer à l'essai clinique de phase 2 d'une thérapie cellulaire à base de "**cellules souches** mésenchymateuses autologues" (CSM).

**L'étude doit s'achever fin 2025** et déboucher éventuellement sur une étude de phase 3 qui concernerait non plus un seul mais plusieurs sites investigateurs.

[Voir sur le site d'Aramise](#)

- l'essai se poursuit-il comme prévu ?
- les cellules souches sont-elles un espoir pour les personnes touchées par l'AMS ?

## ■ Essais cliniques en cours dans la maladie de Parkinson



AC Immune



**AC Immune – Affiris : immunisation active en test dans la maladie de Parkinson**

La société suisse a repris, pour en assurer le développement, PD01/3, le composé mis au point il y a 10 ans, dans l'AMS, par Affiris, dans le cadre d'un projet européen.

AC Immune a annoncé début avril qu'au vu des résultats de la 1<sup>ière</sup> partie de l'essai de phase 2 engagé avec des patients souffrant d'un Parkinson précoce, elle pourrait décider de lancer cette année la deuxième phase de l'étude VacSYn avec un maximum de 150 patients parkinsoniens.

[Voir sur le site d'Aramise](#)

- AC Immune indique que "*l'ACI-7104.056 est une formulation optimisée de son prédécesseur, PD0, l'immunothérapie active anti- $\alpha$ -synucléine, cliniquement validée*". Ce candidat-médicament est bien connu du Pr Meissner qui a coordonné le groupe de 5 partenaires européens au sein duquel le composé a été mis au point. Peut-on attendre à terme un essai dans l'AMS de ce "vaccin anti- $\alpha$ -synucléine" ?
- Où en est AC Immune du développement annoncé en 2022 d'un « traceur » d'imagerie cérébrale qui permettrait de diagnostiquer spécifiquement l'AMS ?



AskBio

Parallèlement à une expérimentation dans la maladie de Parkinson, **AskBio** a commencé en janvier 2025 une petite étude de phase 1 qui va concerner, aux USA, 9 patients souffrant d'**AMS-P** ([NCT04680065](#)).

Cette filiale de Bayer dédiée aux thérapies géniques teste AB-1005, une technique de stimulation de la production du GDNF, un facteur de développement et de survie des neurones, administré par injection neurochirurgicale dans des régions localisées du cerveau.

Voir <https://www.askbio.com/>

- cette technique, testée seulement dans l'AMS de type P, semble très délicate à mettre en œuvre. A-t-elle un avenir dans l'AMS ?

## ■ Des laboratoires qu'on ne connaît pas encore et qui travaillent sur l'AMS



On connaissait sous une autre bannière le travail repris par ce laboratoire sur les "tyrosine kinases d'Abelson" (kinases c-Abl), des enzymes qui se développent à l'intérieur des cellules, jouent un rôle important dans les leucémies, mais aussi dans les synucléinopathies comme l'AMS. Bloquer l'action de ces c-Abl pourrait réduire l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine, améliorer la dégradation des agrégats et ralentir la perte neuronale.

Cette stratégie thérapeutique a été développée dans la maladie de Parkinson par la société US Inhibikase Therapeutics qui avait obtenu de la Food and Drug Administration l'autorisation de tester sa molécule risvodétinib dans l'AMS. Au mois de mai, le risvodétinib est devenu ABLi-148009, molécule-phare d'une nouvelle société américaine, ABLi Therapeutics.

**ABLi annonce un prochain essai clinique « Risvodétinib ABLi-148009-202 » dans l'atrophie multi-systématisée.** Cet essai de phase 2/3 devrait être mené **dans une trentaine de centres investigateurs répartis dans l'Union européenne (UE) et aux États-Unis.** Le Professeur Meissner apparaît sur le site internet de la nouvelle société comme membre de son conseil scientifique.

Voir <https://www.ablitherapeutics.com/>

- quel espoir peut-on mettre dans cette stratégie thérapeutique ?
- dans combien de temps l'essai annoncé dans l'AMS commencera-t-il ? des Centres français y participeront-ils ?



**La société suédoise BioArtic** a été à l'origine du lécanemab, l'anticorps monoclonal contre la maladie d'Alzheimer commercialisé désormais par Biogen sous le nom de Leqembi. Elle travaille aussi sur les synucléinopathies et développe une immunisation passive avec l'anticorps monoclonal exidavnemab qui cible et détruit les agrégats toxiques d' $\alpha$ -synucléine.

**Elle a engagé une étude de l'exidavnemab dans la maladie de Parkinson**, cet essai de phase 2 va concerner 24 patients en Pologne et en Espagne. Début mai 2025, les autorités sanitaires polonaises et espagnoles ont autorisé BioArtic à élargir cet essai et à y ajouter **12 patients souffrant d'AMS.**

Voir <https://www.bioarctic.com/en/>

- s'agit-il d'une molécule d'intérêt ?
- comment s'explique le fait qu'il n'y ait pas de site investigateur en Suède, ainsi que le choix inhabituel des sites retenus en Europe ?



Le Taïwanais Yoda Therapeutics annonçait en mars "avoir traité le premier patient lors de l'essai de phase 2 du YA-101 pour l'atrophie multisystématisée". Une quarantaine de patients, dans 2 sites investigateurs à Taïwan et 6 aux USA devraient tester le YA-101, "**une nouvelle entité chimique (NCE)** conçue pour traiter les maladies neurodégénératives en inhibant la neuroinflammation et en améliorant la plasticité neuronale".

Voir <https://yodapharma.com>

- **YODA se présente comme “une entreprise basée sur l’IA** qui fait progresser la recherche et le développement de médicaments ciblant les troubles du système nerveux central”.
- qu’est-ce qu’une “nouvelle entité chimique” (NCE) ?



La société israélienne **Cytora** teste un traitement innovant à base de **cellules souches prélevées dans la bouche**, les **hOMSC**. Dans une première étude chez l'humain, ce traitement a montré qu'il est sûr et pourrait ralentir l'évolution de la maladie chez des patients à un stade modéré.

Une petite étude de phase 1 a montré que les patients traités ont vu leur état moins se dégrader que ce qu'on observe habituellement. Des tests chez la souris confirment que ces cellules protègent le cerveau et réduisent l'inflammation.

Voir <https://www.cytorastem.com/>

- La thérapie qu'ils développent semble magique. Cytora indique : « Une minuscule biopsie de 4x3x2 mm d'un donneur sain permet de produire des milliers de doses. Ces cellules combinent une forte efficacité thérapeutique et une excellente tolérance, sans provoquer de rejet immunitaire chez les receveurs allogéniques, rendant possible une thérapie cellulaire "prête à l'emploi" ».
- Cytora a présenté ces premiers résultats il y a quelques semaines au Congrès de Mission MSA. Que faut-il en penser ?

## Hypotension orthostatique neurogène



**Traiter l'hypotension orthostatique** d'origine neurologique, c'est l'objectif du traitement par l'**ampreloxétine** testé actuellement dans l'essai de phase 3 CYPRESS. Une centaine de patients de par le

monde sont inclus dans cet essai qui doit se terminer fin 2026.

[Voir sur le site d'Aramise](#)

- [Clinical Trials](#) indique pour la France 3 sites investigateurs en phase de recrutement : Bordeaux, Toulouse, ainsi que Nîmes qui n'est pas un Centre de compétence AMS en France. L'essai a-t-il commencé ? D'autres sites vont-ils ouvrir ?
- concernant l'hypotension orthostatique, où en est-on pour la Droxidopa ? Ce médicament qui a été testé, qui est disponible aux USA, est-il encore délivré en France via des Autorisations d'Accès Compassionnel ?