

Mise au point sur les traitements de l'AMS - Janvier 2013

Wassilios Meissner – CHU Bordeaux - Centre de référence pour l'AMS Toulouse-Bordeaux

Des progrès récents ont généré de nouveaux espoirs pour le développement de médicaments pour les patients atteints d'atrophie multisystématisée (AMS). Dans cette optique, des chercheurs en Europe et aux États-Unis ont mis au point des échelles d'évaluation qui peuvent être utilisées pour suivre la progression de l'AMS. Il existe maintenant différents nouveaux modèles animaux qui peuvent être utilisés pour l'identification chez l'animal des molécules les plus prometteuses avant leur évaluation dans des études cliniques.

Même s'il existe des traitements pour soulager certains symptômes, aucun traitement n'est disponible afin de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie. Le développement de ce type de traitement pour les patients AMS est la priorité absolue de la recherche.

Plusieurs études évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance, du riluzole et de la minocycline n'ont pas montré de bénéfice pour les patients AMS. Malgré les résultats négatifs, ces études sont très encourageantes, car elles prouvent que près de 400 patients AMS peuvent être inclus dans un essai de traitement - ce qui est remarquable pour une maladie rare - en soulignant la possibilité de mener de vastes essais cliniques dans le futur.

L'inflammation du cerveau semble jouer un rôle important dans la progression de l'AMS. Dans l'essai de la minocycline, une suppression de l'activation des cellules impliquées dans le développement de l'inflammation du cerveau (cellules microgliales) a été observée. La minocycline ou d'autres composés apparentés qui réduisent l'activation de la microglie pourraient ainsi être efficaces dans les stades précoces de la maladie où l'activation de la microglie contribue plus clairement à la progression de la maladie.

L'essai de l'hormone de croissance a montré une nette différence de la progression des symptômes entre le groupe traité et le groupe placebo. Cependant, cette différence n'a pas été significative dans l'analyse statistique. Il se peut que l'étude n'ait pas eu assez de puissance – ce qui signifie que l'inclusion d'un plus grand nombre de patients aurait pu permettre de démontrer une différence significative entre le traitement actif et le placebo. Dans cet esprit, un nouvel essai incluant un nombre suffisant de patients pourrait être un succès. Pour le moment il n'y a pas de financement pour une telle étude, mais il se peut que la collaboration

entre l'académique, les compagnies pharmaceutiques et les associations de patients aboutisse à un nouvel essai.

La rasagiline, un traitement pour la maladie de Parkinson, et la fluoxétine, un antidépresseur, réduisent la perte neuronale dans des modèles animaux de l'AMS. La rasagiline et la fluoxétine ont récemment été évalués dans deux grands essais cliniques. Les deux études, qui portaient sur un grand nombre de patients français, n'ont malheureusement pas montré un bénéfice pour les patients AMS.

La transplantation de cellules mésenchymateuses a été testée dans une étude clinique pilote chez les patients AMS. La sévérité des symptômes est restée inchangée chez les patients qui ont été traités avec des cellules mésenchymateuses, tandis que ceux ayant reçu un placebo ont montré une aggravation au fil du temps. Cependant, les groupes de patients n'ont pas été bien appariés, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats. Les résultats positifs d'une étude mieux conçue ont été publiés en Avril 2012. Semblable à la première étude, l'effet des cellules mésenchymateuses n'a été testé que chez un petit nombre de patients. Cette étude a soulevé des problèmes de sécurité car 30% des patients ont montré des signes d'un accident vasculaire cérébral à l'imagerie après l'injection des cellules mésenchymateuses dans les artères du cou. Un grand essai multicentrique international sera probablement nécessaire avant que nous puissions savoir clairement si les cellules mésenchymateuses sont un traitement efficace pour l'AMS.

Des dépôts anormaux d'une protéine du cerveau appelée alpha-synucléine sont caractéristiques de l'AMS. Dans les modèles animaux, la rifampicine, un médicament qui a été utilisé pendant des décennies comme traitement contre la tuberculose, inhibe la formation de l'alpha-synucléine et ralentit ainsi la progression de la maladie. Un essai clinique avec la rifampicine est en cours aux Etats-Unis. Il a inclus une centaine de patients qui sont suivis pendant un an.

D'autres thérapies expérimentales sont en développement. Il s'agit notamment de vaccination suite à laquelle les dépôts d'alpha-synucléine sont éliminés par le système immunitaire du corps. Un autre axe de recherche prometteur est le développement de traitements basés sur les facteurs de croissance qui permettent de soutenir et de promouvoir les cellules du cerveau. Au total, il est très encourageant de constater que tant de chercheurs travaillent actuellement sur

de nouveaux traitements potentiels pour l'AMS. Des progrès récents ouvrent la voie à un nombre croissant d'essais thérapeutiques à venir. Ces progrès suscitent un nouvel espoir de trouver des traitements qui ralentissent ou arrêtent la progression de l'AMS.