

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 septembre 2017 (21.09.2017)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2017/157952 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 38/16 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2017/056017

(22) Date de dépôt international :
14 mars 2017 (14.03.2017)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1652093 14 mars 2016 (14.03.2016) FR

(72) Inventeur; et

(71) Déposant : GEFFARD, Michel [FR/FR]; 200 avenue de
Thouars, 33400 TALENCE (FR).

(74) Mandataire : CENATIEMPO, Julie; AQUINOV, Allée
de la Forestière, 33750 Beychac et Caillau (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS,
RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))



WO 2017/157952 A1

(54) Title : POLYCOMPLEXES OF POLY-LYSINE COMPOUNDS FOR PREVENTING AND/OR COMBATTING AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

(54) Titre : POLYCOMPLEXES DE COMPOSES POLY-LYSINE POUR LA PREVENTION ET/OU LA LUTTE CONTRE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

(57) Abstract : The subject matter of the invention is a polycomplex composed of multiple poly-lysine compounds, said poly-lysine compounds being composed of at least one small molecule conjugated with a poly-lysine. The invention also relates to the compositions containing the polycomplex and to the use thereof as a therapeutic preparation, in particular for the prevention and treatment of amyotrophic lateral sclerosis.

(57) Abrégé : L'objet de l'invention est un polycomplexe constitué par plusieurs composés Poly-lysine, lesdits composés Poly-lysine étant constitués par au moins une petite molécule conjuguée à une Poly-lysine. L'invention concerne également les compositions l'incluant et leur utilisation comme préparation thérapeutique notamment dans la prévention et le traitement de la Sclérose Latérale Amyotrophique.

**POLYCOMPLEXES DE COMPOSES POLY-LYSINE POUR LA PREVENTION ET/OU LA LUTTE
CONTRE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE**

La présente invention concerne des polycomplexes de composés Poly-lysine (PLL) particuliers ainsi que des compositions les incluant. Ces polycomplexes sont particulièrement utiles comme substances actives d'agents thérapeutiques, en particulier dans la prévention et/ou le traitement de la Sclérose Latérale Amyotrophique dite « SLA ».

- 5 La SLA est une maladie neurodégénérative évolutive liée à la mort progressive des motoneurones, cellules nerveuses qui commandent les muscles volontaires. L'atteinte concerne à la fois les motoneurones périphériques, en relation directe avec les muscles, et les motoneurones centraux situés dans le cortex moteur, dans le tronc cérébral, le bulbe et la corne antérieure de la moëlle épinière.
- 10 Cette dégénérescence systématisée des motoneurones se traduit par de nombreux troubles moteurs tels que l'existence de spasmes liés à une dysrégulation du tonus musculaire, une augmentation des réflexes ostéo-tendineux, des fasciculations, ou encore des paralysies associées à une atrophie musculaire. Il n'y a pas ou peu d'autres signes d'atteinte neurologique, notamment aucun trouble sensitif, oculomoteur ou démentiel. D'autres
- 15 symptômes complémentaires se surajoutent aux troubles moteurs, à savoir : constipation, amaigrissement, douleurs, œdèmes, troubles vasomoteurs, troubles du sommeil et respiratoires.

Selon le lieu où débute l'atteinte des motoneurones périphériques, on distingue trois grandes formes de SLA : la forme bulbaire et cervico-brachiale, la forme haute (motoneurones du

20 cortex et centraux) et la forme basse ou lombo-sacrée.

La forme à début spinal est liée à l'atteinte initiale des motoneurones de la moëlle épinière, entraînant des troubles de la motricité des membres supérieurs ou inférieurs.

La forme bulbaire est liée à l'atteinte initiale de neurones moteurs du tronc cérébral et provoque des troubles de la parole et de la déglutition.

- 25 Il existe également une forme de SLA qui débute avec l'atteinte des motoneurones du cortex moteur.

Quelle que soit la forme initiale, la neurodégénérescence évolue progressivement en « tache d'huile » vers une forme ayant de multiples handicaps qui influencent le pronostic. Dans la

majorité des cas, la mort est due à une déficience respiratoire aggravée par des surinfections bronchiques. La médiane de survie est de 3-5 ans dans plus de 70% des cas.

Quelle que soit la forme initiale, la neurodégénérescence évolue progressivement en « tache d'huile » vers une forme ayant de multiples handicaps qui influencent le pronostic. Dans la

5 majorité des cas, la mort est due à une déficience respiratoire aggravée par des surinfections bronchiques. La médiane de survie est de 3 à 5 ans dans plus de 70% des cas.

Plusieurs gènes (SOD1, ALS2, SPG20, UBQL2, C9ORF72, etc...) ont été identifiés dans des formes familiales de SLA. Mais ces mutations géniques ne représentent que quelques pourcentages de malades atteints de SLA. Dans la majorité des cas la SLA se manifeste de

10 façon sporadique. On ne note pas de gradient de distribution dans le monde comme c'est le cas pour d'autres affections neurologiques comme la Sclérose en Plaques mais toutefois on note des régions (ou isolats) à plus forte prévalence.

Actuellement, il n'existe aucun traitement étiologique capable de stopper l'évolution de la SLA. Le seul produit, le Rilutek ou Riluzole, est un anti-glutamate. Il apporte une médiane de

15 survie de trois à six mois supplémentaires au malade, ce qui est très peu. De plus, ce produit entraîne de nombreux effets secondaires (toxicité hépatique). La prise en charge des malades se limite à la prévention des dysfonctions motrices, à l'aide aux handicaps et aux traitements symptomatiques de la maladie. En outre, cette prise en charge demande l'intervention de professionnels et nécessite une hospitalisation et un suivi particulier, lourd pour les malades

20 et la collectivité.

La recherche de traitements efficaces pour la SLA, capables de maîtriser la progression de la maladie, faciles d'administration, avec peu ou pas d'effets secondaires, est par conséquent un axe prioritaire en santé humaine.

Depuis plus de 20 ans, la SLA a fait l'objet de nombreux travaux fondamentaux en recherche

25 biomédicale, qui ont permis de constater notamment que :

- la neurodégénérescence est liée à une hyperproduction de radicaux libres et d'espèces oxygénées réactives variés, entraînant des modifications protéiques endogènes, une agrégation protéique et la mort neuronale (apoptose) ;

- des "stimuli" extérieurs tels que bactériens, viraux, toxiques, polluants, exercices

30 musculaires intenses, décharges électriques répétées, participent à l'accélération de la neurodégénérescence ;

- lorsque les processus pathogéniques sont engagés dans la SLA, aucune recherche n'a pu identifier des produits ayant une activité inhibitrice, voire stabilisatrice.

Malgré de nombreux essais cliniques, et ce, depuis plus d'une vingtaine d'années, aucun traitement efficace n'existe à ce jour.

5 L'objectif de l'invention est de proposer une solution thérapeutique dans la prévention et/ou la lutte contre la SLA, plus efficace que les rares traitements thérapeutiques actuels, en particulier une solution capable :

- de maîtriser les mécanismes oxydatifs et radicalaires délétères, et
- de contrôler les "facteurs" ou éléments "extérieurs" (bactériens, viraux, toxiques)

10 intervenant dans la chronicité.

Pour y répondre, l'invention propose d'utiliser des polycomplexes constitués par plusieurs composés Poly-lysine, lesdits composés Poly-lysine étant constitués par au moins une molécule conjuguée à une Poly-lysine, lesdits polycomplexes comprenant au moins les composés Poly-lysine suivants :

- 15 ▪ Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- 20 ▪ Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Acide thioctique-Poly-lysine.

Ces polycomplexes sont préférentiellement utilisés avec au moins un autre polycomplexe constitué par plusieurs composés Poly-lysine, lesdits composés Poly-lysine étant constitués
25 par au moins une molécule conjuguée à une Poly-lysine. Les polycomplexes peuvent être utilisés ensemble dans une même composition ou dans des compositions différentes mais administrées ensemble dans un même traitement.

L'invention a également pour objet des compositions comprenant au moins un polycomplexe selon l'invention, ainsi que ces compositions (comprenant un polycomplexe ou une
30 association de polycomplexes) pour leur utilisation comme substance active d'un médicament, en particulier dans la prévention et/ou le traitement de la SLA.

En effet, de façon avantageuse, les polycomplexes comme substance active d'un médicament selon l'invention sont très efficaces pour prévenir et lutter contre la SLA.

D'autres caractéristiques et avantages ressortiront de la description en détails de l'invention qui va suivre.

- 5 L'invention vise donc des polycomplexes constitués par plusieurs composés Poly-lysine, lesdits composés Poly-lysine étant constitués par au moins une petite molécule conjuguée à une Poly-lysine.

Par « polycomplexe » au sens de l'invention, on entend un mélange ou une formulation comprenant plusieurs composés Poly-lysine.

- 10 Les polycomplexes selon l'invention comprennent plusieurs composés Poly-lysine. Un composé Poly-lysine est constitué par une ou plusieurs molécules conjuguée(s) à une Poly-lysine.

Par « molécule conjuguée à une Poly-lysine » ou « molécule greffée sur une Poly-lysine », on entend une molécule liée à la Poly-lysine par liaison covalente ou liaison non covalente

- 15 (notamment hydrogène, ionique Van der Waals).

La poly-lysine est une macromolécule d'unités de lysines, préférentiellement de L-lysine (poly-L-lysine), linéaire ou ramifiée dont le nombre (n) de sous-unités est préférentiellement au moins de 30 lysines : $n \geq 30$ lysines.

- 20 Les molécules conjuguées à une Poly-lysine dans les composés Poly-lysine sont des « petites molécules », c'est-à-dire des molécules de petite taille, plus particulièrement des molécules de taille inférieure à 1 000 daltons, encore plus particulièrement entre 75 et 500 daltons s'il ne s'agit pas de protéines.

Les polycomplexes selon l'invention comprennent préférentiellement au moins les composés Poly-lysine suivants :

- 25
- Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- 30
- Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine

- Acide thioctique-Poly-lysine.

Le Glutaraldéhyde réduit et l'Anhydride glutarique sont des agents réactionnels qui permettent en particulier de lier de façon covalente la petite molécule à la poly-lysine.

Ils peuvent également comprendre en plus les composés Poly-lysine suivants :

- 5 ▪ Biotine-Poly-lysine
- Acide pantothénique-Poly-lysine
- Acide ascorbique-Poly-lysine
- Alpha tocophérol-Poly-lysine
- Acide rétinoïque-Poly-lysine
- 10 ▪ Coenzyme Q10-Poly-lysine
- Spermine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine

Selon une première variante, l'invention vise un polycomplexe constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :

- Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- 15 ▪ Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 20 ▪ Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Acide thioctique-Poly-lysine.

Ce polycomplexe est dit « Polycomplexe 1 ».

Selon une autre variante, l'invention vise un polycomplexe constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :

- 25 ▪ Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- 30 ▪ Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Acide thioctique-Poly-lysine

- Biotine-Poly-lysine
- Acide pantothénique-Poly-lysine
- Acide ascorbique-Poly-lysine
- Alpha tocophérol-Poly-lysine
- 5 ▪ Acide rétinoïque-Poly-lysine
- Coenzyme Q10-Poly-lysine
- Spermine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine.

Ce polycomplexe est dit « Polycomplexe 2 ».

La concentration en chacune des petites molécules conjuguées à la Poly-lysine dans le
10 polycomplexe est préférentiellement comprise entre $6 \cdot 10^{-5}$ M et $1 \cdot 10^{-4}$ M, encore plus
préférentiellement entre $3 \cdot 10^{-5}$ M et $2 \cdot 10^{-4}$ M. Cette concentration peut être mesurée, par
exemple, par spectroscopie Ultra-Violet/Visible, par chromatographie en phase gazeuse et en
phase liquide couplée à un spectromètre de masse. La corrélation en μg , masse des petites
molécules conjuguées à la Poly-lysine, est de 5 à 350 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

15 Les composés Poly-lysine constituant les polycomplexes sont de façon connue obtenus par
greffage de petites molécules sur la Poly-lysine. Le procédé de greffage est préférentiellement
le suivant :

- la petite molécule est activée par un agent d'activation ou agent de
couplage pour former un intermédiaire petite molécule-agent de couplage ;
- 20 - pour certaines molécules, comme les acides aminés, cet intermédiaire petite
molécule-agent d'activation réagit avec le groupement aminé du résidu lysyl
par la formation d'une liaison amide ou d'imine réduite,
pour d'autres molécules, telle que l'alpha-tocophérol, le groupement
carboxylique est directement activé par l'éthylchloroformiate en milieu
25 anhydre ; la liaison amide se fait directement sur le groupement epsilon-aminé
de la lysine ;
- ensuite le complexe petite molécule-Poly-lysine est purifié ;
- le produit final est obtenu sous forme liquide ; il peut être lyophilisé afin
d'obtenir une forme solide.

30 Par agent d'activation ou agent de couplage au sens de l'invention, on entend : un produit
capable de créer une liaison covalente entre le $-\text{COOH}$ ou $-\text{NH}_2$ de la petite molécule et le

groupement aminé préférentiellement epsilon aminé du polypeptide. Il peut s'agir par exemple du glutaraldéhyde ou de l'éthyl chloroformiate ou l'anhydride glutarique.

Les polycomplexes selon l'invention sont constitués par plusieurs composés poly-lysine. Ils peuvent se présenter sous forme liquide, ou sous forme solide, c'est-à-dire en poudre après

5 lyophilisation par exemple.

Ils peuvent être obtenus par la mise en œuvre du procédé suivant :

- chaque composé Poly-lysine (préférentiellement obtenu tel que précédemment décrit) destiné à être intégré dans le polycomplexe, se présente sous forme liquide, et permet après calcul de la concentration en petites molécules, de prendre un volume donné à prélever pour obtenir la concentration finale et le volume final souhaités dans le polycomplexe ;
- avant prélèvement, les composés Poly-Lysine sont agités vigoureusement à la main ou mécaniquement ;
- les composés sont ensuite mélangés ; le mélange liquide est réalisé à des

10

15

20

Le mélange obtenu peut être notamment congelé puis lyophilisé pour obtenir une poudre. La poudre obtenue peut ensuite être mélangée à des excipients pour obtenir une composition pharmaceutique (préparation thérapeutique, médicament) adaptée en fonction du mode d'application.

25

En effet, les polycomplexes selon l'invention sont destinés à être administrés à l'animal ou à l'être humain. Ils sont utilisés comme substances actives d'un médicament et sont préférentiellement intégrés dans une composition afin de constituer une préparation thérapeutique ou un médicament.

30

L'invention a donc également pour objet les compositions comprenant au moins un polycomplexe constitué par plusieurs composés Poly-lysine, lesdits composés Poly-lysine étant constitués par au moins une molécule conjuguée à la Poly-lysine, ledit polycomplexe comprenant au moins les composés Poly-lysine suivants :

- Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 5 ▪ Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Acide thioctique-Poly-lysine.

Selon un mode de réalisation, la composition comprend au moins deux polycomplexes.

- 10 Selon une variante, elle peut en particulier comprendre au moins un Polycomplexe 1 et/ou un Polycomplexe 2. Elle peut aussi comprendre d'autres polycomplexes comprenant plusieurs composés Poly-lysine constitués par au moins une molécule conjuguée à la Poly-lysine.

Selon une autre variante, la composition selon l'invention peut comprendre au moins deux polycomplexes :

- 15 - au moins un polycomplexe choisi parmi le Polycomplexe 1 et le Polycomplexe 2,
- et au moins un polycomplexe comprenant plusieurs composés Poly-lysine constitués par au moins une molécule conjuguée à la Poly-lysine, ledit polycomplexe étant choisi parmi les polycomplexes suivants :
- 20 ○ un Polycomplexe 3 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :
- Biotine-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - 25 ▪ Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide pantothénique-Poly-lysine
 - Acide ascorbique-Poly-lysine
 - Alpha tocophérol-Poly-lysine
 - Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - 30 ▪ Acide oléique-Poly-lysine
- un Polycomplexe 4 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :

- Acide oléique-Poly-lysine
- Acide palmitoléique-Poly-lysine
- Acide linoléique-Poly-lysine
- Cholestérol-Poly-lysine
- 5 ▪ Acide laurique-Poly-lysine
- Acide palmitique-Poly-lysine
- Acide myristique-Poly-lysine
- Acide thioctique-Poly-lysine
- un Polycomplexe 5 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine
- 10 suivants :
 - Acide laurique-Poly-lysine
 - Acide lactique-Poly-lysine
 - Acide pyruvique-Poly-lysine
- un Polycomplexe 6 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine
- 15 suivants :
 - Acide acétique-Poly-lysine
 - Acide butyrique-Poly-lysine
 - Acide lactique-Poly-lysine
 - Acide propionique-Poly-lysine
 - 20 ▪ Acide pyruvique-Poly-lysine.
- un Polycomplexe 7 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine
- suivants :
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Alpha tocophérol-Poly-lysine
 - 25 ▪ Acide ascorbique-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - Spermine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine.
 - Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - 30 ▪ Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine

- Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- un Polycomplexe 8 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :
 - 5 ▪ Acide oléique-Poly-lysine
 - Farnésyl cystéine-Poly-lysine
 - Cholestérol-Poly-lysine
 - Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Acide linoléique-Poly-lysine
 - 10 ▪ Acide myristique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide azélaïque-Poly-lysine
- un Polycomplexe 9 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :
 - 15 ▪ Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
- un Polycomplexe 10 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :
 - 20 ▪ Acide laurique-Poly-lysine
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - Acide linoléique-Poly-lysine
 - 25 ▪ Cholestérol-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Acide myristique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - 30 ▪ Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Acide pyruvique-Poly-lysine.
 - Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine

- 5
 - Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- un Polycomplexe 11 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :
 - 10
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide azélaïque-Poly-lysine
 - Farnésyl cystéine-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - 15
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Acide gamma-aminobutyrique- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - un Polycomplexe 12 constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :
 - 20
 - 5-hydroxytryptamine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - 5-hydroxytryptophane- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - LDopa- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Acide gamma-aminobutyrique- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 25 Selon une variante préférée, la composition comprend au moins les polycomplexes suivants :
 - au moins un polycomplexe choisi parmi le Polycomplexe 1 et le Polycomplexe 2, éventuellement au moins le Polycomplexe 1 et le Polycomplexe 2,
 - et au moins le Polycomplexe 3.
- Selon une autre variante préférée, la composition comprend au moins les polycomplexes
- 30 suivants :
 - au moins un polycomplexe choisi parmi le Polycomplexe 1 et le Polycomplexe 2, éventuellement au moins le Polycomplexe 1 et le Polycomplexe 2,

- et au moins le Polycomplexe 3, le Polycomplexe 4, le Polycomplexe 5 et le Polycomplexe 6.

Pour un choix thérapeutique judicieux, le ou les polycomplexe(s) contenant des anti-oxydants et/ou des piègeurs à radicaux libres sont préférentiellement présents dans la composition en une quantité au moins 2,5 fois plus importante en concentration molaire par rapport aux autres polycomplexes ne contenant pas d'anti-oxydants et/ou de piègeurs à radicaux libres. L'objectif est d'administrer au moins 2,5 fois plus d'antioxydants et piègeurs à radicaux libres que d'acides gras ou autres composés (dérivés lipophiles, acides aminés et dérivés).

En particulier, dans la variante comprenant au moins le Polycomplexe 1 et/ou 2, et les Polycomplexes 3, 4, 5 et 6, la quantité de Polycomplexes 1 et/ou 2 et 3 ensemble (ces polycomplexes comprenant des antioxydants et/ou piègeurs à radicaux libres), est au moins 2,5 fois plus importante que la quantité de Polycomplexes 4, 5 et 6 ensemble.

La concentration en chacune des petites molécules dans les polycomplexes présents est préférentiellement comprise entre $6 \cdot 10^{-5}$ et $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L, encore plus préférentiellement entre $3 \cdot 10^{-5}$ et $2 \cdot 10^{-4}$ mol/L.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toute forme adaptée à une administration thérapeutique à l'homme ou l'animal, en particulier sous forme de comprimés sublinguaux, de gélules, de solution buvable, solution injectable, inhalateur pressurisé à valve doseuse, comprimé, gélule, pommade, crème, suppositoire ou patchs adaptés à une administration par voie per cutanée. Préférentiellement, les compositions selon l'invention sont sous forme de gélules ou comprimés gastro résistantes adaptées à la voie sublinguale, préférentiellement des comprimés sublinguaux.

Les polycomplexes présents dans les compositions sont des substances actives qui présentent un effet thérapeutique.

En plus du ou des polycomplexes selon l'invention, les compositions peuvent comprendre également d'autres constituants, notamment des excipients n'ayant pas d'effet thérapeutique, comme par exemple du mannitol, de l'amidon, de la cellulose microcristalline, du polyéthylèneglycol, du talc, du stéarate de magnésium, de la silice et autres excipients nécessaires à la formulation galénique du comprimé. Si la composition se présente sous une forme adaptée à la voie injectable, elle comprend préférentiellement le sérum isotonique salé. Etant donné que les polycomplexes selon l'invention présentent un effet thérapeutique, l'invention a donc également pour objet ces polycomplexes et/ou compositions pour leurs

applications thérapeutiques préventives et/ou curatives, en particulier pour la prévention et/ou le traitement de la SLA.

En particulier l'invention vise les compositions comprenant au moins un polycomplexe selon l'invention pour leur application comme médicament.

5 Selon un mode de réalisation, l'invention vise une composition comprenant un Polycomplexe 1, pour son utilisation comme médicament en association avec au moins une composition comprenant au moins un polycomplexe choisi parmi les polycomplexes suivants :

- un Polycomplexe 2,
- un Polycomplexe 3,
- 10 ○ un Polycomplexe 4,
- un Polycomplexe 5,
- un Polycomplexe 6,
- un Polycomplexe 8,
- un Polycomplexe 9.

15 Selon un autre mode de réalisation, l'invention vise une composition comprenant un Polycomplexe 2, pour son utilisation comme médicament en association avec au moins une composition comprenant au moins un polycomplexe choisi parmi les polycomplexes suivants :

- un Polycomplexe 3,
- un Polycomplexe 4,
- 20 ○ un Polycomplexe 5,
- un Polycomplexe 6,
- un Polycomplexe 7,
- un Polycomplexe 8,
- un Polycomplexe 10,
- 25 ○ un Polycomplexe 11,
- un Polycomplexe 12.

Selon une variante préférée, l'invention vise une composition comprenant un Polycomplexe 1 et/ou 2, pour son utilisation comme médicament en association avec au moins une composition comprenant au moins un Polycomplexe 3.

30 Selon une autre variante préférée, l'invention vise une composition comprenant un Polycomplexe 1 et/ou 2 (ou une composition comprenant le Polycomplexe 1 et une composition comprenant le Polycomplexe 2) pour son utilisation comme médicament en

association avec au moins le Polycomplexe 3, le Polycomplexe 4, le Polycomplexe 5 et le Polycomplexe 6, lesdits polycomplexes 3, 4, 5 et 6 étant formulés dans une même composition ou dans plusieurs compositions différentes.

Pour un choix thérapeutique judicieux, le ou les polycomplexe(s) contenant des anti-oxydants et/ou des piègeurs à radicaux libres sont préférentiellement utilisés en une quantité au moins 2,5 fois plus importante en concentration molaire par rapport aux autres polycomplexes ne contenant pas d'anti-oxydants et/ou de piègeurs à radicaux libres. L'objectif est d'administrer au moins 2,5 fois plus d'antioxydants et piègeurs à radicaux libres que d'acides gras, dérivés et/ou acides aminés et dérivés.

10 En particulier, dans la variante consistant à administrer au moins le Polycomplexe 1 et/ou 2, et les Polycomplexes 3, 4, 5 et 6, la quantité de Polycomplexes 1 et/ou 2 et 3 ensemble (ces polycomplexes comprenant des antioxydants et/ou piègeurs à radicaux libres), est au moins 2,5 fois plus importante que la quantité de Polycomplexes 4, 5 et 6 ensemble.

La concentration en chacune des petites molécules dans les polycomplexes, est 15 préférentiellement comprise entre $6 \cdot 10^{-5}$ et $1 \cdot 10^{-4}$ mol/L, encore plus préférentiellement entre $3 \cdot 10^{-5}$ et $2 \cdot 10^{-4}$ mol/L.

Les polycomplexes et compositions selon l'invention sont particulièrement efficaces dans le cadre de la prévention et du traitement de la SLA. Ils permettent de contrôler totalement ou en partie la maladie et d'améliorer les scores de l'échelle de progression fonctionnelle de la 20 SLA à la fois sur la parole, la salivation, l'action d'avaler, l'écriture, la capacité à couper sa nourriture et à tenir des ustensiles, la capacité à s'habiller et à se laver, la capacité à se retourner dans le lit et à ajuster les draps, la marche, la capacité à monter les escaliers et la respiration.

Les vitamines, anti-oxydants et acides aminés sur la Poly-lysine contenus dans les 25 polycomplexes selon l'invention, permettent de lutter contre les mécanismes radicalaires à l'origine de la mort neuronale.

La présence d'acides gras à courte, moyenne et longue chaîne liés à la Poly-lysine, donne des activités antibactérienne, antifongique, virucide mais également immunomodulatrice et piègeuse de toxines. Ces composés ont un rôle étiologique sur les facteurs de chronicité.

30 Préférentiellement les compositions selon l'invention sont sous forme solide (comprimé sublingual, gélule, etc). Chaque comprimé de 100 mg constitue une unité thérapeutique. Le

ou les polycomplexes et la ou les compositions est (sont) alors formé(es) et administrée(s) de façon à ce que :

- la prise quotidienne en petites molécules greffées varie de 15 à 90 µg par jour, et
- chaque composé Poly-lysine représente 0,2 à 2,5 mg par unité thérapeutique

5 administrée.

Selon un mode de réalisation particulièrement adapté, la quantité totale en polycomplexes administrés à une personne malade sur une semaine, c'est-à-dire tous les polycomplexes (1 et/ou 2 et les éventuels autres polycomplexes administrés en association au(x) Polycomplexes(s) 1 et/ou 2 dans une même composition ou dans une ou plusieurs autre(s) composition(s)), est supérieure ou égale à 210 mg. Cette quantité est indépendante du poids du patient à qui elle est administrée.

L'invention est à présent illustrée par des exemples de polycomplexes et de compositions médicamenteuses les incluant, ainsi que par des résultats d'essais réalisés sur des patients volontaires atteints de SLA.

15 Exemples de polycomplexes selon l'invention

Procédé de réalisation des polycomplexes

Les polycomplexes des exemples sont obtenus selon le procédé suivant (à partir de Poly-lysines obtenues par un procédé de greffage connu tel que décrit dans la présente demande) :

- 20 - récupération des quantités indiquées de chaque composé Poly-lysine sous forme liquide ;
- obtention pour chaque composé Poly-lysine avec son calcul de concentration en petites molécules, d'un volume donné à prélever par rapport à la concentration finale et au volume final souhaités en polycomplexe, à savoir de 1000 à 10 000 ml ;
- 25 - avant prélèvement, les composés Poly-lysine sont agités manuellement ou mécaniquement ;
- les composés Poly-lysine en phase liquide sont ensuite mélangés après pipetage sous agitation magnétique ;
- 30 - l'émulsion du mélange liquide est réalisée à des températures comprises entre 18 et 22°C, par agitation mécanique vigoureuse à 60 tours/min ;
- le mélange obtenu est congelé puis lyophilisé pour obtenir une poudre.

Ces produits ne présentent pas de risque de toxicité ni d'effets secondaires. Les expérimentations animales ont validé l'absence de toxicité et d'effets indésirables. Ils sont destinés à être intégrés dans une composition.

Exemple 1 : exemple de Polycomplexe 1 selon l'invention

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
CYSTEINE - Anhydride Glutarique - PLL	1 x10 ⁻⁴
CYSTEINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	1 x10 ⁻⁴
TAURINE - Anhydride Glutarique - PLL	1 x10 ⁻⁴
TAURINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	1 x10 ⁻⁴
METHIONINE - Anhydride Glutarique - PLL	1 x10 ⁻⁴
METHIONINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	1 x10 ⁻⁴
GLUTATHION - Glutaraldéhyde réduit - PLL	1 x10 ⁻⁴
ACIDE THIOCTIQUE- PLL	1 x10 ⁻⁴

5 Poids : 2,3 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 2 : exemple de Polycomplexe 2 selon l'invention

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
BIOTINE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE PANTOTHENIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE ASCORBIQUE - PLL	6×10^{-5}
ALPHA TOCOPHEROL - PLL	6×10^{-5}
GLUTATHION - Glutaraldéhyde réduit - PLL	1×10^{-4}
ACIDE THIOCTIQUE - PLL	1×10^{-4}
ACIDE RETINOIQUE - PLL	6×10^{-5}
CO ENZYME Q10 - PLL	6×10^{-5}
SPERMINE Anhydride Glutarique - PLL	6×10^{-5}
CYSTEINE - Anhydride Glutarique - PLL	6×10^{-5}
CYSTEINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	6×10^{-5}
TAURINE - Anhydride Glutarique - PLL	6×10^{-5}
TAURINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	6×10^{-5}
METHIONINE - Anhydride Glutarique - PLL	6×10^{-5}
METHIONINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	1×10^{-4}

Poids : 2,5 mg/ml (ou comprimé)

Exemples de polycomplexes pouvant être associés aux polycomplexes selon l'invention dans une composition ou lors du traitement

5 **Procédé de réalisation des polycomplexes**

Les polycomplexes des exemples 3 à 12 sont obtenus selon le procédé suivant (à partir de Poly-lysines obtenues par un procédé de greffage connu tel que décrit dans la présente demande) :

- récupération des quantités indiquées de chaque composé Poly-lysine sous forme liquide ;
- obtention pour chaque composé Poly-lysine avec son calcul de concentration en petites molécules, d'un volume donné à prélever par rapport à la

10

concentration finale et au volume final souhaité en polycomplexe, à savoir de 1000 à 10 000 ml ;

- avant prélèvement, les composés Poly-lysine sont agités manuellement ou mécaniquement ;
- 5
- les composés Poly-lysine en phase liquide sont ensuite mélangés après pipetage sous agitation magnétique ;
 - l'émulsion du mélange liquide est réalisée à des températures comprises entre 18 et 22°C, par agitation mécanique vigoureuse à 60 tours/min ;
 - le mélange obtenu est congelé puis lyophilisé pour obtenir une poudre.
- 10 Ces produits ne présentent pas de risque de toxicité ni d'effets secondaires. Ils sont destinés à être intégrés dans une composition.

Exemple 3 : exemple de Polycomplexe 3

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
BIOTINE - PLL	3×10^{-5}
COENZYME Q10 - PLL	3×10^{-5}
ACIDE RETINOIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE THIOCTIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE PANTOTHENIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE ASCORBIQUE - PLL	3×10^{-5}
ALPHA-TOCOPHEROL - PLL	3×10^{-5}
GLUTATHION Glutaraldéhyde réduit - PLL	3×10^{-5}
ACIDE OLEIQUE - PLL	6×10^{-5}

Poids : 0,7 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 4 : exemple de Polycomplexe 4

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
ACIDE OLEIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE PALMITOLEIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE LINOLEIQUE - PLL	3×10^{-5}
CHOLESTEROL - PLL	3×10^{-5}
ACIDE LAURIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE PALMITIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE MYRISTIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE THIOCTIQUE - PLL	3×10^{-5}

Poids : 0,4 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 5 : exemple Polycomplexe 5

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
ACIDE LAURIQUE - PLL	5×10^{-4}
ACIDE LACTIQUE - PLL	2×10^{-4}
ACIDE PYRUVIQUE - PLL	2×10^{-4}

Poids : 0,8 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 6 : exemple Polycomplexe 6

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
ACIDE ACETIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE BUTYRIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE LACTIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE PROPIONIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE PYRUVIQUE - PLL	3×10^{-5}

Poids : 0,04 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 7 : exemple de Polycomplexe 7

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
ACIDE RETINOIQUE - PLL	3×10^{-5}
ALPHA-TOCOPHEROL - PLL	3×10^{-5}
ASCORBIC ACID - PLL	3×10^{-5}
CO ENZYME Q10 - PLL	3×10^{-5}
SPERMINE - Anhydride Glutarique - PLL	3×10^{-5}
CYSTEINE - Anhydride Glutarique - PLL	3×10^{-5}
CYSTEINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	3×10^{-5}
TAURINE - Anhydride Glutarique - PLL	3×10^{-5}
TAURINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	3×10^{-5}
METHIONINE - Anhydride Glutarique - PLL	3×10^{-5}
METHIONINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	3×10^{-5}

Poids : 1 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 8 : exemple de Polycomplexe 8

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
ACIDE OLEIQUE - PLL	1×10^{-4}
FARNESYL CYSTEINE - PLL	1×10^{-4}
CHOLESTEROL - PLL	3×10^{-5}
ACIDE PALMITOLEIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE LINOLEIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE AZELAIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE PALMITIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE MYRISTIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE THIOCTIQUE - PLL	6×10^{-5}

Poids : 0,9 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 9 : exemple de Polycomplexe 9

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
ACIDE OLEIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE THIOCTIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE RETINOIQUE - PLL	3×10^{-5}
CO ENZYME Q10 - PLL	3×10^{-5}

Poids : 0,2 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 10 : exemple de Polycomplexe 10

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
ACIDE LAURIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE OLEIQUE - PLL	6×10^{-5}
CHOLESTEROL - PLL	6×10^{-5}
ACIDE PALMITOLEIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE LINOLEIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE PALMITIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE MYRISTIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE THIOCTIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE PYRUVIQUE - PLL	1×10^{-4}
CO ENZYME Q10 - PLL	3×10^{-5}
ACIDE RETINOIQUE - PLL	3×10^{-5}
GLUTATHION - Glutaraldéhyde réduit - PLL	3×10^{-5}
CYSTEINE - Anhydride Glutarique - PLL	3×10^{-5}
CYSTEINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	3×10^{-5}
TAURINE - Anhydride Glutarique - PLL	3×10^{-5}
TAURINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	3×10^{-5}
METHIONINE - Anhydride Glutarique - PLL	3×10^{-5}
METHIONINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	3×10^{-5}

Poids : 2 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 11 : exemple de Polycomplexe 11

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
ACIDE OLEIQUE - PLL	6×10^{-5}
ACIDE AZELAIQUE - PLL	6×10^{-5}
FARNESYL CYSTEINE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE THIOCTIQUE - PLL	3×10^{-5}
ACIDE PALMITIQUE - PLL	3×10^{-5}
METHIONINE- Anhydride Glutarique - PLL	3×10^{-5}
TAURINE- Anhydride Glutarique - PLL	3×10^{-5}
ACIDE GAMMA-AMINOBUTYRIQUE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	3×10^{-5}

Poids : 0,6 mg/ml (ou comprimé)

Exemple 12 : exemple de Polycomplexe 12

Composés Poly-L-Lysine	Concentration finale (en mol/L) En petites molécules greffées
5-HYDROXYTRYPTAMINE - Anhydride Glutarique - PLL	1×10^{-4}
5-HYDROXYTRYPTOPHANE - Anhydride Glutarique - PLL	1×10^{-4}
LDOPA - Anhydride Glutarique - PLL	1×10^{-4}
METHIONINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	1×10^{-4}
TAURINE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	1×10^{-4}
ACIDE GAMMA-AMINOBUTYRIQUE - Glutaraldéhyde réduit - PLL	1×10^{-4}

Poids : 1,5 mg/ml (ou comprimé)

Exemples de compositions selon l'invention

Exemple 13 : exemple de composition correspondant à une unité thérapeutique (comprimé sublingual) comprenant le Polycomplexe 1 seul et les excipients

La composition de l'exemple 13 est la suivante :

Composants	Teneur (%)
Mannitol (pour compression directe)	58,7
Amidon pré-gélatinisé	16
Cellulose microcristalline	10
PEG	5
PVP K30	2,5
Talc	2
Stéarate de Magnésium	1,5
Silice amorphe	1
Lévilite	1
Total excipients	97,7
Polycomplexe 1	2,3
Total	100

5 Le pourcentage est donné en poids de matière sèche.

La composition selon l'invention se présente sous forme d'un comprimé sublingual de 100 mg.

La poudre contenant les principes actifs et les excipients est mise sous presse pour constituer le comprimé sublingual de sorte qu'il puisse se dissoudre en 3 à 10 mn. Les principes actifs traversent directement la paroi vasculaire sublinguale et ainsi sont distribués par le sang au

10 niveau des lésions dans l'objectif de neutraliser les espèces radicalaires et éviter ainsi les modifications protéiques endogènes, et donc la mort neuronale.

La posologie pour ce comprimé prescrit seul est de 2 comprimés 3 fois par jour, un jour sur deux, ce qui correspond à une administration de 225 mg par mois d'antioxydants et pièges à radicaux libres.

Exemple 14 : exemple de composition correspondant à une unité thérapeutique (comprimé sublingual) comprenant le Polycomplexe 2 seul avec les excipients

La composition de l'exemple 14 est la suivante :

Composants	Teneur (%)
Mannitol (pour compression directe)	57
Amidon prégélatinisé	16
Cellulose microcristalline	10
PEG	5
PVP K30	2,5
Talc	2
Stéarate de Magnésium	1,5
Silice amorphe	1
Lévilite	1
Total excipients	97
Polycomplexe 2	2
Total	100

Le pourcentage est donné en poids de matière sèche.

La composition selon présente sous forme d'un comprimé sublingual de 100 mg

- 5 La poudre contenant les principes actifs et les excipients est mise sous presse pour constituer le comprimé sublingual de sorte qu'il puisse se dissoudre en 3 à 10 mn. Les principes actifs traversent directement la paroi vasculaire sublinguale et ainsi sont distribués par le sang au niveau des lésions dans l'objectif de neutraliser les espèces radicalaires et éviter ainsi les modifications protéiques endogènes, et donc la mort neuronale.
- 10 La posologie pour ce comprimé prescrit seul est de 2 comprimés 3 fois par jour, deux jours sur trois, soit 276 mg par mois d'anti-oxydants et pièges à radicaux libres.

Exemple 15 : exemple d'association du Polycomplexe 1 et du Polycomplexe 2

Les compositions de l'exemple 13 et de l'exemple 14 peuvent être utilisées ensemble dans un même traitement pour un effet synergique.

La posologie pour cet exemple est la suivante :

Jour 1 : Polycomplexe 1 (composition de l'exemple 13) : 2 comprimés, 3 fois par jour,

Jour 2 : Polycomplexe 2 (composition de l'exemple 14) : 2 comprimés 3 fois par jour,

Jour 3 : rien

Jour 4 : même posologie que Jour 1

Jour 5 : même posologie que Jour 2

Jour 6 : même posologie que Jour 3

Etc.

La quantité d'anti-oxydants et de piègeurs à radicaux libres administrée ce qui correspond à une administration de 288 mg par mois.

Exemple 16 : exemple d'association des Polycomplexes 1 et 2 avec d'autres polycomplexes

Les compositions des exemples 13 et 14 sont utilisées pour cet exemple ainsi que des compositions identiques concernant les excipients mais comprenant à la place du Polycomplexe 1 ou 2, l'un des Polycomplexes 3 à 5 (exemples 3 à 5).

La posologie pour cet exemple 10 est la suivante :

Jour 1 : Polycomplexe 2 (composition exemple 14) : 2 comprimés, 3 fois par jour,

Jour 2 : Polycomplexe 3 dans une composition : 2 comprimés 2 fois par jour,

+ Polycomplexe 5 dans une composition : 2 comprimés 3 fois par jour,

Jour 3 : Polycomplexe 1 (composition exemple 13) : 2 comprimés 3 fois par jour,

Jour 4 : Polycomplexe 2 (composition exemple 14) : 2 comprimés 3 fois par jour

+ Polycomplexe 5 : 2 comprimés 3 fois par jour,

Jour 5 : rien,

Jour 6 : même posologie que Jour 1,

Jour 7 : même posologie que Jour 2,

Jour 8 : même posologie que Jour 3,

Jour 9 : même posologie que Jour 4,

Jour 10 : même posologie que Jour 5,

Etc.

Total mg par mois :

- De polycomplexe 1 : 82,8 mg

- De polycomplexe 2 : 144 mg par mois

- De polycomplexe 3 : 16,8 mg par mois
- De polycomplexe 5 : 57,6 mg par mois
- Total mg anti-oxydants et piègeurs à radicaux libres = 243,6 mg par mois,
- Total acide gras plus acide aminé = 57,6 mg par mois
- Rapport entre anti-oxydants + piègeurs à radicaux libres/acides gras + acide aminés = 4,23.

Essais démontrant l'efficacité de l'invention

Protocole de traitement / évaluation de l'efficacité

Les polycomplexes et compositions selon l'invention sont particulièrement efficaces dans le cadre de la prévention et du traitement de la SLA. Ils permettent de maîtriser la maladie et d'améliorer les scores sur l'échelle de progression fonctionnelle de la SLA à la fois pour les mécanismes moteurs et le langage.

Les protocoles de traitements sont détaillés en début de chacune des études.

Les patients volontaires ont été suivis à leur demande par des praticiens neurologues ou des 5 médecins. L'activité thérapeutique des polycomplexes a été évaluée sur le plan clinique à l'aide du score ALSQ-40. Cet outil validé évalue les capacités fonctionnelles du patient atteint de SLA (Sancho et Boisson, 2006).

Ce score est établi à partir d'une échelle composée de 10 items :

- a. Parole
- 10 b. Salivation
- c. Action d'avaler
- d. Ecriture
- e. Capacité à couper sa nourriture et à tenir des ustensiles (patients ne nécessitant pas de tube pour être nourris)
- 15 e'. Capacité à couper sa nourriture et à tenir des ustensiles (patients devant être nourris avec un tube) ; l'item e. ou e' est pris en compte.
- f. Capacité à s'habiller et se laver
- g. Capacité à se retourner dans le lit et à ajuster les draps
- h. Marche
- 20 i. Capacité à monter des escaliers
- j. Respiration

Chaque item varie entre 0 et 4. La valeur obtenue à un temps t de l'évolution donne la fonctionnalité du patient au moment de l'examen clinique du patient. Plus le score est proche de 40 plus les fonctionnalités sont normales.

La référence R correspond à la courbe médiane de référence mondiale d'évolution de la SLA.

- 5 La vitesse d'évolution de la maladie correspond à une perte fonctionnelle de -0,769 point/mois.

A la première évaluation du patient on établit le point de départ de la courbe de référence. Cette courbe permet de situer le score du patient (M) au moment de l'examen et de suivre son évolution dans le temps. Elle permet également d'évaluer l'efficacité des thérapies.

10 Tableau d'interprétation

Vitesse moyenne individuelle < ou égale à -0,769	Vitesse moyenne individuelle comprise entre -0,769 et 0	Vitesse moyenne individuelle = 0	Vitesse moyenne individuelle > 0
Progression de la maladie	Ralentissement de la maladie	Stabilisation de la maladie	Inversion de l'évolution de la maladie
Pas d'effet thérapeutique du traitement	Début d'efficacité du traitement	Traitement efficace	Traitement très efficace avec réparation

Etude 1

Cette première étude est relative à l'évaluation de l'efficacité du traitement à l'aide de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine sur 13 patients volontaires atteints de SLA, dont 6 patients sous traitement (entre 4 et 16 mois).

L'étude de 6 nouveaux patients a permis de compléter les résultats.

- 15 Les durées de traitement à l'aide de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine sont comprises entre 4 mois et 91 mois (7,5 années). Pour pallier cette variabilité, une méthode d'évaluation adaptée a été utilisée, permettant de comparer les patients entre eux et d'évaluer l'efficacité moyenne du traitement à l'aide de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine sur l'ensemble des 19 patients.

La posologie pour cette étude est la suivante (étant entendu que les polycomplexes sont administrés dans des compositions avec les excipients des compositions des exemples 13 et 14 et que les polycomplexes sont ceux des exemples) :

- Jour 1 : Polycomplexe 2 : 1 comprimé, 3 fois par jour,
 Jour 2 : Polycomplexe 7 : 1 comprimé, 3 fois par jour,
 + Polycomplexe 8 : 1 comprimé, 3 fois par jour,
 Jour 3 : Polycomplexe 2 : 1 comprimé, 3 fois par jour,
 5 Jour 4 : Polycomplexe 3 : 2 comprimés, 3 fois par jour,
 Jour 5 : rien,
 Jour 6 : même posologie que Jour 1,
 Jour 7 : même posologie que Jour 2,
 Jour 8 : même posologie que Jour 3,
 10 Jour 9 : même posologie que Jour 4,
 Jour 10 : même posologie que Jour 5,
 Etc.

Le protocole de traitement est présenté dans le tableau suivant :

Protocole de traitement																	
Catégorie	1				1				2				1				Total cp/jour
Produit	Polycomplexe 2				Polycomplexe 7				Polycomplexe 8				Polycomplexe 3				
mg	2,5				1				0,9				0,7				
	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	
Jour 1	1	1	1	3	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	3
Jour 2	-	-	-	0	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-	0	6
Jour 3	1	1	1	3	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	3
Jour 4	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	2	2	2	6	6
Jour 5	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	0
Total cp/mois	36				18				18				36				108
Total mg/mois	72				13,5				18				25,2				128,7
																Total AO+Sc (mg)	110,7
																Total AG+AA (mg)	18
																Rapport AO+Sc/AG+AA	6,15

- 15 *Légende : cp = comprimé, M = matin, S = soir, mg = milligramme de polycomplexe, AO = Anti-oxydants, AG = Acides gras, AA = Acides aminés, Sc = Scavengers (piégeurs de radicaux libres), catégorie 1 = AO +Sc, catégorie 2 = AA +AG*

Le score individuel ALSQ-40 (Echelle de progression fonctionnelle de la SLA) présente des fluctuations au cours du temps.

- 20 Afin d'évaluer l'effet global du traitement à l'aide de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine pour chaque patient, on détermine la droite d'évolution moyenne individuelle du score ALSQ-40 au cours du temps dont la pente correspondant à la

vitesse moyenne individuelle d'évolution du score ALSQ-40. On réalise un ajustement du nuage des points pour le calcul. Cette vitesse moyenne individuelle d'évolution du score ALSQ-40 est le critère d'évaluation retenu pour l'évaluation de l'effet global du traitement à l'aide de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine.

5 Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

Evolution des capacités fonctionnelles (ALSQ40)	Etude sur 13 patients	Etude avec 6 nouveaux patients
Aggravation	15 %	17 %
Ralentissement	54 %	33 %
Stabilisation	8%	17 %
Inversion de la maladie = Amélioration	23%	33 %
Taux d'évolution favorable	85 %	83%

Pourcentage de l'évolution des patients basée sur le score ALSQ40 prenant en compte les capacités fonctionnelles de chaque patient. On note une évolution favorable entre 83 et 85%.

Evolution des capacités fonctionnelles (ALSQ40)	Etude sur 13 patients	Etude avec 6 nouveaux patients
Vitesse moyenne du score pour l'ensemble des malades	-0,391	-0,419
Vitesse moyenne du score référence mondiale	-0,769 point/mois	
Taux de ralentissement de la perte des capacités fonctionnelles	49,15 %	45,51 %
Gain en mois	50,3	43,5
Gain en années	4,19	3,63

On note un gain de survie en moyenne de 3,6 à 4,2 années grâce aux préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine.

10 L'analyse de ces données permet de confirmer l'efficacité de l'invention.

On observe une évolution favorable de l'état clinique dans plus de 83 % des patients traités à l'aide de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine qui se traduit selon les cas, soit par un ralentissement de la perte des capacités fonctionnelles, soit par une stabilisation des capacités fonctionnelles, soit par une amélioration des capacités

15 fonctionnelles

Le gain pour les patients est de 4 ans en moyenne ce qui représente une durée de survie pratiquement doublée par rapport à la référence mondiale.

Etude 2

Cette étude avait pour but de démontrer l'efficacité de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine chez les patients volontaires atteints de SLA.

La posologie pour cette étude est la suivante (étant entendu que les polycomplexes sont administrés dans des compositions avec les excipients des compositions des exemples 13 et 14 et que les polycomplexes sont ceux des exemples) :

Jour 1 : Polycomplexe 2 : 2 comprimés, 2 fois par jour,

10 Jour 2 : Polycomplexe 4 : 1 comprimé, 3 fois par jour
+ Polycomplexe 1 : 2 comprimés, 2 fois par jour,

Jour 3 : Polycomplexe 9 : 2 comprimés, 3 fois par jour
+ Polycomplexe 8 : 2 comprimés, 3 fois par jour,

Jour 4 : Polycomplexe 4 : 1 comprimé, 3 fois par jour
15 + Polycomplexe 3 : 2 comprimés, 3 fois par jour

Jour 5 : rien

Jour 6 : même posologie que Jour 1

Jour 7 : même posologie que Jour 2

Jour 8 : même posologie que Jour 3

20 Jour 9 : même posologie que Jour 4

Jour 10 : même posologie que Jour 5

Etc.

Le protocole de traitement est présenté dans le tableau suivant :

Protocole de traitement																									
Catégorie	1				2				1				1				1				2				Total cp/jour
Produit	Polycomplexe 2				Polycomplexe 4				Polycomplexe 3				Polycomplexe 1				Polycomplexe 9				Polycomplexe 8				
mg	2,5				0,4				0,7				2,3				0,2				0,9				
	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	
Jour 1	2	-	2	4	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	4
Jour 2	-	-		0	1	1	1	3	-	-	-	0	2	-	2	4	-	-	-	0	-	-	-	0	7
Jour 3	-	-		0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	2	2	2	6	2	2	2	6	12
Jour 4	-	-		0	1	1	1	3	2	2	2	6	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	9
Jour 5	-	-		0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	0
Total cp/mois	24				36				36				24				36				36				192
Total mg/mois	48				14,4				25,2				55,2				7,2				36				186
																							Total AO+Sc (mg)	135,6	
																							Total AG+AA (mg)	50,4	
																							Rapport AO+Sc/AG+AA	2,69	

Légende : catégorie = , cp = comprimé, M = matin, S = soir, mg = milligramme de polycomplexe, AO = Anti-oxydants, AG = Acides gras, AA = Acides aminés, Sc = Scavengers (piégeurs de radicaux libres)

Cette étude était nationale, multicentrique, non randomisée, non aveugle.

5 L'unité expérimentale était le patient. Le facteur étudié était le score ALSQ-40.

Deux niveaux du score ALSQ-40 ont été définis et comparés :

- Score-M : score évalué sur chaque patient lors des visites de suivi.
- Score-R : score de référence mondiale concernant l'évolution de la maladie sans traitement.

10 Les critères analysés et le plan d'analyse statistique sont décrits en suivant.

-Analyse descriptive à l'inclusion dans l'étude :

1. Date de naissance
2. Date de diagnostic de SLA
3. Age au diagnostic de SLA
4. Date de début de traitement
5. Délai entre la date de diagnostic de SLA et date de début de traitement
6. Sexe
7. Score global ALSQ-40
8. Délai entre la date d'évaluation du score ALSQ-40 à l'inclusion et la date de début de traitement

20

9. Score pour chaque item de l'échelle ALSQ-40

Variables qualitatives : effectif, pourcentage, distribution, minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum.

Variable quantitatives : minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum, moyenne,

5 écart type, intervalle de confiance à 95%.

- Etude des visites :

1. Durée de suivi
2. Nombre de visites
3. Intervalle entre les visites

10 Analyse descriptive : effectif, pourcentage, distribution, minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum, moyenne, écart type, intervalle de confiance à 95%.

- Etude quantitative du score ALSQ-40 :

1. Etude globale du score ALSQ-40
2. Etude globale de l'évolution en % du score d'ALSQ-40

15 3. Score item/item de l'échelle ALSQ-40

4. Etude de l'évolution en % du score d'ALSQ-40 en fonction de chaque item

Analyse descriptive : effectif, pourcentage, distribution, minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum, moyenne, écart type, intervalle de confiance à 95%.

Analyse comparative : test t entre les scores finaux M et R. L'égalité des variances a été vérifiée

20 à l'aide du Folded F test.

- Etude qualitative du score ALSQ-40 :

1. Etude globale de l'évolution du score ALSQ-40
2. Etude de l'évolution en fonction des items du score d'ALSQ-40

Analyse descriptive : effectif, pourcentage, distribution.

25 Analyse de l'évolution des données par un modèle de régression linéaire : les paramètres suivants ont été analysés pour les scores M et R : coefficient de corrélation R^2 et P-value associée, intercept et pente ($ax + b$).

Comparaison des taux de succès/échecs : test du χ^2 ou test exact de Fisher selon les effectifs théoriques obtenus en hypothèse unilatérale (%succès > % d'échecs).

30 Cette méthode sera utilisée pour les deux études suivantes.

- Gestion des données :

Les données ont été saisies manuellement pour chaque cas dans des fichiers Excel individuels.

La cohérence des données a été vérifiée. Les données ont été transférées sous le logiciel SAS (Institute Inc software version 9) pour analyse statistique.

Le niveau de signification a été fixé à $p=0.05$. Les conditions d'applications des tests utilisés ont été vérifiées.

5 - Résultats

21 cas ont été inclus dans cette étude.

<u>CRITERES</u>	<u>DESCRIPTION ET COMMENTAIRE</u>	<u>RESULTATS</u>
A- Analyse descriptive à l'inclusion dans l'étude		
1. Date de naissance	Intervalle médian correspondant à 57 % des cas étudiés	1941 - 1950
2. Date de diagnostic de la SLA	Intervalle médian correspond aux 2/3 des cas	2007 - 2010
3. Age au diagnostic de la SLA	Age médian	57 ans
4. Date de début de traitement	Intervalle médian correspondant à 48 % des cas étudiés	2009 - 2010
5. Délai entre date de diagnostic de la SLA et date de début de traitement	Délai médian	15,7 mois
6. Sexe	% d'hommes	61,90%
7. Score global ALSQ-40	Score médian Score moyen	33 30
8. Délai entre la date d'évaluation du score ALSQ-40 à l'inclusion et la date de début de traitement	Médiane Délai moyen	-6 jours 45 jours
9. Score pour chaque item de l'échelle ALSQ-40		
a. Parole	Moyenne. La distribution de chaque item met en évidence deux familles : Les items A, B, C et J avec une moyenne comprise entre 3 et 4 et les autres items présentent une moyenne comprise entre 2 et 3.	3,4
b. Salivation		3,4
c. Action d'avaler		3,5
d. Ecriture		2,8
e. Capacité à couper sa nourriture		2,7
f. Capacité à s'habiller et se lever		2,5
g. Capacité à se retourner dans le lit		2,8
h. Marche		2,5
i. Capacité à monter des escaliers		2,3
j. Respiration		3,2
B- Etude des visites		
1. Durée de suivi	Médiane	665 mois Soit 1,8 an
2. Nombre de visites	Nombre médian de visites	7
3. Intervalle entre les visites	Médiane 77% des intervalles entres les visites	60jours <100 jours

Etude quantitative du score ALSQ-40 :*a. Etude globale du score ALSQ-40*

Données	Score médian des malades à l'inclusion	Score des malades à la fin de l'étude M	Score médian de référence à la fin de l'étude R
Médiane	33	17	13,8
Moyenne ± écart type	30,0±8,5	19,5±7,9	12,3±9,3
IC95%	[26,1 ; 33,8]	[15,8 ; 23,1]	[8,1 ; 16,6]
P value	0,011		

Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative ($p=0,011$) entre les scores moyens des groupes M et R.

Le score moyen du groupe M est de 19,5 comparé au score moyen du groupe R de 12,3.

Par rapport au score moyen relevé à l'inclusion la diminution dans le groupe M est de 35%, dans le groupe R cette diminution est de 59%.

b. Etude globale de l'évolution du % du score d'ALSQ-40

Données	Score final des malades M/Score inclusion	Score final de référence R /Score inclusion	% d'amélioration Groupe M/Groupe R
Médiane	-35,3%	-55,5%	20,0%
Moyenne ± écart type	-30,5±28,9%	-60,1±30,0%	29,7±38,8%
IC95%	[-43,6 ; -18,3]	[-73,8 ; -46,5]	[12,0 ; 47,3]
P value	0,0022		

10 Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

La diminution moyenne du score ALSQ-40 dans le groupe M est de 30,5%, dans le groupe R cette diminution est de 60,1%. L'amélioration du groupe M comparé au groupe R est donc de 29,7%.

Cette différence est significative ($p=0,0022$).

15 *c. Score item/item de l'échelle ALSQ-40*

Il a été fait une analyse statistique de chaque item composant le score ALSQ-40. Le tableau suivant présente les résultats de l'évolution de chaque item dans les groupes M et R.

Item	Score	Médiane	Moyenne ± écart-type	IC95%	P-value
Parole (*)	inclusion	4,0	3,1±1,2	[2,6 ; 3,7]	0,047
	M	2,0	2,3±1,6	[1,6 ; 3,0]	
	R	1,5	1,5±1,0	[1,0 ; 1,9]	
Salivation (*)	inclusion	4,0	3,4±0,8	[3,0 ; 3,7]	0,007
	M	3,0	2,8±1,3	[2,2 ; 3,4]	
	R	1,6	1,5±1,0	[1,1 ; 2,0]	
Action d'avaler (*)	inclusion	4,0	3,5±0,6	[3,3 ; 3,8]	<0,0001
	M	3,0	3,0±1,0	[2,5 ; 3,4]	
	R	1,7	1,6±1,0	[1,2 ; 2,1]	
Ecriture	inclusion	3,0	2,9±1,0	[2,4 ; 3,4]	0,32
	M	2,0	1,6±1,4	[1,0 ; 2,3]	
	R	1,3	1,3±1,0	[0,8 ; 1,7]	
Capacité à couper	inclusion	3,0	2,8±1,3	[2,2 ; 3,4]	0,91
	M	1,0	1,2±1,3	[0,7 ; 1,8]	
	R	1,3	1,2±1,0	[0,7 ; 1,7]	
Capacité à s'habiller	inclusion	3,0	2,6±1,3	[2,0 ; 3,2]	0,93
	M	1,0	1,0±1,2	[0,4 ; 1,5]	
	R	0,6	1,0±1,1	[0,5 ; 1,5]	
Capacité à se retourner	inclusion	3,0	3,0±1,3	[2,4 ; 3,5]	0,20
	M	2,0	1,7±1,2	[1,2 ; 2,3]	
	R	1,0	1,3±1,1	[0,8 ; 1,8]	
Marche (*)	inclusion	3,0	2,5±1,0	[2,0 ; 3,0]	0,029
	M	2,0	1,6±0,8	[1,2 ; 1,9]	
	R	1,3	1,0±0,8	[0,6 ; 1,4]	
Capacité à monter	inclusion	3,0	2,2±1,3	[1,6 ; 2,8]	0,88
	M	0,0	0,8±1,1	[0,3 ; 1,3]	
	R	0,6	0,9±0,9	[0,5 ; 1,3]	
Respiration (*)	inclusion	4,0	3,3±1,1	[2,8 ; 3,8]	<0,0001
	M	4,0	3,2±1,2	[2,7 ; 3,8]	
	R	1,6	1,5±1,2	[1,0 ; 2,0]	

(*) Items statistiquement significatifs

Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) entre les scores moyens des groupes M et R pour les items suivants : Parole, salivation, action d'avaler, marche et respiration. Dans chaque cas le score-M moyen est supérieur au score-R moyen.

d. Etude de l'évolution du score d'ALSQ-40 en fonction de chaque item

Le tableau suivant présente pour chacun des items l'évolution en pourcentage du score ALSQ-40 dans les deux groupes M et R par rapport au score à l'inclusion ainsi que l'évolution en pourcentage entre le groupe M comparé au groupe R.

Item		Score final M /Score inclusion	Score final R /Score inclusion	% d'amélioration Groupe M/Groupe R	P value
Parole (*)	Moyenne	-29,0±40,0%	-50,8±28,2%	21,8±26,3%	0,048
	IC95%	[-47,2 ; -10,7]	[-63,6 ; -37,9]	[9,8 ; 33,8]	
Salivation (*)	Moyenne	-18,3±29,7%	-54,5±27,2%	36,3±37,0%	0,002
	IC95%	[-31,8 ; -4,7]	[-66,9 ; -42,1]	[19,4 ; 53,1]	
Action d'avaler (*)	Moyenne	-16,0±26,2%	-53,3±28,2%	37,3±25,3%	<0,0001
	IC95%	[-27,9 ; -4,1]	[-66,1 ; -40,4]	[25,8 ; 48,8]	
Ecriture	Moyenne	-38,9±42,3%	-51,0±32,3%	12,1±41,7%	0,30
	IC95%	[-58,1 ; -19,6]	[-65,8 ; -36,3]	[-6,8 ; 31,1]	
Capacité à couper	Moyenne	-51,5±41,8%	-52,8±32,2%	1,2±45,5%	0,91
	IC95%	[-70,6 ; -32,5]	[-67,4 ; -38,1]	[-19,5 ; 21,9]	
Capacité à s'habiller	Moyenne	-55,0±52,0%	-57,5±34,5%	2,5±55,6%	0,86
	IC95%	[-78,6 ; -31,3]	[-73,2 ; -41,7]	[-22,8 ; 27,8]	
Capacité à se retourner	Moyenne	-31,0±47,1%	-52,0±33,2%	21,0±50,1%	0,10
	IC95%	[-52,4 ; -9,5]	[-67,1 ; -36,9]	[-1,8 ; 43,9]	
Marche (*)	Moyenne	-33,0±26,7%	-54,8±33,2%	21,8±29,8%	0,024
	IC95%	[-45,1 ; -20,8]	[-69,9 ; -39,7]	[8,2 ; 35,3]	
Capacité à monter	Moyenne	-52,3±54,1%	-51,1±35,4%	-1,2±42,5%	0,93
	IC95%	[-77,0 ; -27,7]	[-67,2% ; -35,0]	[-20,6 ; 18,1]	
Respiration (*)	Moyenne	0±24,3%	-53,1±32,8%	53,2±33,6%	<0,0001
	IC95%	[-11,1 ; 11,1]	[-68,1 ; -38,3]	[37,9 ; 68,5]	

(*) Items statistiquement significatifs

Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Etude qualitative du score ALSQ-40 :

1. Etude globale

Les évolutions des scores M et R sont comparées.

- 5 Si la pente du score M est positive le cas est considéré comme « amélioré ».

Si la pente du score M est supérieur à la pente du score R et inférieur à 0 le cas est considéré comme « ralentissement de la maladie ».

Si la pente du score M est inférieure ou égale à la pente du score R le cas est considéré comme « dégradé ».

- 5 L'évolution a également été regroupée pour définir deux classes « succès » et « échec ». L'amélioration et le ralentissement définissent la classe « succès », la dégradation constitue la classe « échec ».

Evolution des capacités fonctionnelles (ALSQ40)	Répartition		Succès/Échec		P-value
Amélioration	3	14,3%	16	76,2%	0,0008
Ralentissement	13	61,9%			
Dégradation	5	23,8%			
Taux d'évolution favorable	21		21		

2. Etude en fonction des items

Item	Evolution	Répartition		Succès/Échec		P-value
Parole	Amélioration	1	4,8%	11	52,4%	0,50
	Ralentissement	10	47,6%			
	Dégradation	10	47,6%	10	47,6%	
Salivation	Amélioration	1	4,8%	13	61,9%	0,11
	Ralentissement	12	57,1%			
	Dégradation	8	38,1%	8	38,1%	
Action d'avaler	Amélioration	1	4,8%	12	57,2%	0,27
	Ralentissement	11	52,4%			
	Dégradation	9	42,9%	9	42,9%	
Ecriture	Amélioration	0	0	10	47,6%	0,73
	Ralentissement	10	47,6%			
	Dégradation	11	52,4%	11	52,4%	
Capacité à couper	Amélioration	0	0	6	28,6%	0,99
	Ralentissement	6	28,6%			
	Dégradation	15	71,4%	15	71,4%	
Capacité à s'habiller	Amélioration	1	4,8%	4	19,1%	1,00
	Ralentissement	3	14,3%			
	Dégradation	17	81,0%	17	81,0%	
Capacité à se retourner	Amélioration	2	9,6%	6	28,6%	0,99
	Ralentissement	4	19,0%			
	Dégradation	15	71,4%	15	71,4%	
Marche	Amélioration	0	0	6	28,6%	0,99
	Ralentissement	6	28,6%			
	Dégradation	15	71,4%	15	71,4%	
Capacité à monter	Amélioration	2	9,6%	6	28,6%	0,99
	Ralentissement	4	19,0%			
	Dégradation	15	71,4%	15	71,4%	
Respiration	Amélioration	4	19,0%	11	52,4%	<0,0001
	Ralentissement	14	66,7%			
	Dégradation	3	14,3%	3	14,3%	

Les items Parole, salivation, action d'avaler, respiration présentent un taux de succès supérieur à 50%.

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative entre les pourcentages de succès et d'échec pour l'item « respiration » ($p < 0,0001$).

- Conclusion de l'étude:

L'objectif était d'analyser les résultats de l'étude rétrospective (21 malades). Cette étude avait pour but de démontrer l'efficacité de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine chez les patients volontaires atteints de SLA.

- 5 Le facteur d'efficacité étudié était le score ALSQ-40 : Echelle de progression fonctionnelle de la SLA. Le score évalué sur chaque patient lors des visites de suivi a été comparé au score théorique d'évolution de la maladie sans traitement.

21 cas ont été inclus dans cette étude. L'analyse descriptive à l'inclusion a mis en évidence une variabilité importante des paramètres analysés.

- 10 L'étude des visites a mis également en évidence une grande diversité sur la durée de suivi, le nombre de visites ainsi que l'écart entre les visites.

L'étude globale quantitative du score ALSQ-40 a mis en évidence une différence statistiquement significative ($p=0,0011$) entre les scores moyens finaux des groupes M (malades) et R (référence internationale). Le score moyen du groupe M est de 19,5 comparé

- 15 au score moyen du groupe R de 12,3.

L'amélioration du groupe M par rapport au groupe R est de 29,7%. Cette différence est significative ($p=0,0022$).

L'analyse item par item a mis en évidence une différence statistiquement significative ($p<0,05$) entre les scores moyens des groupes M et R pour les items suivants : Parole, salivation, action

- 20 d'avaler, marche et respiration. Dans chaque cas le score-M moyen est supérieur au score-R moyen.

L'étude qualitative du score ALSQ-40 a mis en évidence un pourcentage de « succès » statistiquement significatif ($p=0,0008$). Dans le cas de l'analyse item/par item, les items parole, salivation, action d'avaler, respiration présentent un taux de succès supérieur à 50%.

- 25 Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative entre les pourcentages de succès et d'échec pour l'item « respiration » ($p<0,0001$).

Etude 3

Cette étude avait pour but de 2 groupes traités à des moments différents.

Le premier groupe (M1) de 21 cas correspond à l'étude 2 et le deuxième groupe (M2) correspond à 18 autres malades volontaires.

La posologie pour cette étude est la suivante (étant entendu que les polycomplexes sont administrés dans des compositions avec les excipients des compositions des exemples 13 et 14 et que les polycomplexes sont ceux des exemples) :

- Jour 1 : Polycomplexe 2 : 2 comprimés, 2 fois par jour,
 5 Jour 2 : Polycomplexe 10 : 2 comprimés, 2 fois par jour
 + Polycomplexe 3 : 2 comprimés, 2 fois par jour,
 Jour 3 : Polycomplexe 1 : 2 comprimés, 2 fois par jour
 + Polycomplexe 11 : 2 comprimés, 2 fois par jour,
 Jour 4 : Polycomplexe 11 : 3 comprimés, 1 fois par jour
 10 + Polycomplexe 12 : 3 comprimés, 1 fois par jour,
 Jour 5 : rien,
 Jour 6 : même posologie que Jour 1,
 Jour 7 : même posologie que Jour 2,
 Jour 8 : même posologie que Jour 3,
 15 Jour 9 : même posologie que Jour 4,
 Jour 10 : même posologie que Jour 5,
 Etc.

Le protocole de traitement est présenté dans le tableau suivant :

Protocole de traitement																									
Catégorie	1				1+2(50%)				1				1				2				2				Total cp/jour
Produit	Polycomplexe 2				Polycomplexe 10				Polycomplexe 3				Polycomplexe 1				Polycomplexe 11				Polycomplexe 12				
mg	2,5				2				0,7				2,3				0,6				1,5				
	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	M	Midi	S	Total	
Jour 1	2	-	2	4	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	4
Jour 2	-	-	-	0	2	-	2	4	2	-	2	4	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	8
Jour 3	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	2	-	2	4	2	-	2	4	-	-	-	0	8
Jour 4	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	3	3	3	-	-	3	6
Jour 5	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	0
Total cp par mois	24				24				24				24				42				18				156
Total mg/mois	48				48				16,8				55,2				21				19,62				208,62
																							Total AO+Sc (mg)	144	
																							Total AG+AA (mg)	64,62	
																							Rapport AO+Sc/AG+AA	2,23	

- 20 *Légende : cp = comprimé, M = matin, S = soir, mg = milligramme de polycomplexe, AO = Anti-oxydants, AG = Acides gras, AA = Acides aminés, Sc = Scavengers (piégeurs de radicaux libres), catégorie 1 = AO +Sc, catégorie 2 = AA +AG*

Méthodologie:

Cette étude était nationale, multicentrique, non randomisée, non aveugle.

L'unité expérimentale était le patient.

Le facteur étudié était le score ALSQ-40 (Echelle de progression fonctionnelle de la SLA).

5 Trois scores ALSQ-40 ont été définis et comparés :

Score-M1 : score évalué sur chaque patient lors de la deuxième étude.

Score-M2 : score évalué sur chaque patient lors de l'étude « complémentaire ».

Score-R2 : score de référence de l'étude « complémentaire ».

Critères analysés et plan d'analyse statistique :

10 Etude globale des scores ALSQ-40 M1, M2 et R2.

- Analyse descriptive-comparabilité des groupes à l'inclusion dans l'étude (début du traitement) :

1. Score global ALSQ-40,
2. Durée du traitement.

15 Variable quantitatives : minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum, moyenne, écart type, intervalle de confiance à 95%.

Analyse comparative : test t entre les scores M1 et M2 et les durées de traitement des deux groupes. L'égalité des variances a été vérifiée à l'aide du Folded F test.

- Etude quantitative du score ALSQ-40 :

20 • *Etude globale du score ALSQ-40 M1 M2 :*

- Analyse descriptive : effectif, pourcentage, distribution, minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum, moyenne, écart type, intervalle de confiance à 95%.
- Analyse comparative : test t entre les scores finaux M1 et M2. L'égalité des variances a été vérifiée à l'aide du Folded F test.

25

- Analyse de covariance avec comme co variable :
 - Score ALSQ-40 à l'inclusion
 - Durée du traitement

• *Evolution du score ALSQ-40 M2/R2 :*

- Analyse descriptive : effectif, pourcentage, distribution, minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, maximum, moyenne, écart type, intervalle de confiance à 95%.
- Analyse comparative : test t entre les scores finaux M2 et R2. L'égalité des variances a été vérifiée à l'aide du Folded F test.

Les données ont été saisies manuellement pour chaque cas dans des fichiers Excel individuels. La cohérence des données a été vérifiée. Les données ont été transférées sous le logiciel SAS (Institute Inc software version 9) pour analyse statistique.

Le niveau de signification a été fixé à $p=0,05$. Les conditions d'applications des tests utilisés ont été vérifiées.

- Résultats

- *Analyse descriptive-comparaison des groupes à l'inclusion dans l'étude :*

L'inclusion dans l'étude des différents cas correspond à la date d'évaluation la plus proche de la date de début du traitement.

- *Score global ALSQ-40*

Données	Groupe M1	Groupe M2
Nombre de malades	21	18
Médiane du score à l'inclusion	33,0	33,5
Moyenne \pm écart type	30,0 \pm 8,5	32,8 \pm 5,6
IC95%	[26,1 ; 33,8]	[30,0 ; 35,6]
P-value	0,24	

Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les scores moyens à l'inclusion entre les deux groupes M1 et M2 ($p=0,24$).

- *Durée du traitement (en jours)*

Données	Groupe M1	Groupe M2
Nombre de malades	21	18
Médiane des durées de traitement	665	645
Moyenne \pm écart type	908 \pm 798	747 \pm 505
IC95%	[545 ; 1271]	[496 ; 998]
P-value	0,47	

20 Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les scores moyens à l'inclusion entre les deux groupes M1 et M2 ($p=0,47$).

- *Etude quantitative du score ALSQ-40 après la période de traitement :*

- *Etude globale du score ALSQ-40*

5 Les variables de distribution du score ALSQ-40 moyen des groupes M1 et M2 à l'évaluation finale.

Données	Groupe M1	Groupe M2
Nombre de malades	21	18
Médiane des scores à l'évaluation finale	17	26
Moyenne \pm écart type	19,5 \pm 7,9	25,4 \pm 7,1
IC95%	[15,8 ; 23,1]	[21,9 ; 29,0]
P value ajustée sur le score à l'inclusion	0,035	
P value ajustée sur la durée de traitement	0,014	

Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

10 Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative ($p=0,035$ ajusté sur le score à l'inclusion et $p=0,014$ ajusté sur la durée de traitement) entre les scores moyens des groupes M1 et M2. Le score moyen du groupe M1 est de 19,5 comparé au score moyen du groupe M2 de 25,4.

- *Etude globale du score ALSQ-40 score M2 versus score R2*

Les variables de distribution du score ALSQ-40 moyen M2 et R2 à l'évaluation finale.

Données	Score à l'inclusion	Score M2 final	Score R2 final
Nombre de malades	18	18	18
Médiane des scores	33	26	15,3
Moyenne \pm écart type	32,8 \pm 5,6	25,4 \pm 7,1	15,6 \pm 8,9
IC95%	[30,0 ; 35,6]	[21,9 ; 29,0]	[11,1 ; 20,0]
P value	0,0008		

Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

15 Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative ($p=0,0008$) entre les scores moyens M2 et R2. Le score moyen M2 est de 25,4 comparé au score moyen R2 de 15,6. Par rapport au score moyen relevé à l'inclusion la diminution du score M2 est de 23%, la diminution du score R2 est de 52%.

○ *Etude de l'évolution du score d'ALSQ-40 M2/R2*

Le tableau suivant représente l'évolution en pourcentage du score ALSQ-40 dans les deux groupes M2 et R2 par rapport au score à l'inclusion ainsi que l'évolution en pourcentage entre le groupe M2 comparé au groupe R2.

Données	Score final M2 /Score inclusion	Score final R2 /Score inclusion	% d'amélioration Groupe M2/Groupe R2
Nombre de malades	18	18	18
Médiane des pourcentages	-10,0%	-55,0%	23,7%
Moyenne ± écart type	-20,3±24,3%	-52,4±28,9%	32,1±33,8%
IC95%	[-32,4 ; -8,2]	[-66,8 ; -38,0]	[15,3 ; 48,9]
P value	0,0010		

5 Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

La diminution moyenne du score M2 est de 20,3%, le score R2 diminue de 52,4%. L'amélioration du score M2 comparé au score R2 est donc de 32,1%. Cette différence est significative (p=0,0010).

- Conclusion

10 Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité de deux traitements chez les patients volontaires atteints de SLA.

Le facteur d'efficacité étudié était le score ALSQ-40 : Echelle de progression fonctionnelle de la SLA.

39 cas ont été inclus dans cette étude. La comparabilité des groupes n'a pas mis en évidence
15 de différence statistique entre les deux groupes

L'étude globale quantitative du score ALSQ-40 a mis en évidence une différence statistiquement significative (p<0,05) entre les scores moyens finaux des groupes M1 et M2.

Le score moyen du groupe M1 est de 19,5 comparé au score moyen du groupe M2 de 25,4.

La diminution moyenne du score M2 est de 20,3%, le score R2 diminue de 52,4%.

20 L'amélioration du score M2 comparé au score R2 est de 32,1%. Cette différence est significative (p=0,0010).

Etude 4

Cette étude avait pour but de démontrer l'efficacité de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine chez 31 patients volontaires atteints de SLA.

La posologie pour cette étude est la suivante (étant entendu que les polycomplexes sont administrés dans des compositions avec les excipients des compositions des exemples 13 et 14 et que les polycomplexes sont ceux des exemples) :

- Jour 1 : Polycomplexe 2 : 2 comprimés, 3 fois par jour,
 5 Jour 2 : Polycomplexe 3 : 2 comprimés, 2 fois par jour
 + Polycomplexe 5 : 2 comprimés, 3 fois par jour,
 Jour 3 : Polycomplexe 1 : 2 comprimés, 3 fois par jour,
 Jour 4 : Polycomplexe 2 : 2 comprimés, 3 fois par jour
 + Polycomplexe 5 : 2 comprimés, 3 fois par jour,
 10 Jour 5 : rien,
 Jour 6 : même posologie que Jour 1,
 Jour 7 : même posologie que Jour 2,
 Jour 8 : même posologie que Jour 3,
 Jour 9 : même posologie que Jour 4,
 15 Jour 10 : même posologie que Jour 5,
 Etc.

Le protocole de traitement est présenté dans le tableau suivant :

Protocole de traitement																		
Catégorie	1				1				1				2				Total	
Produit	Polycomplexe 2				Polycomplexe 3				Polycomplexe 1				Polycomplexe 5					
mg	2,5				0,7				2,3				0,8					
	M	Midi	S	total	M	Midi	S	total	M	Midi	S	total	M	Midi	S	total		
Jour 1	2	2	2	6	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	6	
Jour 2	-	-	-	0	2	-	2	4	-	-	-	0	2	2	2	6	10	
Jour 3	-	-	-	0	-	-	-	0	2	2	2	6	-	-	-	0	6	
Jour 4	2	2	2	6	-	-	-	0	-	-	-	0	2	2	2	6	12	
Jour 5	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	0	
Total cp/mois	72				24				36				72				204	
Total mg/mois	144				16,8				82,8				57,6				301,2	
																	Total mg AO +Sc	243,6
																	Total AG + AA	57,6
																	Rapport AO + Sc/AG+AA	4,23

Légende : cp = comprimé, M = matin, S = soir, mg = milligramme de polycomplexe, AO = Anti-oxydants, AG = Acides gras, AA = Acides aminés, Sc = Scavengers (piégeurs de radicaux libres), catégorie 1 = AO +Sc, catégorie 2 = AA +AG

- Méthodologie : identique à celle de l'étude 3
- Critères analysés et plan d'analyse statistique : identiques à ceux de l'étude 3
- Gestion des données : identique à celle de l'étude 3
- Résultats :

<u>CRITERES</u>	<u>DESCRIPTION ET COMMENTAIRE</u>	<u>RESULTATS</u>
A. Analyse descriptive à l'inclusion dans l'étude		
1. Date de naissance	Intervalle médian correspondant à 45 % des cas étudiés	1941 - 1950
2. Date de diagnostic de SLA	Intervalle médian correspond à 70% des cas	2007 - 2010
3. Age au diagnostic de SLA	Age médian	59 ans
4. Date de début de traitement	Intervalle médian correspondant à 42 % des cas étudiés	2011 - 2013
5. Sexe	% d'hommes	64,50%
Délai entre date de diagnostic de la SLA et date de début de traitement	Délai médian	18,3 mois
6. Score global ALSQ-40	Score médian Score Moyen	33 30,50
7. Délai entre la date d'évaluation du score ALSQ-40 à l'inclusion et la date de début de traitement	Médiane	-10 jours
	Délai moyen	-17 jours
8. Score pour chaque item de l'échelle ALSQ-40		
a. Parole	Moyenne. La distribution de chaque item met en évidence deux familles : Les items A, B, C et J avec une moyenne comprise entre 3 et 4 et les autres items présentent une moyenne comprise entre 2 et 3.	3,5
b. Salivation		3,7
c. Action d'avaler		3,6
d. Ecriture		2,6
e. Capacité à couper sa nourriture		2,8
f. Capacité à s'habiller et se lever		2,6
g. Capacité à se retourner dans le lit		2,9
h. Marche		2,6
i. Capacité à monter des escaliers		2,4
j. Respiration		3,3
B. Etude des visites		
1. Durée de suivi	Médiane	685 mois Soit 1,9 an
2. Nombre de visites	Nombre médian de visites	8
3. Intervalle entre les visites	Médiane	71 jours
	69 % des intervalles entres les visites	<100 jours

C. Etude quantitative du score ALSQ-40

a. Etude globale du score ALSQ-40

Données	Score médian à l'inclusion des malades groupe M	Score médian final groupe M	Score médian de référence final R
Médiane des scores	33	18	12,3
Moyenne ± écart type	30,6±7,9	19,8±9,4	11,7±9,6
IC95%	[27,7 ; 33,5]	[16,3 ; 23,2]	[8,2 ; 15,2]
P value	0,0013		

Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative ($p=0,0013$) entre les scores moyens des groupes M et R. Le score moyen du groupe M est de 19,8 comparé au score moyen du groupe R de 11,7.

Par rapport au score moyen relevé à l'inclusion la diminution dans le groupe M est de 35%, dans le groupe R cette diminution est de 62%.

b. Etude de l'évolution du score d'ALSQ-40

Données	Score final M /Score inclusion	Score final R /Score inclusion	% d'amélioration Groupe M/Groupe R
Médiane des pourcentages	-28,6%	-61,6%	16,3%
Moyenne ± écart type	-32,0±30,8%	-62,8±29,9%	30,8±36,2%
IC95%	[-43,3 ; -20,7]	[-73,8 ; -51,8]	[17,5 ; 44,1]
P value	0,0002		

10 Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

La diminution moyenne du score d'ALSQ-40 dans le groupe M est de 32,0%, dans le groupe R cette diminution est de 62,8%. L'amélioration du groupe M comparé au groupe R est donc de 30,8%. Cette différence est significative ($p=0,0002$).

D. Evolution de chaque item dans l'échelle ALSQ-40

Item	Scores M et R à l'inclusion	Médiane des scores M et R	Moyenne \pm écart type	IC95%	P-value
Parole	inclusion	3,0	2,9 \pm 1,4	[2,4 ; 3,4]	0,0033
	M	2,5	2,3 \pm 1,7	[1,7 ; 2,9]	
	R	1,3	1,2 \pm 1,1	[0,8 ; 1,6]	
Salivation	inclusion	4,0	3,3 \pm 0,9	[3,0 ; 3,6]	0,0001
	M	3,0	2,6 \pm 1,4	[2,1 ; 3,2]	
	R	1,3	1,3 \pm 1,1	[1,0 ; 1,7]	
Action d'avaler	inclusion	4,0	3,4 \pm 0,9	[3,0 ; 3,7]	<0,0001
	M	3,0	2,8 \pm 1,3	[2,4 ; 3,3]	
	R	1,8	1,4 \pm 1,1	[1,0 ; 1,8]	
Ecriture	inclusion	3,0	2,9 \pm 1,0	[2,5 ; 3,2]	0,038
	M	3,0	1,8 \pm 1,6	[1,2 ; 2,4]	
	R	0,8	1,1 \pm 1,1	[0,7 ; 1,5]	
Capacité à couper	inclusion	3,0	2,6 \pm 1,3	[2,2 ; 3,1]	0,067
	M	1,0	1,5 \pm 1,3	[1,0 ; 2,0]	
	R	0,3	0,9 \pm 1,0	[0,5 ; 1,3]	
Capacité à s'habiller	inclusion	3,0	2,6 \pm 1,2	[2,1 ; 3,0]	0,31
	M	1,0	1,3 \pm 1,2	[0,8 ; 1,7]	
	R	0,7	1,0 \pm 1,1	[0,6 ; 1,3]	
Capacité à se retourner	inclusion	3,0	3,0 \pm 1,3	[2,5 ; 3,4]	0,031
	M	2,0	2,0 \pm 1,5	[1,4 ; 2,5]	
	R	1,0	1,2 \pm 1,2	[0,7 ; 1,6]	
Marche	inclusion	3,0	2,6 \pm 0,9	[2,3 ; 2,9]	0,0061
	M	2,0	1,7 \pm 1,1	[1,3 ; 2,1]	
	R	0,8	1,0 \pm 1,0	[0,6 ; 1,3]	
Capacité à monter	inclusion	3,0	2,2 \pm 1,3	[1,7 ; 2,7]	0,32
	M	1,0	1,1 \pm 1,2	[0,7 ; 1,6]	
	R	0,5	0,9 \pm 1,0	[0,5 ; 1,2]	
Respiration	inclusion	3,0	3,1 \pm 1,2	[2,7 ; 3,6]	<0,0001
	M	3,0	2,7 \pm 1,4	[2,2 ; 3,2]	
	R	1,3	1,3 \pm 1,2	[0,9 ; 1,7]	

Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) entre les scores moyens des groupes M et R pour les items suivants : Parole, salivation, action d'avaler, écriture, capacité à se retourner, marche et respiration. Dans chaque cas le score-M moyen est supérieur au score-R moyen.

E. Evolution de chaque item au sein d'ALSQ-40

Le tableau ci-dessous présente pour chaque item l'évolution des pourcentages dans les groupes M et R. Le pourcentage est obtenu par le rapport au sein des groupes des scores à l'inclusion et des scores finaux.

Item	Pourcentages des rapports de scores				P value
		Groupe M Scores finaux /Scores à l'inclusion	Groupe R Scores finaux /Scores à l'inclusion	% d'amélioration Groupe M/Groupe R	
Parole (*)	Moyenne	-24,8±39,2%	-55,7±32,5%	30,9±29,0%	0,0013
	IC95%	[-39,2 ; -10,5]	[-67,6 ; -43,8]	[20,2 ; 41,5]	
Salivation (*)	Moyenne	-21,5±35,3%	-60,2±29,2%	38,7±39,0%	<0,0001
	IC95%	[-34,4 ; -8,6]	[-71,0 ; -49,5]	[24,4 ; 53,1]	
Action d'avaler (*)	Moyenne	-16,9±30,4%	-56,6±32,4%	39,7±33,8%	<0,0001
	IC95%	[-28,1 ; -5,8]	[-68,5 ; -44,7]	[27,3 ; 52,1]	
Ecriture	Moyenne	-35,2±48,9%	-59,7±32,9%	24,4±48,4%	0,025
	IC95%	[-53,1 ; -17,3]	[-71,7 ; -47,6]	[6,7 ; 42,2]	
Capacité à couper	Moyenne	-38,8±42,0%	-63,9±33,1%	25,1±45,2%	0,011
	IC95%	[-54,2 ; -23,4]	[-76,0 ; -51,8]	[8,5 ; 41,7]	
Capacité à s'habiller	Moyenne	-44,5±47,9%	-59,9±34,8%	15,4±53,9%	0,15
	IC95%	[-62,1 ; -26,9]	[-72,7 ; -47,1]	[-4,4 ; 35,2]	
Capacité à se retourner	Moyenne	-27,8±47,0%	-55,9±35,0%	28,0±45,8%	0,010
	IC95%	[-45,1 ; -10,6]	[-68,7 ; -43,0]	[11,2 ; 44,8]	
Marche (*)	Moyenne	-30,1±34,8%	-61,5±33,9%	31,4±35,4%	0,0007
	IC95%	[-42,9 ; -17,3]	[-73,9 ; -49,0]	[18,4 ; 44,4]	
Capacité à monter	Moyenne	-38,4±49,1%	-56,4±37,7%	17,9±49,7%	0,11
	IC95%	[-56,4 ; -20,4]	[-70,2 ; -42,5]	[-0,3 ; 36,1]	
Respiration (*)	Moyenne	-10,2±28,8%	-56,0±34,2%	45,8±38,1%	<0,0001
	IC95%	[-20,8 ; 0,3]	[-68,6 ; -43,5]	[31,8 ; 59,8]	

(*) Items statistiquement significatifs

Légende : IC95% = Intervalle de confiance à 95%

F. Etude qualitative des scores ALSQ-40

a. Etude globale

Evolution des capacités fonctionnelles (ALSQ40)	Répartition des patients		% Succès/Échec		P-value
Amélioration	4	12,9%	26	83,9%	<0,0001
Ralentissement	22	71,0%			
Dégradation	5	16,1%	5	16,1%	
Total	31		31		

b. Etude en fonction des items

Item	Evolution	Répartition des patients		% Succès/Échec		P-value
Parole	Amélioration	1	3,2%	18	58,1%	0,20
	Ralentissement	17	54,8%			
	Dégradation	13	41,9%			
Salivation	Amélioration	1	3,2%	19	61,3%	0,075
	Ralentissement	18	58,1%			
	Dégradation	12	38,7%			
Action d'avaler	Amélioration	1	3,2%	19	61,3%	0,075
	Ralentissement	18	58,1%			
	Dégradation	12	38,7%			
Ecriture	Amélioration	1	3,2%	18	58,1%	0,20
	Ralentissement	17	54,8%			
	Dégradation	13	41,9%			
Capacité à couper	Amélioration	0	0,0%	14	45,2%	0,45
	Ralentissement	14	45,2%			
	Dégradation	17	54,8%			
Capacité à s'habiller	Amélioration	2	6,5%	10	32,3%	0,0052
	Ralentissement	8	25,8%			
	Dégradation	21	67,7%			
Capacité à se retourner	Amélioration	3	9,7%	13	41,9%	0,20
	Ralentissement	10	32,2%			
	Dégradation	18	58,1%			
Marche	Amélioration	0	0,0%	14	45,2%	0,45
	Ralentissement	14	45,2%			
	Dégradation	17	54,8%			
Capacité à monter	Amélioration	2	6,5%	13	41,9%	0,20
	Ralentissement	11	35,5%			
	Dégradation	18	51,8%			
Respiration	Amélioration	3	9,7%	22	71,0%	0,0010
	Ralentissement	19	61,3%			
	Dégradation	9	29,0%			

Les items Parole, salivation, action d'avaler, écriture et respiration présentent un taux de succès supérieur à 50%.

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative entre les pourcentages de succès et d'échec pour les items « capacité à s'habiller » et « respiration » ($p < 0,05$).

- Conclusion

L'objectif était d'analyser l'efficacité de préparations de polycomplexes contenant des composés Poly-lysine chez les patients volontaires atteints de SLA.

Le facteur d'efficacité étudié était le score ALSQ-40 : Echelle de progression fonctionnelle de la SLA. Le score évalué sur chaque patient lors des visites de suivi a été comparé au score théorique d'évolution de la maladie sans traitement.

31 cas ont été inclus dans cette étude. L'analyse descriptive à l'inclusion a mis en évidence une variabilité importante dans les paramètres analysés.

L'étude des visites a mis également en évidence une grande diversité sur la durée de suivi, le nombre de visites ainsi que l'écart entre les visites.

L'étude globale quantitative du score ALSQ-40 a mis en évidence une différence statistiquement significative ($p=0,0013$) entre les scores moyens finaux des groupes M et R.

Le score moyen du groupe M est de 19,8 comparé au score moyen du groupe R égal à 11,7.

L'amélioration du groupe M par rapport au groupe R est de 30,8%. Cette différence est significative ($p=0,0002$).

L'analyse item par item a mis en évidence une différence statistiquement significative ($p<0,05$) entre les scores moyens des groupes M et R pour les items suivants : Parole, salivation, action d'avaler, écriture, capacité à se retourner, marche et respiration. Dans chaque cas le score-M moyen est supérieur au score-R moyen.

L'étude qualitative du score d'ALSQ-40 a mis en évidence un pourcentage de « succès » statistiquement significatif ($p<0,0001$). Dans le cas de l'analyse item/par item, les items parole, salivation, action d'avaler, écriture, respiration présentent un taux de succès supérieur à 50%.

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative entre les pourcentages de succès et d'échec pour les items Capacité à s'habiller et Respiration ($p<0,05$).

REVENDICATIONS

1. Polycomplexe constitué par plusieurs composés Poly-lysine, lesdits composés Poly-lysine étant constitués par au moins une petite molécule conjuguée à une Poly-lysine, ledit polycomplexe comprenant au moins les composés Poly-lysine suivants :

- Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- 5 - Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 10 - Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Acide thioctique-Poly-lysine.

2. Polycomplexe selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend également au moins les composés poly-lysine suivants :

- Biotine-Poly-lysine
- 15 - Acide pantothénique-Poly-lysine
- Acide ascorbique-Poly-lysine
- Alpha tocophérol-Poly-lysine
- Acide rétinoïque-Poly-lysine
- Coenzyme Q10-Poly-lysine
- 20 - Spermine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine.

3. Polycomplexe selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :

- Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 25 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 30 - Acide thioctique-Poly-lysine.

4. Polycomplexe selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est constitué exclusivement par les composés Poly-lysine suivants :

- Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 5 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 10 - Acide thioctique-Poly-lysine.
- Biotine-Poly-lysine
- Acide pantothénique-Poly-lysine
- Acide ascorbique-Poly-lysine
- Alpha tocophérol-Poly-lysine
- 15 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
- Coenzyme Q10-Poly-lysine
- Spermine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine.

5. Polycomplexe selon l'une des précédentes revendications, caractérisées en ce que la concentration en chacune desdites petites molécules dans le polycomplexe est comprise entre
20 6.10^{-5} M et 1.10^{-4} M.

6. Composition comprenant au moins un polycomplexe selon l'une des revendications 1 à 5.

7. Composition comprenant au moins un polycomplexe selon la revendication 3 et au moins un polycomplexe selon la revendication 4.

25 8. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins deux polycomplexes :

- au moins un polycomplexe choisi parmi les polycomplexes des revendications 3 et 4, et
- au moins un polycomplexe choisi parmi les polycomplexes suivants :
 - 30 ○ Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Biotine-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine

- Acide rétinoïque-Poly-lysine
- Acide thioctique-Poly-lysine
- Acide pantothénique-Poly-lysine
- Acide ascorbique-Poly-lysine
- 5 ▪ Alpha tocophérol-Poly-lysine
- Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Acide oléique-Poly-lysine
- Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - 10 ▪ Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - Acide linoléique-Poly-lysine
 - Cholestérol-Poly-lysine
 - Acide laurique-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - 15 ▪ Acide myristique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
- Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide laurique-Poly-lysine
 - Acide lactique-Poly-lysine
 - 20 ▪ Acide pyruvique-Poly-lysine
- Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide acétique-Poly-lysine
 - Acide butyrique-Poly-lysine
 - Acide lactique-Poly-lysine
 - 25 ▪ Acide propionique-Poly-lysine
 - Acide pyruvique-Poly-lysine
- un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Alpha tocophérol-Poly-lysine
 - 30 ▪ Acide ascorbique-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - Spermine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine

- Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 5 ▪ Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Farnésyl cystéine-Poly-lysine
 - 10 ▪ Cholestérol-Poly-lysine
 - Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Acide linoléique-Poly-lysine
 - Acide myristique-Poly-lysine
 - 15 ▪ Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide azélaïque-Poly-lysine
- un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - 20 ▪ Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
- un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide laurique-Poly-lysine
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - 25 ▪ Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - Acide linoléique-Poly-lysine
 - Cholestérol-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Acide myristique-Poly-lysine
 - 30 ▪ Acide thioctique-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine

- 5
 - Acide pyruvique-Poly-lysine.
 - Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 10
 - un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide azélaïque-Poly-lysine
 - Farnésyl cystéine-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
- 15
 - Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Acide gamma-aminobutyrique- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 20
 - un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - 5-hydroxytryptamine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - 5-hydroxytryptophane- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - LDopa- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Acide gamma-aminobutyrique- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine.
- 25

9. Composition selon la précédente revendication, caractérisé en ce que le ou les polycomplexe(s) comprenant des antioxydants et/ou des piègeurs à radicaux libres sont présents en une quantité au moins 2,5 fois plus importante en poids que les autres polycomplexes.
- 30

10. Composition selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisée en ce que la concentration en chacune desdites petites molécules dans chaque polycomplexe est comprise entre 6.10^{-5} M et 1.10^{-4} M.

11. Composition selon l'une des revendications 6 à 10 pour son utilisation comme médicament.

12. Composition comprenant au moins un polycomplexe selon la revendication 3, pour son utilisation comme médicament en association avec au moins une composition
- 5 comprenant au moins un polycomplexe choisi parmi les polycomplexes suivants :
- Un polycomplexe selon la revendication 4
 - Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Biotine-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - 10 ▪ Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide pantothénique-Poly-lysine
 - Acide ascorbique-Poly-lysine
 - Alpha tocophérol-Poly-lysine
 - 15 ▪ Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - 20 ▪ Acide linoléique-Poly-lysine
 - Cholestérol-Poly-lysine
 - Acide laurique-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Acide myristique-Poly-lysine
 - 25 ▪ Acide thioctique-Poly-lysine
 - Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide laurique-Poly-lysine
 - Acide lactique-Poly-lysine
 - Acide pyruvique-Poly-lysine
 - Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide acétique-Poly-lysine
 - 30 ▪ Acide butyrique-Poly-lysine

- Acide lactique-Poly-lysine
- Acide propionique-Poly-lysine
- Acide pyruvique-Poly-lysine
- un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - 5 ▪ Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Alpha tocophérol-Poly-lysine
 - Acide ascorbique-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - Spermine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine.
 - 10 ▪ Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - 15 ▪ Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Farnésyl cystéine-Poly-lysine
 - Cholestérol-Poly-lysine
 - 20 ▪ Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Acide linoléique-Poly-lysine
 - Acide myristique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - 25 ▪ Acide azélaïque-Poly-lysine
 - un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - 30 ▪ Coenzyme Q10-Poly-lysine.

13. Composition comprenant au moins un polycomplexe selon la revendication 4, pour son utilisation comme médicament en association avec au moins une composition comprenant au moins un polycomplexe choisi parmi les polycomplexes suivants :

- Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - 5
 - Biotine-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide pantothénique-Poly-lysine
 - 10
 - Acide ascorbique-Poly-lysine
 - Alpha tocophérol-Poly-lysine
 - Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Acide oléique-Poly-lysine
- Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - 15
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - Acide linoléique-Poly-lysine
 - Cholestérol-Poly-lysine
 - Acide laurique-Poly-lysine
 - 20
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Acide myristique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
- Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - 25
 - Acide laurique-Poly-lysine
 - Acide lactique-Poly-lysine
 - Acide pyruvique-Poly-lysine
- Un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - 30
 - Acide acétique-Poly-lysine
 - Acide butyrique-Poly-lysine
 - Acide lactique-Poly-lysine
 - Acide propionique-Poly-lysine
 - Acide pyruvique-Poly-lysine.

- un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Alpha tocophérol-Poly-lysine
 - Acide ascorbique-Poly-lysine
 - 5 ▪ Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - Spermine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine.
 - Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - 10 ▪ Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - 15 ▪ Farnésyl cystéine-Poly-lysine
 - Cholestérol-Poly-lysine
 - Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Acide linoléique-Poly-lysine
 - 20 ▪ Acide myristique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide azélaïque-Poly-lysine
- un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - 25 ▪ Acide thioctique-Poly-lysine
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
- un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide laurique-Poly-lysine
 - 30 ▪ Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide palmitoléique-Poly-lysine
 - Acide linoléique-Poly-lysine

- 5
 - Cholestérol-Poly-lysine
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Acide myristique-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
 - Coenzyme Q10-Poly-lysine
 - Acide rétinoïque-Poly-lysine
 - Acide pyruvique-Poly-lysine.
 - Glutathion- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Cystéine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
- 10
 - Cystéine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 15
 - un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - Acide oléique-Poly-lysine
 - Acide azélaïque-Poly-lysine
 - Farnésyl cystéine-Poly-lysine
 - Acide thioctique-Poly-lysine
- 20
 - Acide palmitique-Poly-lysine
 - Méthionine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Taurine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Acide gamma-aminobutyrique- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 25
 - un polycomplexe constitué par les composés Poly-lysine suivants :
 - 5-hydroxytryptamine- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - 5-hydroxytryptophane- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - LDopa- Anhydride Glutarique -Poly-lysine
 - Méthionine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
 - Taurine- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine
- 30
 - Acide gamma-aminobutyrique- Glutaraldéhyde réduit -Poly-lysine.

14. Composition pour son utilisation selon l'une des revendications 11 à 13, dans la prévention ou le traitement de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/056017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/16
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 905 868 A1 (GEMAC SA [FR]) 21 March 2008 (2008-03-21) pages 6-7; claim 3 -----	1-14
Y	WO 96/15810 A1 (GEFFARD MICHEL [FR]) 30 May 1996 (1996-05-30) example 2 -----	1-14
Y	FR 2 886 153 A1 (GEMAC SA [FR]) 1 December 2006 (2006-12-01) claim 2 -----	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2017

Date of mailing of the international search report

13/06/2017

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bochelen, Damien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/056017

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2905868	A1	21-03-2008	CA 2663272 A1 27-03-2008
			EP 2063880 A2 03-06-2009
			FR 2905868 A1 21-03-2008
			JP 2010503645 A 04-02-2010
			US 2009318384 A1 24-12-2009
			WO 2008035001 A2 27-03-2008

WO 9615810	A1	30-05-1996	AT 202487 T 15-07-2001
			AU 694825 B2 30-07-1998
			CA 2205557 A1 30-05-1996
			DE 69521521 D1 02-08-2001
			DE 69521521 T2 25-04-2002
			DK 0792167 T3 29-10-2001
			EP 0792167 A1 03-09-1997
			ES 2161915 T3 16-12-2001
			FR 2727117 A1 24-05-1996
			GR 3036710 T3 31-12-2001
			JP 4128618 B2 30-07-2008
			JP H10511643 A 10-11-1998
			NZ 297040 A 28-05-1999
			PT 792167 E 28-12-2001
			US 6114388 A 05-09-2000
			WO 9615810 A1 30-05-1996

FR 2886153	A1	01-12-2006	CA 2609369 A1 30-11-2006
			EP 1890701 A1 27-02-2008
			FR 2886153 A1 01-12-2006
			US 2009325856 A1 31-12-2009
			WO 2006125930 A1 30-11-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2017/056017

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K38/16 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 905 868 A1 (GEMAC SA [FR]) 21 mars 2008 (2008-03-21) pages 6-7; revendication 3 -----	1-14
Y	WO 96/15810 A1 (GEFFARD MICHEL [FR]) 30 mai 1996 (1996-05-30) exemple 2 -----	1-14
Y	FR 2 886 153 A1 (GEMAC SA [FR]) 1 décembre 2006 (2006-12-01) revendication 2 -----	1-14
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 30 mai 2017		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 13/06/2017
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Bochelen, Damien

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2017/056017

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2905868	A1	21-03-2008	CA 2663272 A1	27-03-2008
			EP 2063880 A2	03-06-2009
			FR 2905868 A1	21-03-2008
			JP 2010503645 A	04-02-2010
			US 2009318384 A1	24-12-2009
			WO 2008035001 A2	27-03-2008

WO 9615810	A1	30-05-1996	AT 202487 T	15-07-2001
			AU 694825 B2	30-07-1998
			CA 2205557 A1	30-05-1996
			DE 69521521 D1	02-08-2001
			DE 69521521 T2	25-04-2002
			DK 0792167 T3	29-10-2001
			EP 0792167 A1	03-09-1997
			ES 2161915 T3	16-12-2001
			FR 2727117 A1	24-05-1996
			GR 3036710 T3	31-12-2001
			JP 4128618 B2	30-07-2008
			JP H10511643 A	10-11-1998
			NZ 297040 A	28-05-1999
			PT 792167 E	28-12-2001
			US 6114388 A	05-09-2000
WO 9615810 A1	30-05-1996			

FR 2886153	A1	01-12-2006	CA 2609369 A1	30-11-2006
			EP 1890701 A1	27-02-2008
			FR 2886153 A1	01-12-2006
			US 2009325856 A1	31-12-2009
			WO 2006125930 A1	30-11-2006
