

**Dernières avancées sur les essais thérapeutiques dans la MCL**  
**Congrès International sur la MCL - Newcastle Juin 2022**  
**Docteur Agathe Vrillon**

Actuellement, les traitements déjà évalués et utilisés dans la maladie à corps de Lewy (MCL) sont des traitements symptomatiques qui n'agissent pas directement sur les mécanismes de la maladie.

Le bilan des avancées thérapeutiques dans la MCL, présenté par le **Pr. Dag Aarsland, Kings College Londre, Royaume-Unis**, a montré une nette progression dans les essais cliniques, notamment avec l'évaluation de molécules modificatrices de la maladie (traitement agissant sur les lésions à l'origine de la maladie, c'est à dire sur les protéines anormales, la perte neuronale...).

En 2019, on a recensé 30 essais thérapeutiques en cours dans la MCL, dont 8 sont terminés à ce jour. Parmi ces essais, 8 évaluent des molécules modificatrices de la maladie. En comparaison, en 2009, il n'y avait que des traitements symptomatiques à l'essai, portant principalement sur traitement des symptômes neuropsychiatriques. Actuellement depuis 2019, il y a 8 essais médicamenteux en cours de recrutement. Parmi ces molécules, on note trois inhibiteurs de tyrosine kinase qui induisent l'autophagie, un mécanisme protecteur par lequel les cellules dégradent leur propre contenu. Une molécule anti inflammatoire le Neflamapimod a maintenant été évaluée. La Pimavanserin, un antagoniste du récepteur à la sérotonine 5-HT<sub>2A</sub>, validée par l'agence américaine du médicament pour les hallucinations dans la maladie de Parkinson évoluée, est maintenant étudiée dans la MCL. Des traitements symptomatiques dopaminergique (LY3154207), antiépileptique (Zonisamide), et glutamatergique (MP-101) sont également en cours d'évaluation. Néanmoins, même si très encourageant, ce nombre reste limité; en comparaison, il y avait 132 nouvelles molécules à l'essai en 2019 dans la maladie d'Alzheimer

Des résultats ont été présentés quant au neflamapimod, molécule anti inflammatoire. Il est maintenant bien établi que la neuro inflammation (activation des cellules immunitaires cérébrales) est un mécanisme clé de la MCL. Il n'est pas encore bien déterminé si ce phénomène serait délétère ou, au contraire, protecteur. Le neflamapimod est une molécule inhibitrice de la protéine MAP kinase P38 pro inflammatoire, qui a montré une bonne sélectivité pour le cerveau dans les premières études. L'étude de phase II (étude de tolérance et d'efficacité) contre placébo dont les résultats ont été présentés par le **Dr. Stephen Gomperts (Harvard, Etats-Unis)**, a montré des résultats positifs après 16 semaines de traitement dans la MCL. Les scores cognitifs étaient améliorés ainsi que l'état moteur sous traitement actif par rapport au placébo. L'amélioration des scores cognitifs était proportionnelle à la dose administrée.

Le repositionnement des médicaments est l'étude d'un traitement déjà validé ou en cours de validation, dans une autre pathologie. Une revue sur le repositionnement thérapeutique dans la MCL présentée lors de la conférence (**Dr. Clive Ballard, Exeter, Royaume-Unis**) a mis l'accent sur plusieurs molécules candidates. Parmi celles-ci, l'Ambroxol, molécule validée comme mucolytique et expectorant, a montré dans des études animales des fonctions neuroprotectrices avec une diminution des dépôts d'alphasynucléine et une amélioration des fonctions mitochondriales (organite capital pour la production d'énergie cellulaire). Une étude de phase II est en cours avec 172 participants inclus présentant une MCL débutante.

Le choix des critères d'efficacité est un élément capital dans les essais thérapeutiques. Il est crucial que les échelles d'évaluation choisies traduisent un bénéfice clinique sur l'état du patient. Plusieurs éléments rendent cela complexe dans la MCL : les symptômes présentés par les patients sont hétérogènes et fluctuants, et les échelles utilisées ont généralement été développées pour la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson. Le **Dr Joseph Kane, Université de Belfast, Irlande**, a présenté le projet de développement d'une échelle spécifique à la MCL pour évaluer les nouveaux traitements dans les essais cliniques. Cette échelle est en cours de définition dans un travail collaboratif entre médecins spécialistes, patient et aidants pour identifier des critères d'évaluation optimaux.