

Actualités et perspectives en Recherche 2025

Pr Claire PAQUET

Cheffe de Service Centre de Neurologie Cognitive – Unité Maladie à Corps de Lewy

GHU APHP Nord Lariboisière Fernand-Widal

Université de Paris Cité INSERM114



<https://doi.org/10.1038/s44400-025-00022-2>

Risk factors and predictors for Lewy body dementia: a systematic review

Check for updates

Ahalya Ratnavel¹, Francesca R. Dino², Celina Jiang³, Sarah Azmy², Kathryn A. Wyman-Chick⁴ & Ece Bayram²

Nombre de publications par pays

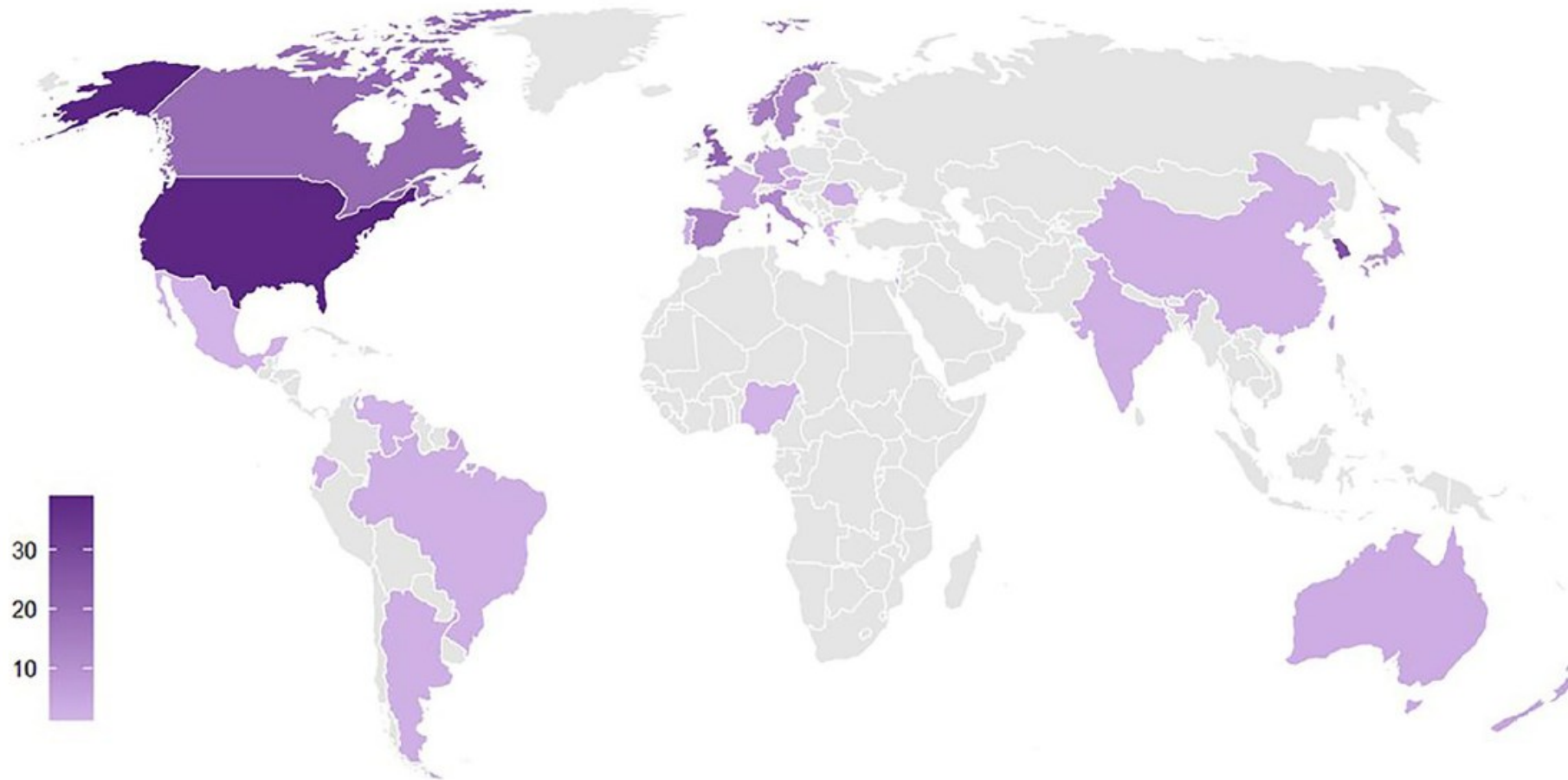
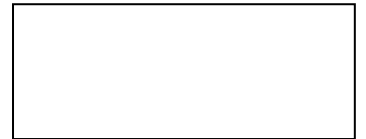
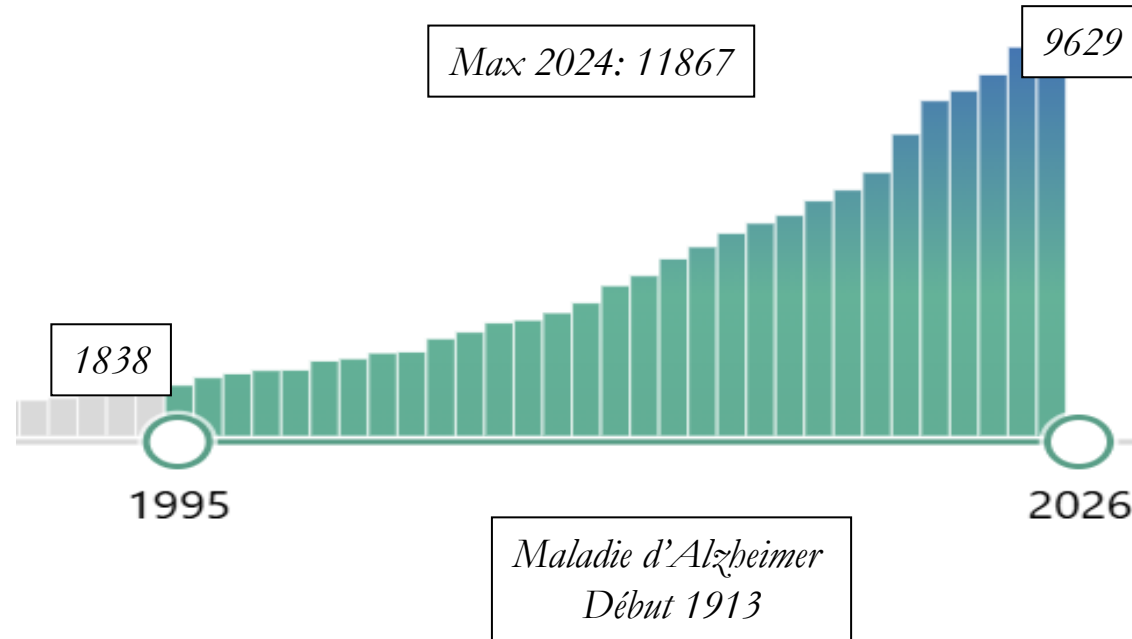
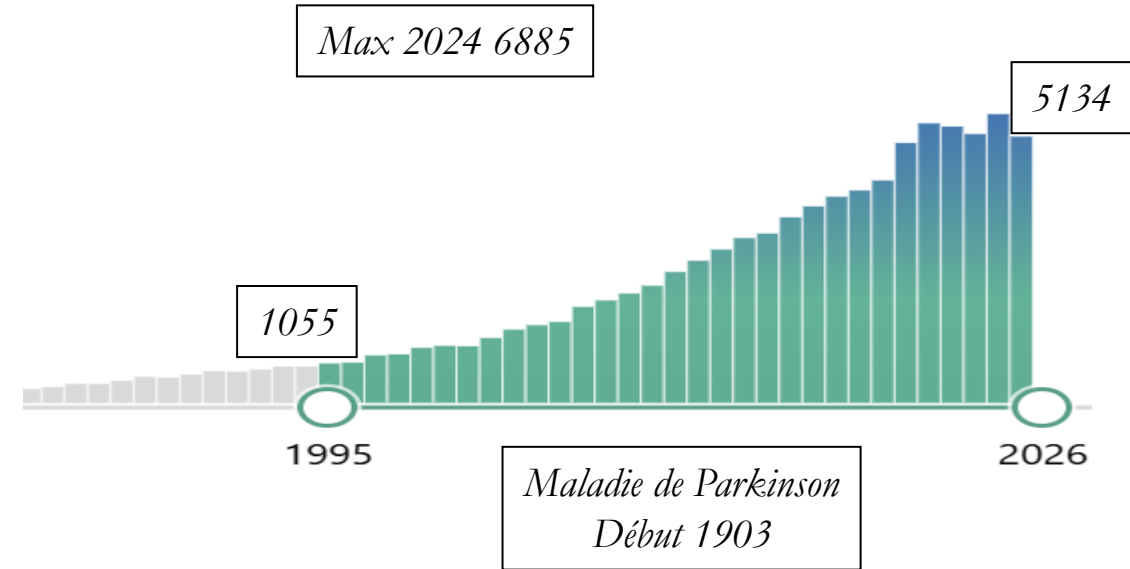
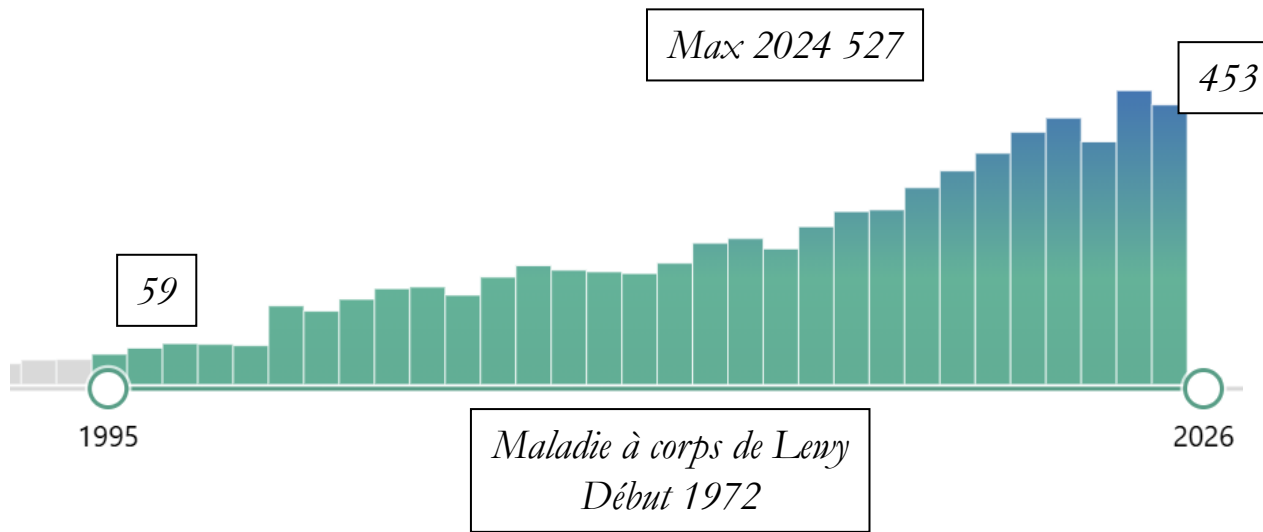


Fig. 2 | Number of publications from each country.

Nombre de Publications par an



Actualités : protocoles en cours dans le monde

- www.clinicaltrial.gov Lewy Body Dementia (! Certains protocoles ne concernent que la MCL, d'autres concernent plusieurs maladies neurodégénératives)
- **Dans le monde** (comparativement à 2024)
 - 207 études (+10) dont 95 terminées, 84 en cours et 11 qui vont débiter
 - 20 essais thérapeutiques tous (sauf 4) aux USA (médicament, musicothérapie, électrostimulation....)
 - *22 sur le diagnostique, évolution, fin de vie, facteur de risques dont 10 aux USA, les autres pays participants sont Norvège, Danemark, Chine Finlande, Italie....*



Actualités : protocoles en cours en France

- www.clinicaltrial.gov Lewy Body Dementia (! Certains protocoles ne concernent que la MCL, d'autres concernent plusieurs maladies neurodégénératives)
- **En France** : 28 protocoles dont 10 en cours de recrutement
- 2 essais thérapeutiques rTMS et Neflamapimod
 - Recherche sur le diagnostic, pronostic, mécanisme de la maladie
- France est n°1 des pays européens des protocoles de recherche (sur clinicaltrial.gov)
 - UK : 5 – Germany : 0 - Holland : 1 (industriel) - Norway : 2 - Sweden : 4 (non spé et même étude)
 - Spain: 3 (non spé) – Italy : 2 (non spé) – Suisse : 2 (non spé) – Belgique : 3 (2 non spé)

Actualités : protocoles en cours en France



☐ NCT05304195 Recruiting

Exploration of GCase Activity to Identify a Subpopulation Eligible for a Therapeutic Trial in **Dementia with Lewy Bodies**

Conditions

Dementia with Lewy Bodies

Locations

Paris, France

☐ NCT06582199 Not yet recruiting New

Precision Medicine in Alzheimer's Disease : Integration of Resilience Metrics and Risk Factors - Validation Cohort **BioCogBank-AD**

Conditions

Alzheimer Disease

Locations

Paris, France

☐ NCT04389437 Recruiting

OCT-Angiography and Adaptive Optics in Patients With Memory Impairment

Conditions

Lewy Body Disease

Alzheimer Disease

Amnesia

Parkinsons Disease With Dementia

Locations

Paris, France

☐ NCT06068361 Recruiting

Diagnostic Evaluation of **Dementia with Lewy Bodies** Using a Multimodal Approach

Conditions

Lewy Bodies Disease

Alzheimer Disease

Cognitive Impairment

Locations

Paris, France

☐ NCT05977712 Recruiting

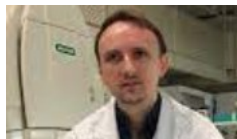
Circadian Rhythm and Other Factors in Memory Clinic Patients

Conditions

Dementia

Locations

Paris, France (2)



Dr Mouton-Liger



Dr C. Aveneau



Dr .Arnal



Dr Munoz



Dr Vrillon



Dr C. Hourregue



Dr JDumurgier



Actualités : protocoles en cours en France



☐ NCT06068361 Recruiting

Diagnostic Evaluation of **Dementia with Lewy Bodies** Using a Multimodal Approach

Conditions

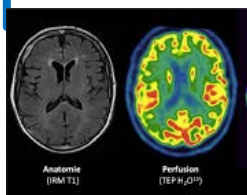
Lewy Bodies Disease

Alzheimer Disease

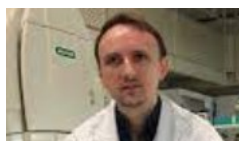
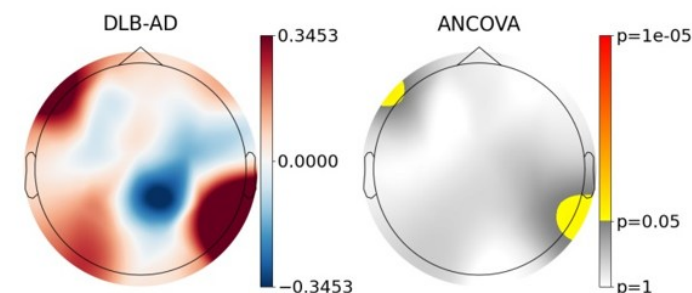
Cognitive Impairment

Locations

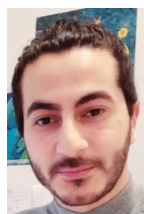
Paris, France



WSMI delta SIQR



Dr Mouton-Liger



Dr A. Tawbe



Dr C. Aveneau



L. Duquesne



Dr. Arnal



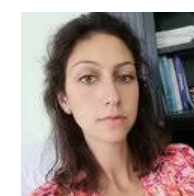
Dr Munoz



Dr Vrillon



Dr C. Hourregue



Dr E. Amar-Bouaziz

Glucocerebrosidase

☐ NCT05304195 **Recruiting**

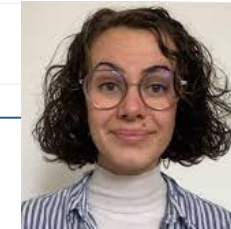
Exploration of GCase Activity to Identify a Subpopulation Eligible for a Therapeutic Trial in **Dementia with Lewy Bodies**

Conditions

Dementia with Lewy Bodies

Locations

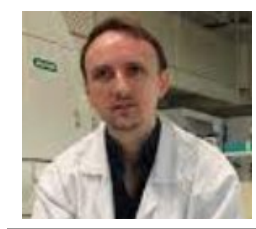
Paris, France



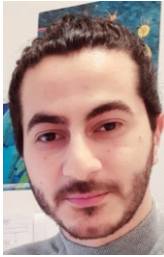
L. Duquesne



Dr M. Franco



Dr F. Mouton-Liger



Dr A. Tambe

☐ NCT04405596 **Not yet recruiting**

Ambroxol as a Novel Disease Modifying Treatment for **Lewy Body Dementia**

Conditions

Lewy Body Disease

Locations

London, Ontario, Canada

Recruiting

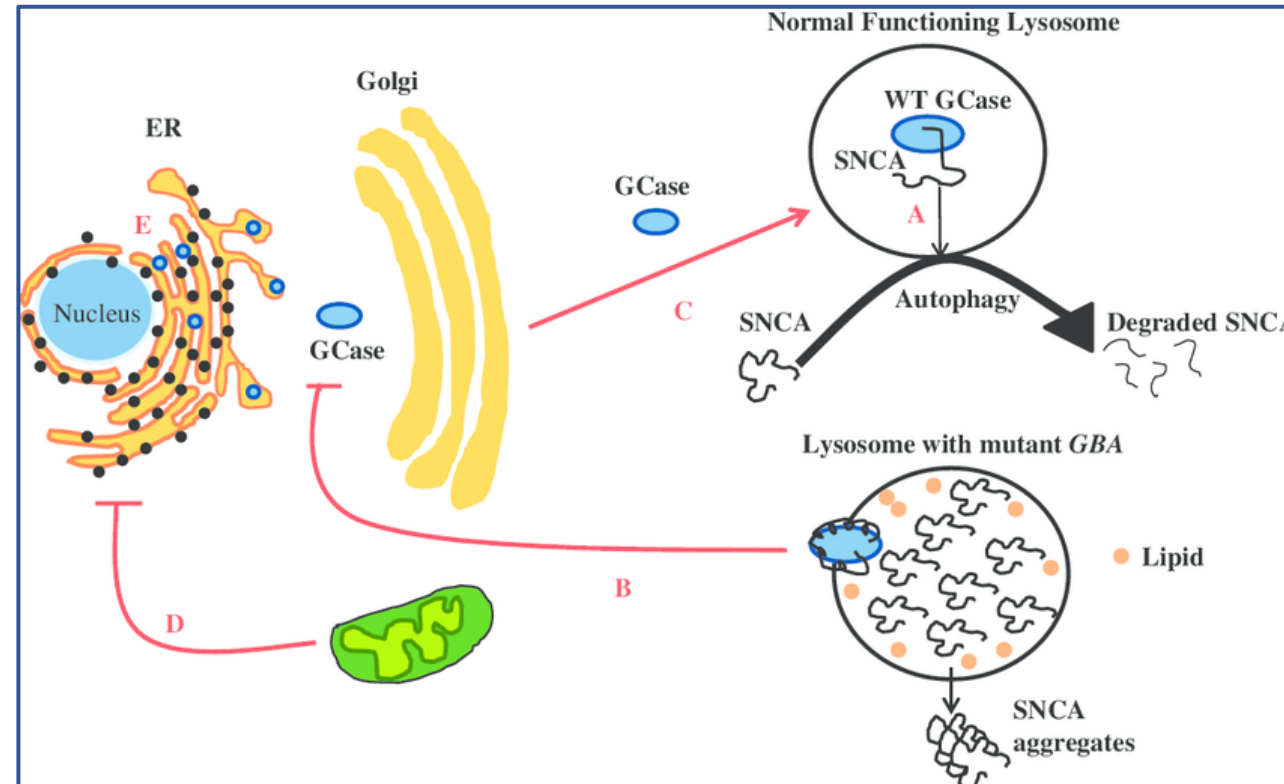
Ambroxol in New and Early DLB, A Phase IIa Multicentre Randomized Controlled Double Blind Clinical Trial (ANeED)

ClinicalTrials.gov ID **NCT04588285**

Sponsor **Helse Fonna**

Information provided by **Helse Fonna (Responsible Party)**

Last Update Posted **2023-12-21**



Mécanisme d'action: augmentation de la glucocérébrosidase



Actualités : protocoles en cours en France

☐ NCT01876459 Unknown status

Alpha-synuclein in Cerebrospinal Fluid to Differentiate Alzheimer's Disease From **Lewy Body Disease**.

Conditions

"Alzheimer's Disease" and "Lewy Body Disease"

Locations

Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, France

☐ NCT04844060 Recruiting

Cerebro Spinal Fluid Collection (CSF)

Conditions

Dementia With Lewy Bodies Alzheimer Disease Frontotemporal Dementia Multiple System Atrophy

Parkinson's Disease Dementia

Locations

Strasbourg, France

☐ NCT05138588 Recruiting

Personalized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Cognitive Fluctuations of **Dementia With Lewy Bodies** (DLB): Proof of Concept

Conditions

Dementia With Lewy Bodies Diagnosis Significant Cognitive Fluctuations in DLB

Locations

Strasbourg, France

☐ NCT01993628 Unknown status

Construction-LBD (Constructional Apraxia in Alzheimer's Disease (AD) and **Lewy Body's Dementia** (LBD))

Conditions

Lewy Body's Dementia Alzheimer's Disease

Locations

Strasbourg, France



Dr SCHORR



A. TISSERAND



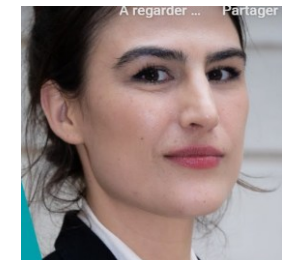
Dr E. CHABRAN



Dr N. PHILIPPI



Dr O. BOUSIGES



G. GOM



rTMS

☐ NCT05138588 **Recruiting**

Personalized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Cognitive Fluctuations of **Dementia With Lewy Bodies** (DLB): Proof of Concept

Conditions

Dementia With Lewy Bodies Diagnosis

Significant Cognitive Fluctuations in DLB

Locations

Strasbourg, France



- Etude monocentrique, randomisée, crossover, double aveugle
- 40 patients
- Objectif : Evaluer la faisabilité
- Stimulation transcranial magnetic répétée (rTMS) au niveau du cortex insulaire (technique non invasive)
- Evaluation de l'impact sur les fluctuations

Actualités : protocoles en cours en France

☐ NCT06439355 **Recruiting**

Single-center Study of Gustation in Idiopathic Parkinson's Disease and **Lewy Body Disease** Using Gustatory Evoked Potential Analysis

Conditions

Idiopathic Parkinson's Disease and Lewy Body Disease

Locations

📍 Dijon, France

☐ NCT05558709 **Not yet recruiting**

Social-cognitive Functioning: Validation of a New Neuropsychological Test

Conditions

Lewy Body Dementia (LBD)

Alzheimer's Disease (AD)

Frontotemporal Degeneration (FTD)

Locations

📍 Paris, France

☐ NCT02052947 **Unknown status**

Co-LEsions in Alzheimer Disease and Related Disorders

Conditions

Lewy Body Disease

Alzheimer's Disease

Cerebrovascular Disease

Locations

📍 Villeurbanne, France

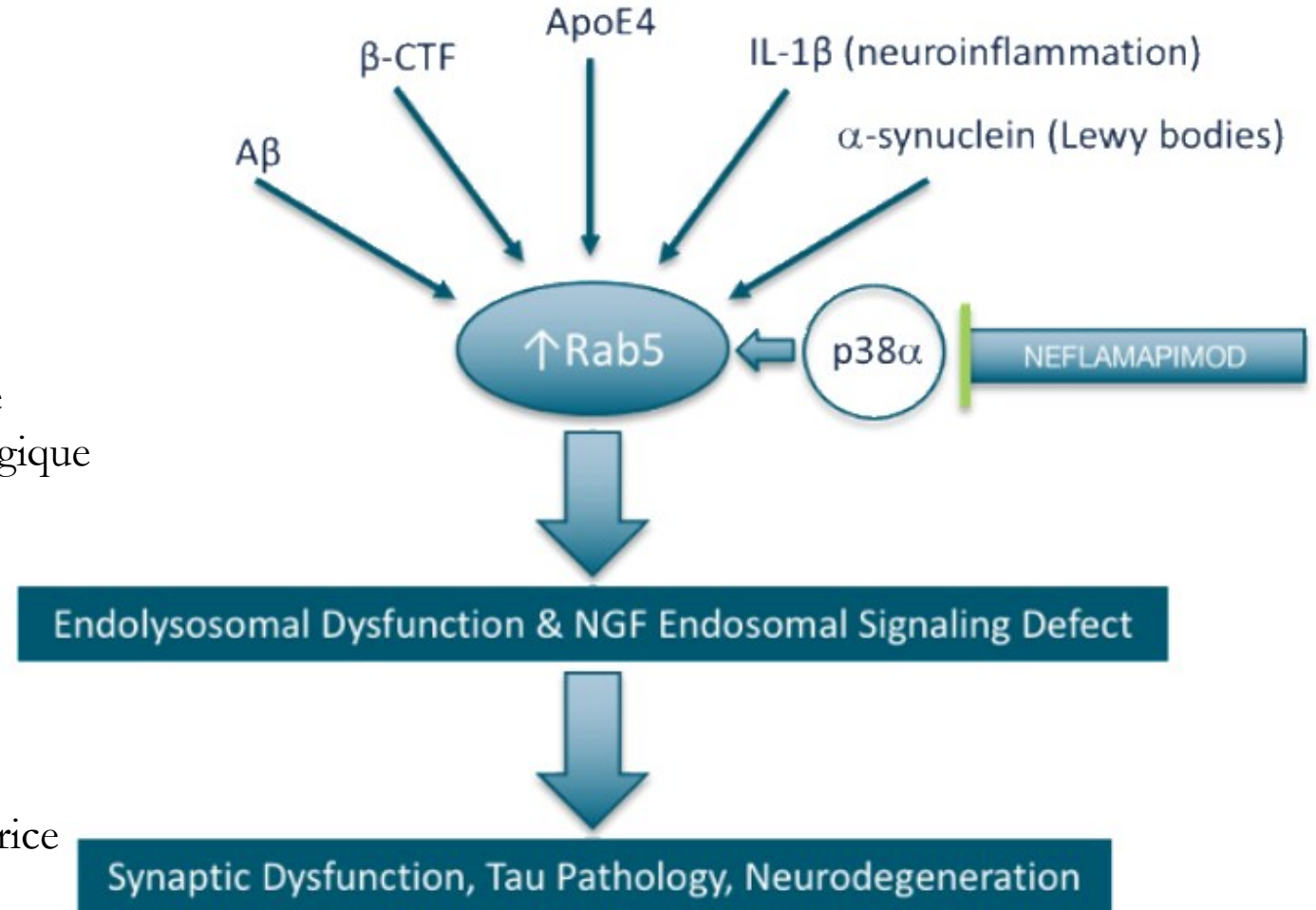
Neflamapimod (Phase 2a Results)

Mécanisme d'action

- Inhibition de la MAP p38 α
- Diminue Rab5 level
- Anti- neuroinflammation/stress cellulaire
- Ciblerait surtout : neurones voie cholinergique

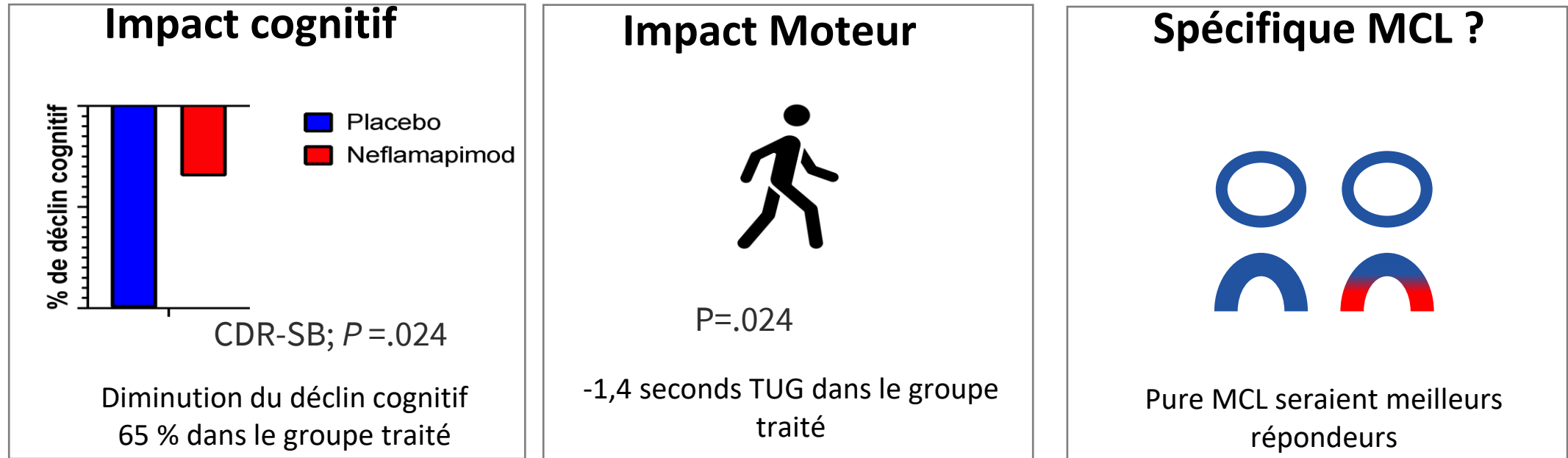
Restauration des fonctions synaptiques
Protection neuronale

Modèle animal : efficacité cognitive et motrice



Neflamapimod (Phase 2a Résultats)

Posologie : 40 mg/D – Bonne tolérance



Neflamapimod (Phase 2b): négatif (pas d'efficacité)

Dose insuffisante ?

Impact du Neflamapimod sur le « fonctionnement cérébral » (IRMf)

Essai multicentrique randomisé ouvert (tous les patients reçoivent le traitement)

- 2 centres en France
- 24 semaines de traitements (6 mois), 80 mg par prise (double des autres essais)
- Objectif primaire: tolérance de cette nouvelle dose et la concentration plasmatique



Comment se développe un médicament ?

PHASE PRECLINIQUE

PHASE CLINIQUE

- 1/ Identification d'une nouvelle cible
- 2/ Sélection et optimisation d'une molécule pour atteindre cette cible (informatisée)
- 3/ Test in vitro criblage à haut débit
≈ 1000 Molécules criblées

ETUDES CHEZ L'ANIMAL

- Evaluation de la toxicité
- Etude métabolisme de la molécule à $\neq$ doses
- Etude des effets secondaires
- Vérification que la molécule atteint la cible
≈ 100 molécules testées

PHASE 1

- Volontaires sains
- Vérifier la sécurité du médicament à $\neq$ doses
- Effets sur l'organisme

PHASE 2

- Patients en petit nombre
- Evaluer la sécurité
- Définir dose optimale du ttt
- Premières données d'efficacité

PHASE 3

- Patients en grand nombre
- Durée longue
- Efficacité – Tolérance

PHASE 4

Après l'AMM
Surveiller l'utilisation courante

Proof of Concept (POC)

= Etape de validation qui permet le démarrage des études à grandes échelles

**15 ans peuvent s'écouler entre la découverte
de la molécule et la mise à disposition auprès des patients**

Actualités : Synthèse

- *Beaucoup de chemin parcouru*
 - Dynamique de recherche croissante avec quelques essais thérapeutiques
 - France est l'un des pays les plus dynamique en Europe en termes de recherche
 - A moyen-terme : diagnostic plus précis de MCL (biomarqueurs du LCS, sang, EEG)
- *Encore beaucoup de chemin à parcourir*
 - Mieux diagnostiquer la maladie y compris ses formes cliniques
 - Mieux « phénotyper » les patients incluant l'IRM, les marqueurs, la génétique
 - Mieux définir les cibles thérapeutiques dans les populations cibles





MERCI DE VOTRE ATTENTION