



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Colloque A2MCL maladie à corps de Lewy

8 novembre 2024

LE VINATIER

PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE
LYON MÉTROPOLE





Module 3

Recherche et innovation dans la MCL

Module présidé par :

Pr Claire PAQUET

Neurologue neuropathologiste – Paris

Dr Brice LAURENS

Neurologue – CHU CMRR Bordeaux





Module 3

Nouvelles cibles thérapeutiques en cours de développement dans la MCL

Pr Claire PAQUET

Neurologue neuropathologiste – Paris



CENTRE DE
NEUROLOGIE
COGNITIVE



AP-HP. Nord
Université
Paris Cité



Université
de Paris

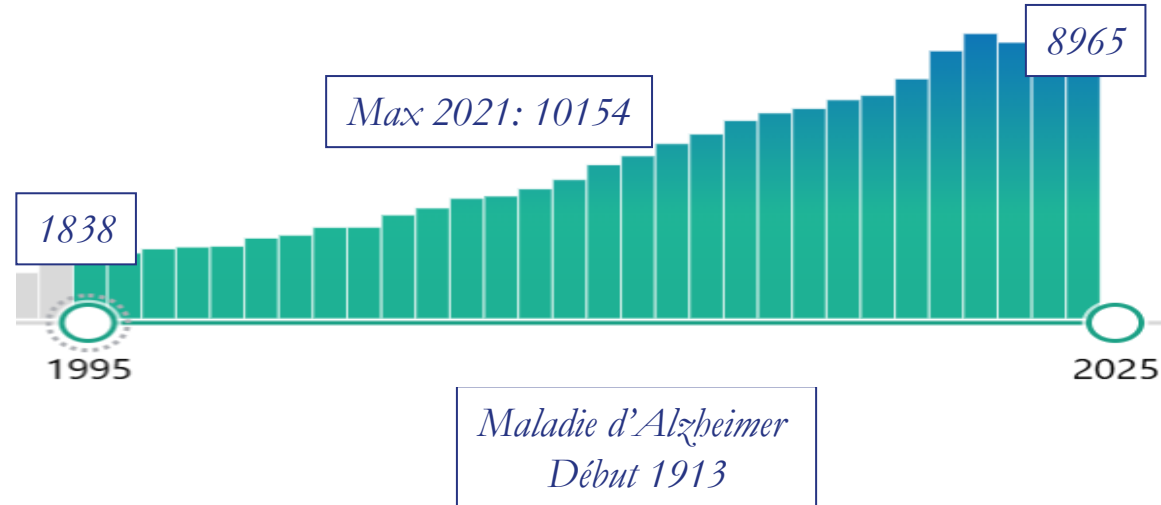
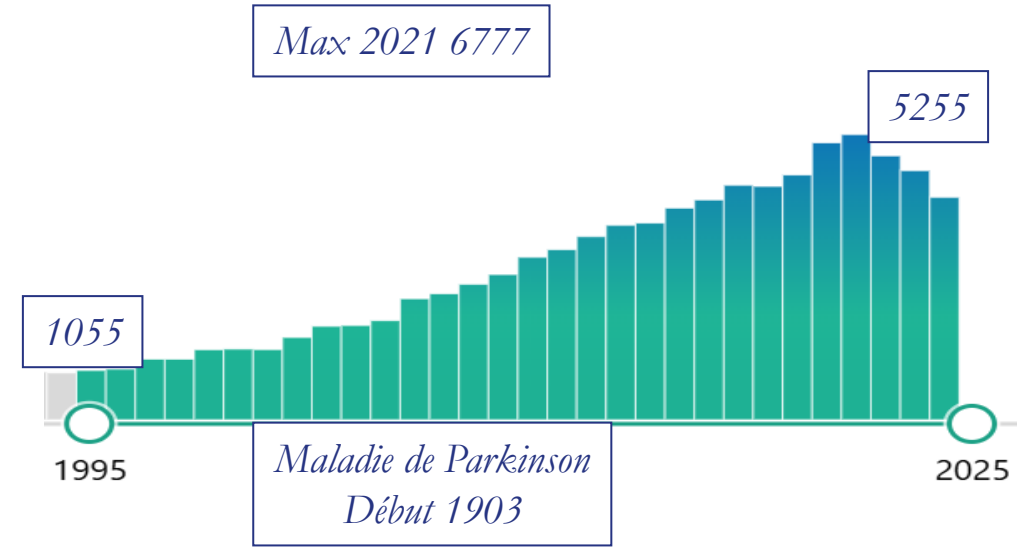
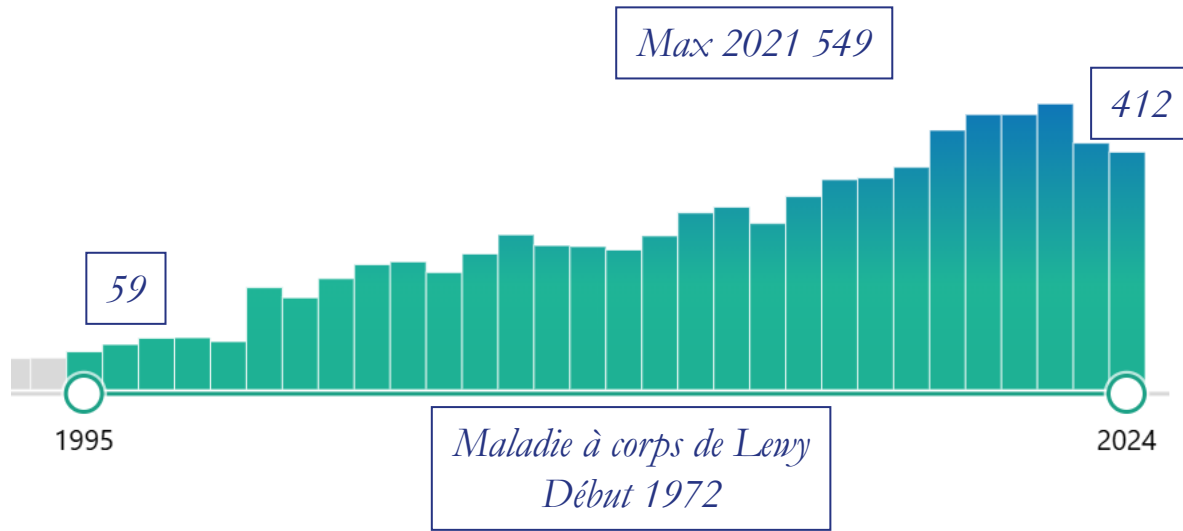


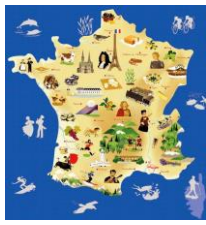
A2MCL



LE VINATIER
PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE
LYON MÉTROPOLE

Nombre de Publications par an





Actualités : protocoles en cours en France

- www.clinicaltrials.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 et 2 vont débiter (6 MCL)
 - 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 clinicaltrials.gov)
 - UK : 5 – Germany : 0 - Holland : 1 (industriel) - Norway : 2 - Sweden : 4 (non spé et même étude) - Espagne: 3 (non spé) – Italy : 2 (non spé) – Suisse : 2 (non spé) – Belgique : 3 (2 non spé)



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

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

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

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. GOMMEL



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

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

NCT06068361 Recruiting

Diagnostic Evaluation of Dementia with Lewy Bodies Using a Multimodal Approach

Conditions

Lewy Bodies Disease Alzheimer Disease Cognitive Impairment

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

NCT05977712 Recruiting

Circadian Rhythm and Other Factors in Memory Clinic Patients

Conditions

Dementia

Locations

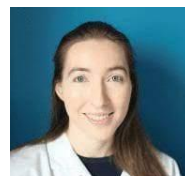
Paris, France (2)



Dr Mouton-Liger



Dr C. Aveneau



Dr Gaubert



Dr .Arnal



Dr Munoz



Dr Vrillon



Dr C. Hourregue



Pr JDumurgier



Actualités : protocoles en cours en France



NCT06068361 **Recruiting**

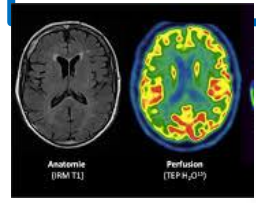
Diagnostic Evaluation of Dementia with Lewy Bodies Using a Multimodal Approach

Conditions

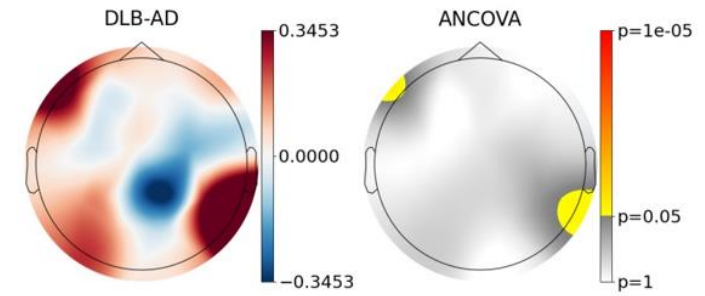
- Lewy Bodies Disease**
- Alzheimer Disease
- Cognitive Impairment

Locations

Paris, France



WSMI delta SIQR



Dr Mouton-Liger



Dr C. Aveneau



Dr Gaubert



Dr. Arnal



Dr Munoz



Dr Vrillon



Dr C. Hourregue



Dr Amar-Bouaziz



Actualités : protocoles en cours en 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

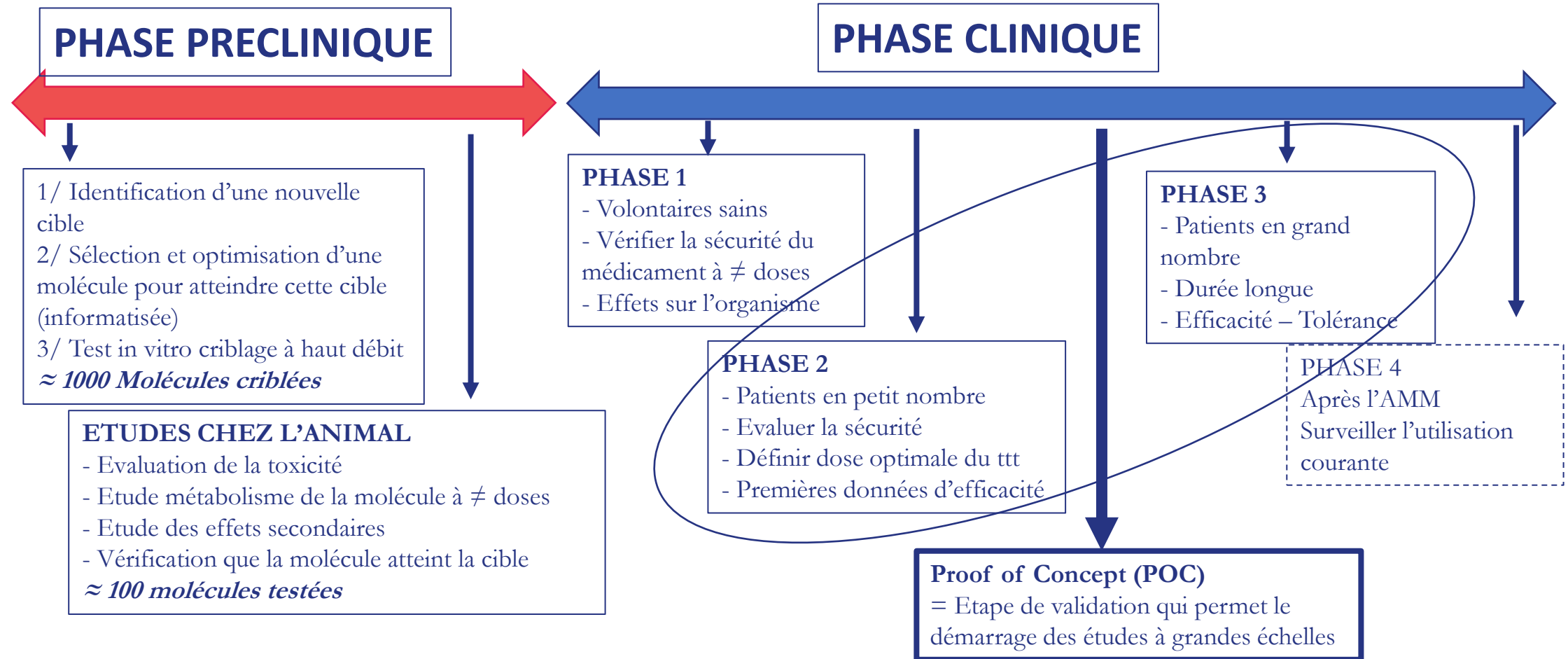
Villeurbanne, France

Actualités : protocoles en cours dans le monde

- www.clinicaltrials.gov Lewy Body Dementia (! Certains protocoles ne concernent que la MCL, d'autres concernent plusieurs maladies neurodégénératives)
- **Dans le monde** (comparativement à 2023)
 - 209 études (+24) dont 93 terminées, 88 en cours et 11 (+3) qui vont débiter
 - 16 essais thérapeutiques tous (sauf 4) aux USA (médicament, musicothérapie, électrostimulation....)

20 sur le diagnostique, évolution, fin de vie, facteur de risques dont 10 aux USA, les autres pays participants sont Norvège, Danemark, Chine Finlande, Italie....

Comment se développe un médicament ?



Les essais les plus avancés



● Symptomatic treatments

● Disease Modifier Therapies

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. Tawbeh

NCT04405596 **Not yet recruiting**

Ambroxol as a Novel Disease Modifying Treatment for Lewy Body Dementia

Conditions

Lewy Body Disease

Locations

London, Ontario, Canada

Recruiting ⓘ

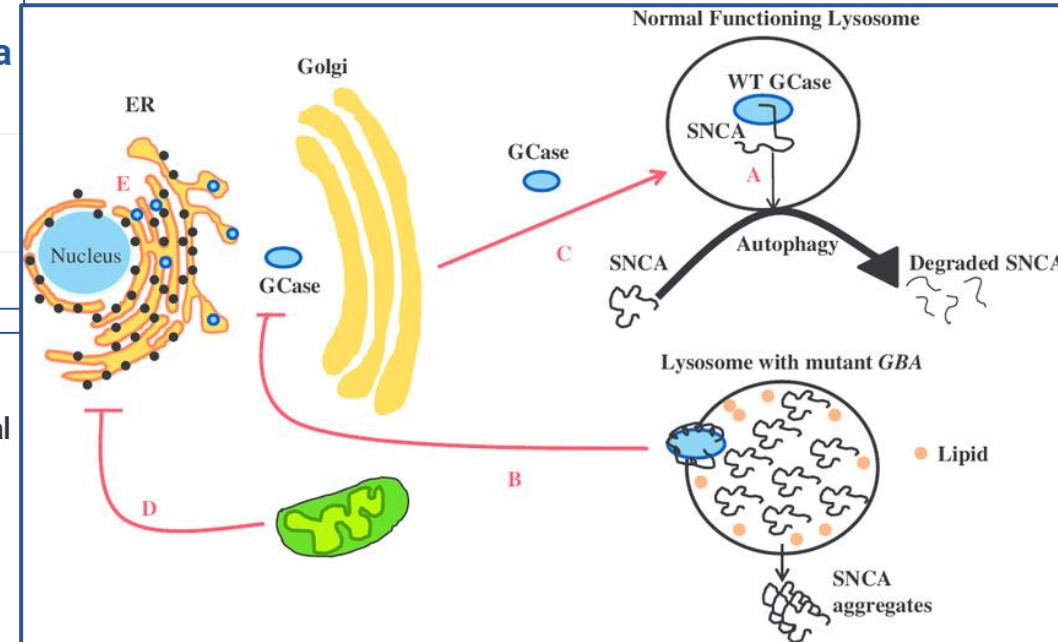
Ambroxol in New and Early DLB, A Phase IIa Multicentre Randomized Controlled Double Blind Clinical Trial (ANeED)

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



AMBROXOL

Recruiting ¹

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

ClinicalTrials.gov ID ¹ NCT04588285

Sponsor ¹ Helse Fonna

Information provided by ¹ Helse Fonna (Responsible Party)

Last Update Posted ¹ 2023-12-21

180 patients

Phase IIa, randomisé, double aveugle,

Objectif : efficacité sur la cognition et les troubles neuropsychiatriques

0-420 mg x 3 par jour

Personnes souffrants MCL debutante

Durée de l'étude : 18 mois + extension en ouvert




NCT04405596 **Not yet recruiting**

Ambroxol as a Novel Disease Modifying Treatment for Lewy Body Dementia

Conditions

Lewy Body Disease

Locations

 London, Ontario, Canada

15 patients par bras de traitement

Phase II, randomisé, double aveugle,

Objectif : Tolérance, posologie et atteinte de la cible

0-1350 mg/jour

Personnes souffrants MCL

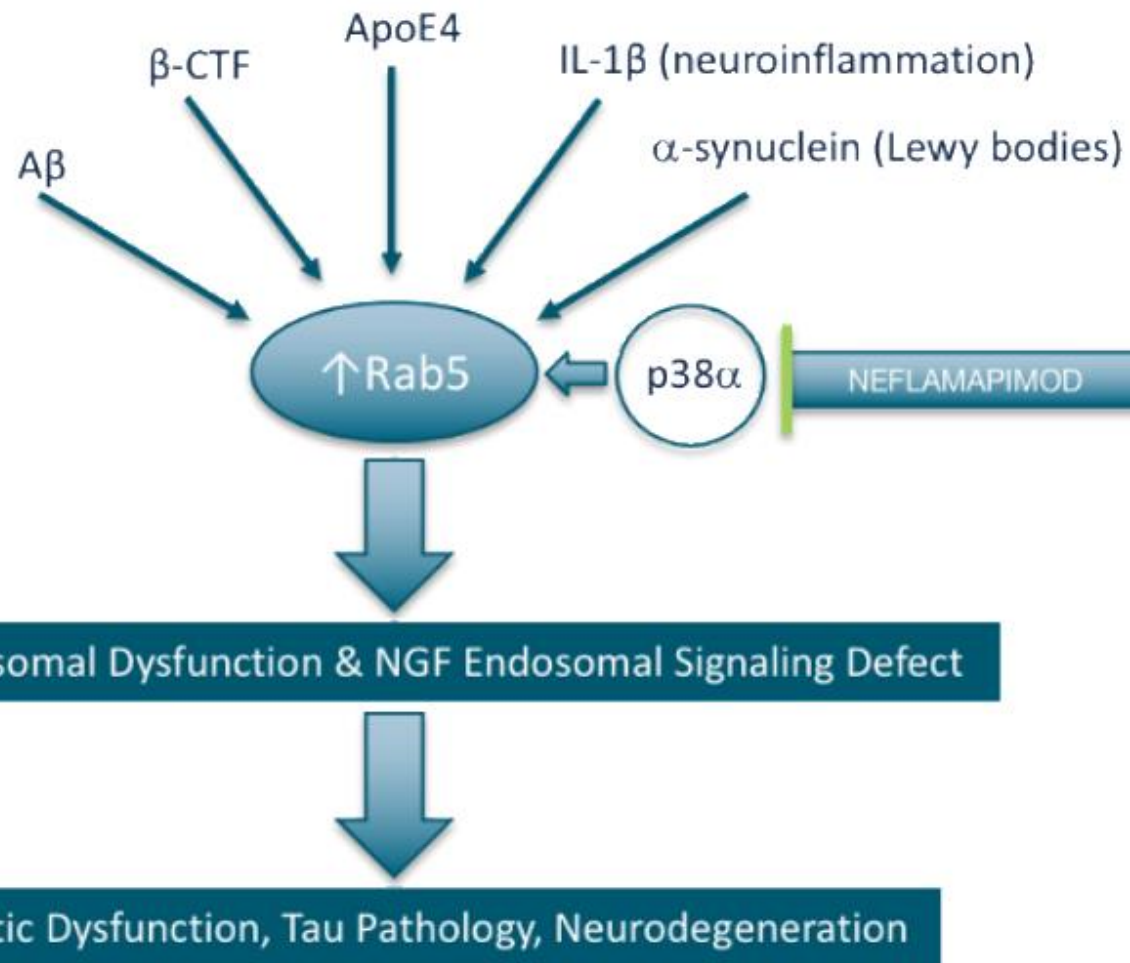
Beaucoup d'exploration pour surveillance du taux de traitement sang, LCR et de la modification de la cérébrosidase, IRM, marqueurs plasmatiques et LCR

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 Results)

AscenD-LB

- Labo EiP, Pharma, Boston, Etats-Unis
- Essai multicentrique randomisé double aveugle
- Phase II : Tolérance efficacité
- 22 USA Centres and 2 Centres Européens
- 91 MCL patients (Mild and moderé)
- Biomarqueurs plasmatiques
- 16 semaines de traitement



Efficiency criteria

- Echelle cognitive
- Motrice: Timed up and go test

Neflamapimod (Phase 2a Results)

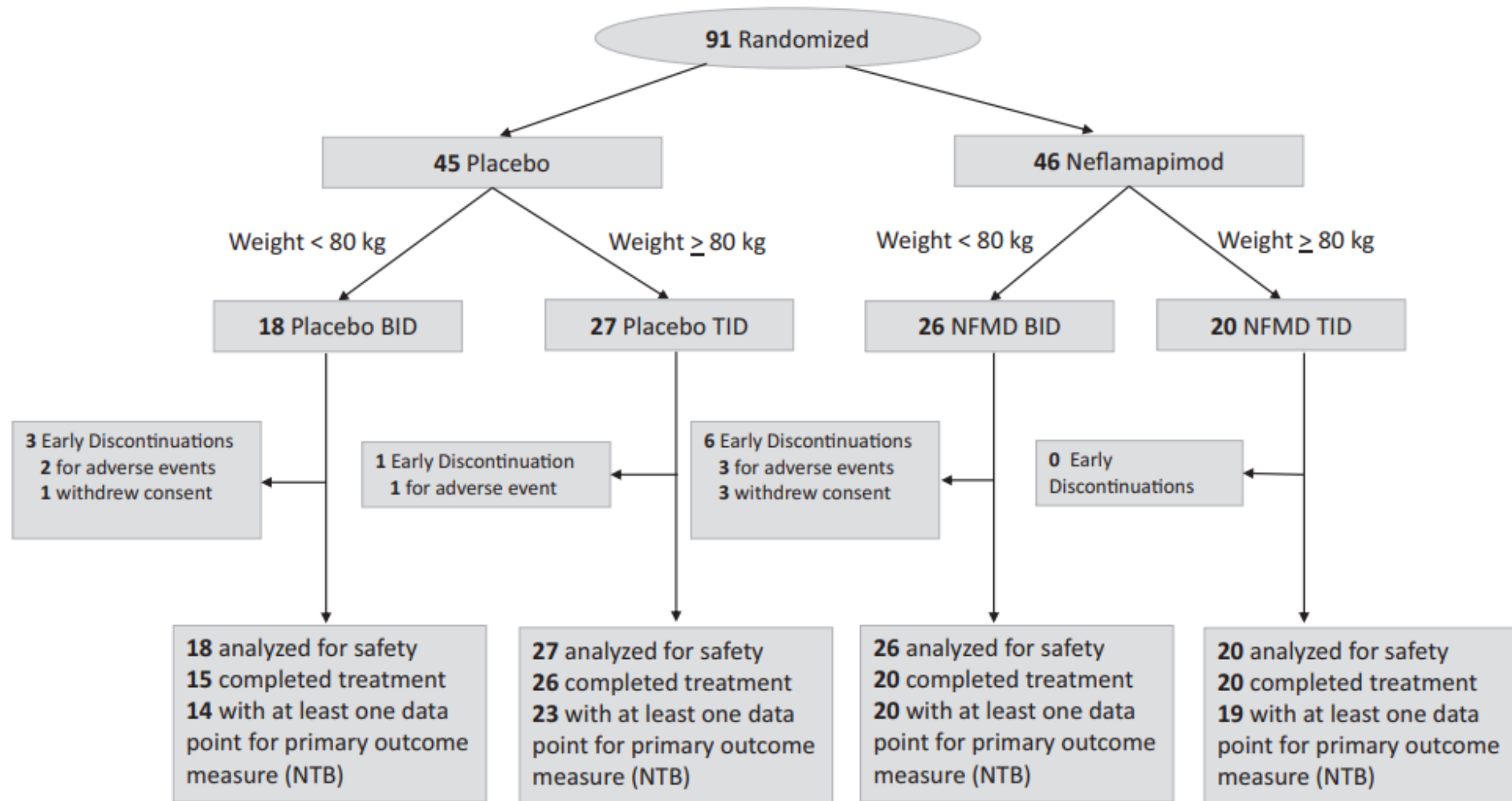


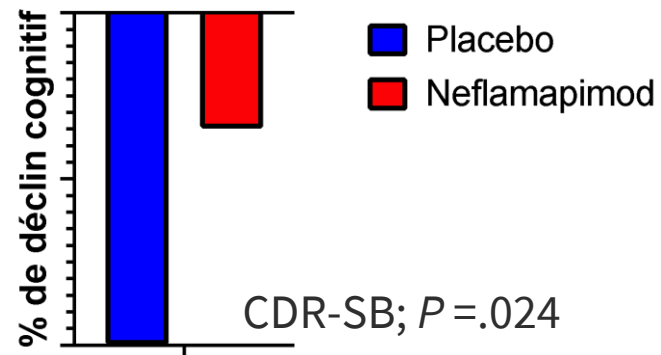
Fig. 4 | CONSORT flow diagram for the AscenD-LB Phase 2a clinical trial. CONSORT 2010 Statement flow diagram showing participant flow through each

stage of the AscenD-LB phase 2a randomized controlled trial from randomization through to follow-up and data analysis.

Neflamapimod (Phase 2a Résultats)

Posologie : 40 mg/D – Bonne tolérance

Impact cognitif



Diminution du déclin cognitif
65 % dans le groupe traité

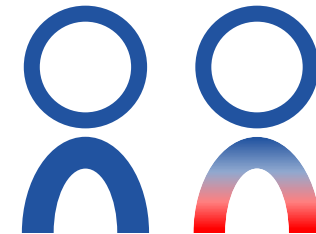
Impact Moteur



P=.024

-1,4 seconds TUG dans le groupe
traité

Spécifique MCL ?



Pure MCL seraient meilleur
répondeurs

160 patients - Phase II : efficacité - Essai multicentrique randomisé double aveugle

- 32 centres USA, 3 Pays Bas 3 Grande Bretagne
- 16 semaines + 8 mois en ouvert
- Pure MCL (Biomarqueurs plasmatiques)
- Objectif primaire: CDR-SB
- Objectifs secondaires: COGSTATE - TUG(Time Up and Go (TUG) - Global Impression (CGIC) EEG

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

Etude monocentrique en ouvert Strasbourg



(a) L'activation d'IRM fonctionnelle superposée à la T1.



(b) Image IRM pondérée en T1.



Stimulation

Not yet recruiting ⓘ

Non-invasive Transcranial Focused Low-intensity Ultrasound Stimulation in Patients With Mild Lewy Body Dementia (tFUS in DLB)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT05499429

Sponsor ⓘ Xuanwu Hospital, Beijing

Information provided by ⓘ Xuanwu Hospital, Beijing (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2022-08-12

Recruiting ⓘ

Stimulation of Cingulo-opercular Alertness Network (SCAN)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT04817891

Sponsor ⓘ University of Michigan

Information provided by ⓘ Benjamin Hampstead, PhD, University of Michigan (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2024-05-16

Recruiting ⓘ

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

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT05138588

Sponsor ⓘ University Hospital, Strasbourg, France

Information provided by ⓘ University Hospital, Strasbourg, France (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2024-08-29



Actualités : Synthèse

- ***Beaucoup de chemin parcouru***
 - Dynamique de recherche croissante avec quelques essais thérapeutiques
 - France est l'un des pays les plus dynamiques en Europe en terme 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



IHU

AP-HP. Nord
Université
de Paris



CENTRE DE
NEUROLOGIE
COGNITIVE



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Inserm UMR-S 1144
Optimisation
Thérapeutique
en Neuropsychopharmacologie



centre-mémoire.aphp.fr

MÉDECINE
Santé
Université Paris Cité

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION**



Module 3

Nouvelles cibles thérapeutiques en cours de développement dans la MCL

Pr Claire PAQUET

Neurologue neuropathologiste – Paris



CENTRE DE
NEUROLOGIE
COGNITIVE



AP-HP. Nord
Université
Paris Cité



Université
de Paris



A2MCL



LE VINATIER
PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE
LYON MÉTROPOLE



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

www.a2mcl.org

06 62 63 34 97

contact@a2mcl.org



LE VINATIER

PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE
LYON MÉTROPOLE

