



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Colloque sur la maladie à corps de Lewy

Paris Université Necker – 25 novembre 2022





Partie 1 Module 3

La recherche médicale

Module présidé par :

Pr Frédéric BLANC

Neurologue & gériatre – Strasbourg

Dr Emmanuel COGNAT

Neurologue - Paris

La recherche médicale

01

Point sur la recherche et retour sur le congrès international de Newcastle sur la MCL

*Dr Clément AVENEAU et Dr Agathe VRILLON – Neurologues
Dr Alice TISSERAND – Neuropsychologue & doctorante*

02

Projet de recherche par EIP Pharma phase 2B : molécule Neflamapimod

Sylvie GREGOIRE - Présidente

03

Perspectives d'avenir sur le diagnostic et les traitements

Pr Frédéric BLANC – Neurologue & Gériatre



Recherche médicale

Perspectives d'avenir sur le diagnostic et les traitements

Pr Frédéric BLANC
Neurologue & gériatre – Strasbourg



Le diagnostic actuellement



Critères principaux de Maladie à corps de Lewy

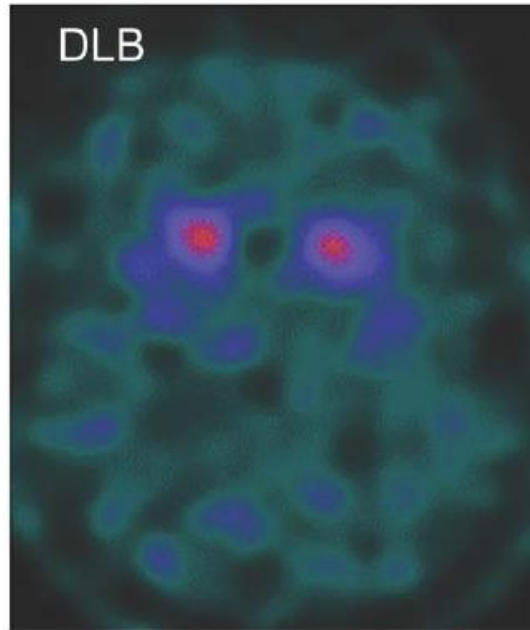
- **Trouble cognitif léger ou troubles neurocognitifs importants**
- Deux des 4 critères suivants = probable
- Un des 4 critères suivants = possible
 - **Fluctuations cognitive et/ou vigilance**
 - **Hallucinations visuelles**
 - **Tr. Comportement en Sommeil Paradoxal (TCSP)**
 - **Syndrome parkinsonien (une seule caractéristique suffit)**
- En gras: débutent précocement et peuvent persister tout au long de la maladie.

Biomarqueurs indicatifs

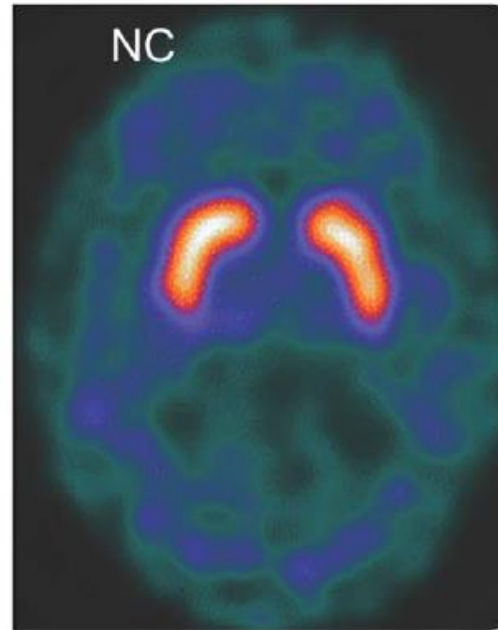
- Si un biomarqueur est associé à un des 4 critères principaux, MCL probable.
- Si biomarqueur avec démence isolée ou bien avec critères secondaires, MCL possible.
- DAT-scan ou PET fluorodopa
- **Scintigraphie cardiaque au MIBG**
- **Polysomnographie avec perte atonie lors du sommeil paradoxal**

McKeith et al., Neurology, 2017

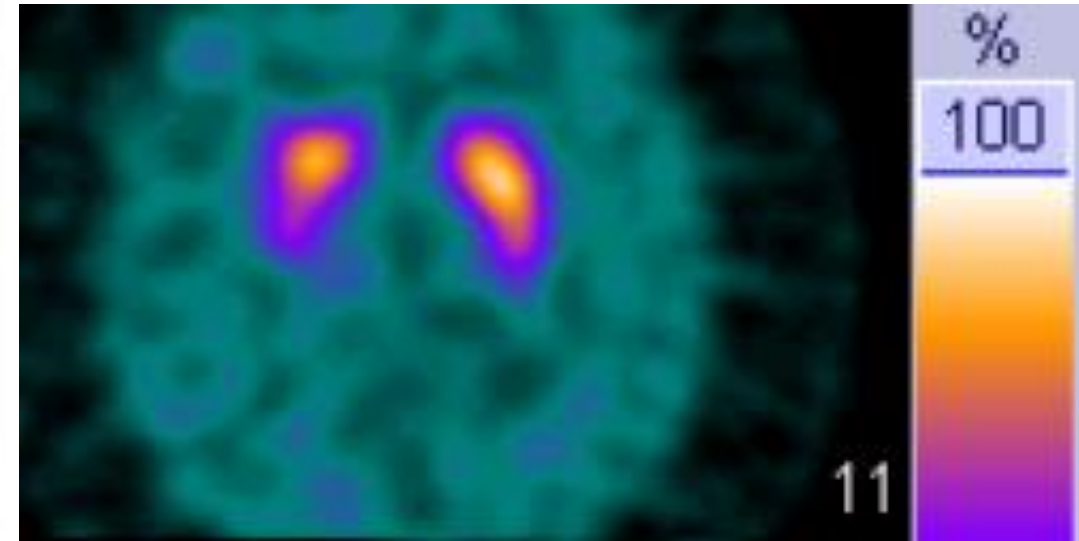
DAT-scan au stade de démence: à regarder absolument +++



Maladie à corps de Lewy



Normal



Maladie à corps de Lewy

Sensibilité = 78%

Spécificité = 90%

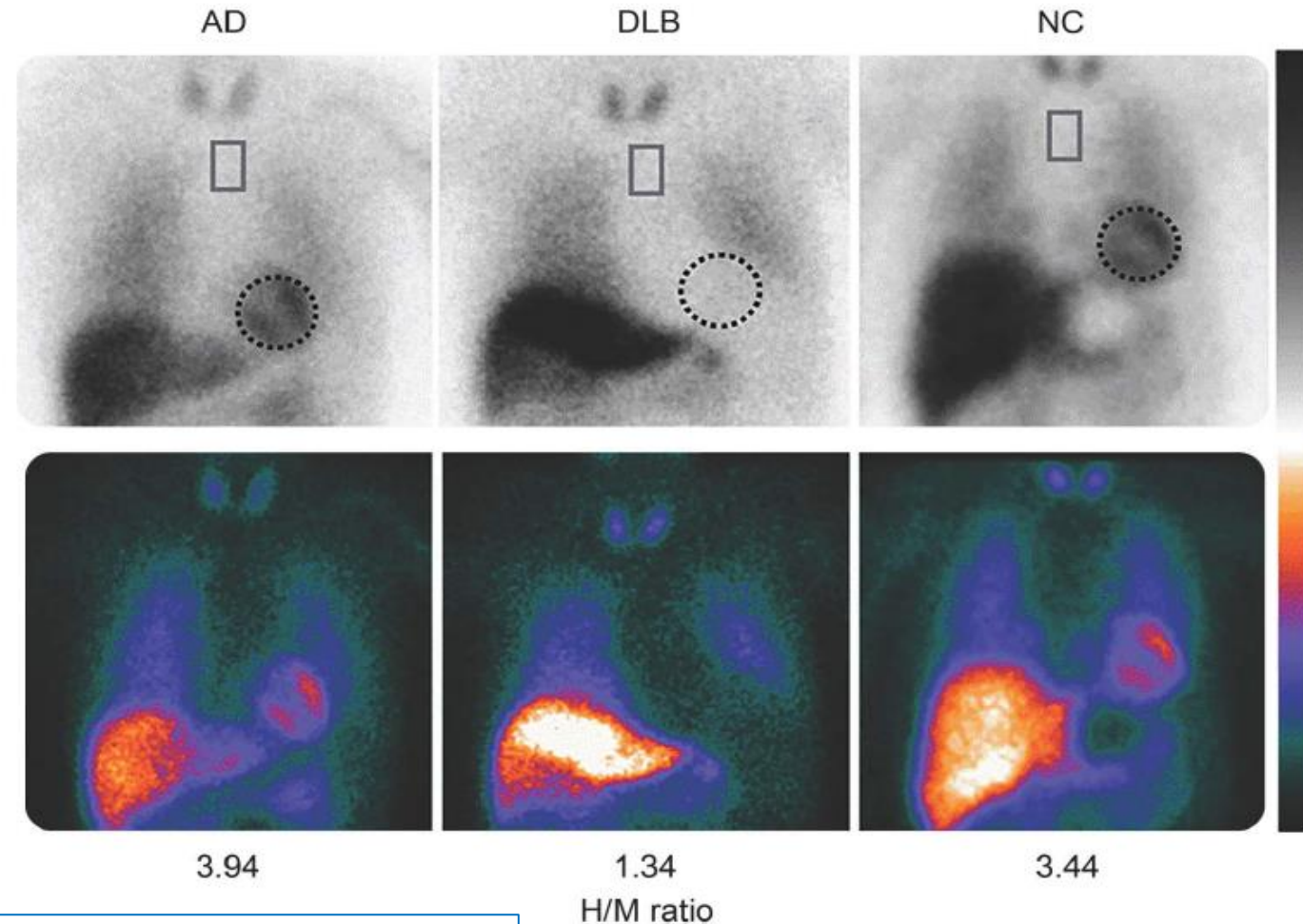
DAT-scan au stade prodromal MCL, Sensibilité= 54.2%, spécificité=89.0%

	Probable MCI-LB ^a N = 33	Possible MCI-LB ^a N = 15	MCI-AD ^a N = 27	Probable MCI-LB = A; possible MCI-LB = B; MCI-AD = C
Consensus panel rating of FP-CIT number abnormal (percentage)	20 (61.0)	6 (40.0)	3 (11.1)	$X = 15.4, df = 2, p < 0.001$ A v. B $X = 1.76, df = 1, p = 0.18$ A v. C $X = 15.4, df = 1, p < 0.001$ B v. C $X = 4.78, df = 1, p = 0.03$
Consensus panel semi-quantitative grades of FP-CIT rating: 0/1/2/3 (percentage)	13/7/9/4 (39/21/27/12)	9/5/1/0 (60/33/7/0)	24/3/0/0 (89/11/0/0)	$X = 22.4, df = 6, p = 0.001$ A v. B $X = 5.48, df = 3, p = 0.14$ A v. C $X = 17.4, df = 3, p = 0.001$ B v. C $X = 5.32, df = 3, p = 0.07$

^aProbable MCI-LB = A; possible MCI-LB = B; MCI-AD = C

Thomas et al., Psy Med, 2018

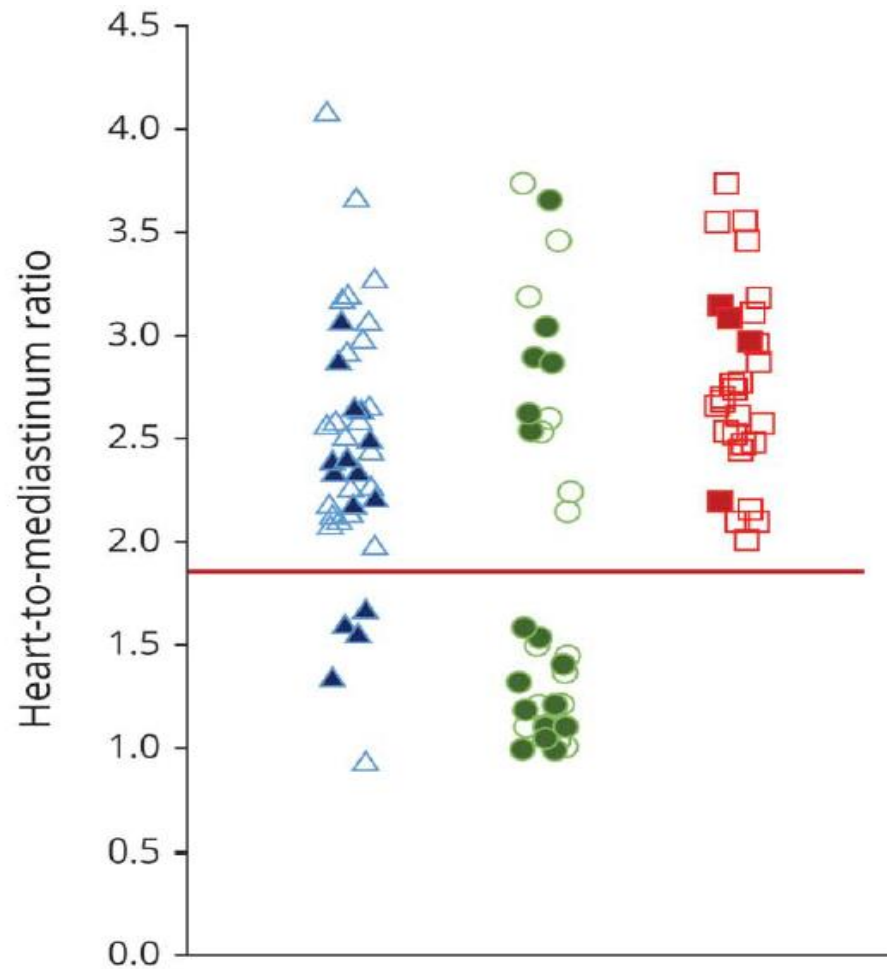
Scintigraphie cardiaque MIBG au stade de démence de la MCL



Sensibilité = 69%
Spécificité = 87%

McKeith et al., Neurology, 2017

MIBG au stade prodromal de la MCL: sensibilité=42.6%, spécificité=88.0%



- △ Probable MCI-AD
- Probable MCI-LB
- Controls

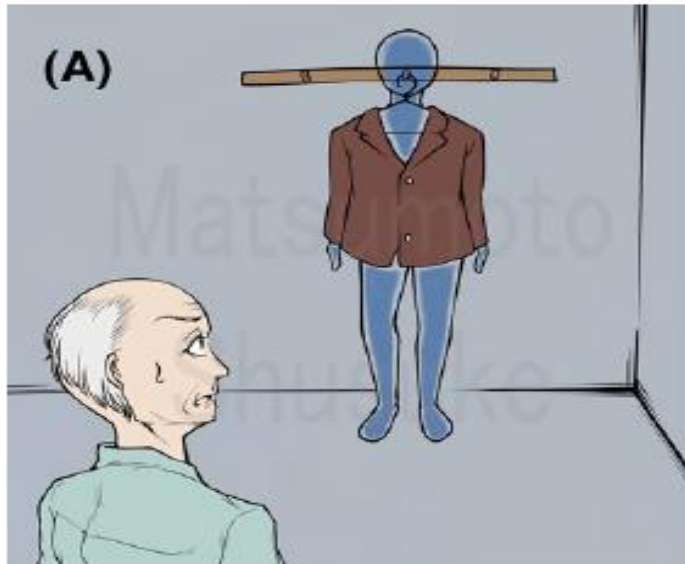
Roberts et al., Neurology, 2021

Biomarqueurs imagerie dans la MCL

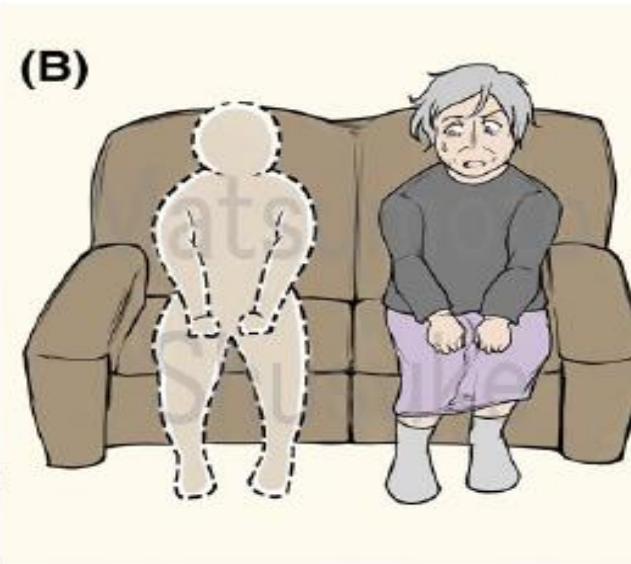
	Prodromal DLB	Validity	DLB dementia	Validity	References
Brain MRI T1	Insular atrophy	Not demonstrated	No or mild hippocampal atrophy	Sensitivity = 64% Specificity = 68% (compared to AD)	Harper et al., Brain 2016
Brain MRI SWI	Loss of the swallow tail sign	Not demonstrated	Loss of the swallow tail sign	Sensitivity = 63% Specificity = 75% (compared to AD)	Shams et al., AJNR, 2017
FP-CIT SPECT (DAT-scan)	Presynaptic striatal dopaminergic decrease	Sensitivity = 54.2% Specificity = 89.0% (compared to prodromal AD)	Presynaptic striatal dopaminergic decrease	Sensitivity = 77.7% Specificity = 90.4% (compared to AD)	Thomas et al., Psychol Med, 2019 McKeith et al., Lancet Neurology, 2007
Perfusion SPECT	Occipital hypoperfusion	Not demonstrated	Occipital hypoperfusion	Sensitivity = 74.0% Specificity = 82.0% (compared to AD)	Hanuy et al., EJNMI, 2006
FDG-PET	Occipital hypometabolism and Cingulate Island Sign	Not demonstrated	Occipital hypometabolism and Cingulate Island Sign	Sensitivity = 77.0% Specificity = 80.0% (compared to AD)	Li et al., JNM, 2009
Synuclein-PET	Cortical and basal ganglia accumulation?	Not existing	Cortical and basal ganglia accumulation?	Not existing	
MIBG scintigraphy	Decrease cardiac sympathetic activity	Sensitivity = 46.2% Specificity = 88.0% (compared to prodromal AD)	Decrease cardiac sympathetic activity	Sensitivity = 68.9% Specificity = 87.0% (compared to AD)	Roberts et al., Neurology, 2021 Yoshita et al., Plos One, 2015

Le diagnostic demain

Une amélioration de la connaissance des symptômes au stade prodromal



Illusions visuelles



Sensation de présence

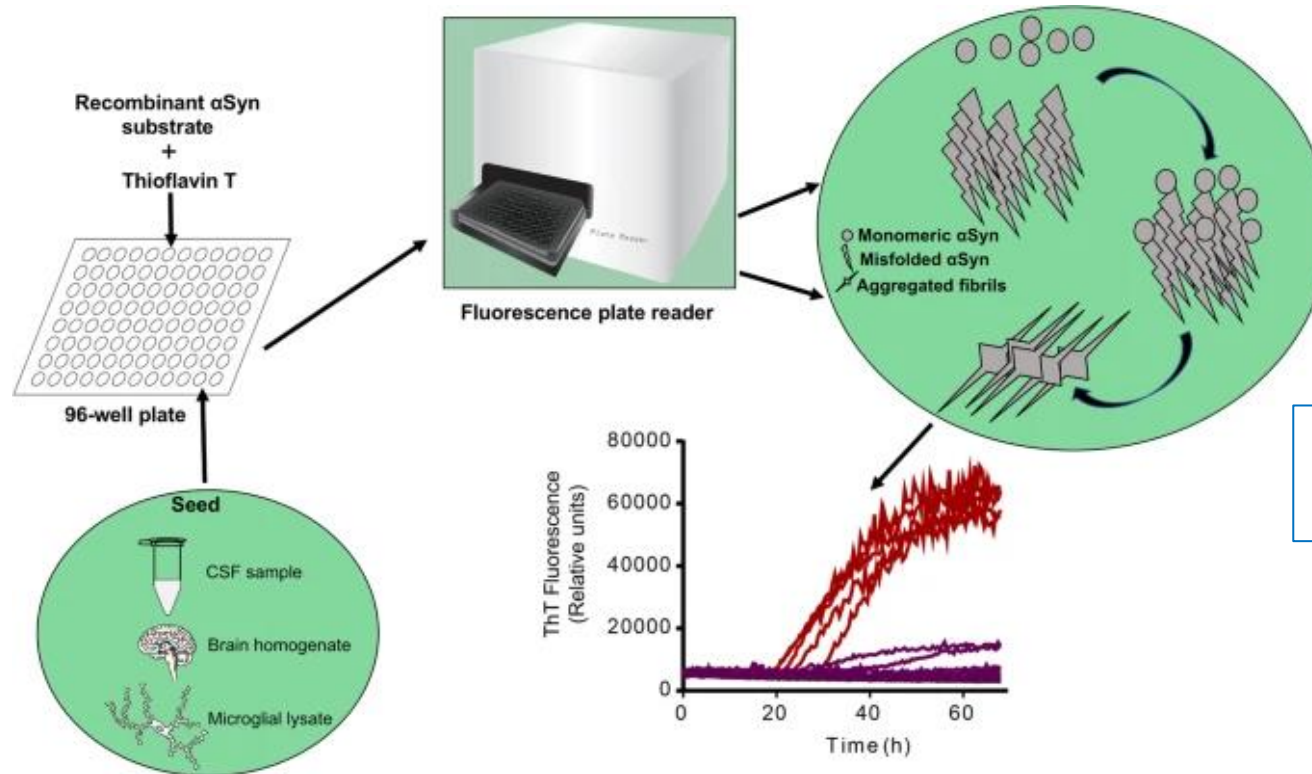


Sensation de passage

Sumi et al., 2021, Acta Neurol Scand

Le diagnostic par RT-QuIC synucléine: liquide céphalo-rachidien (sang? nasal? peau...?)

Sensibilité = 92-93% et spécificité = 96-100%



Manne et al., 2019 JNP
Bousiges et Blanc, 2022, IJMS

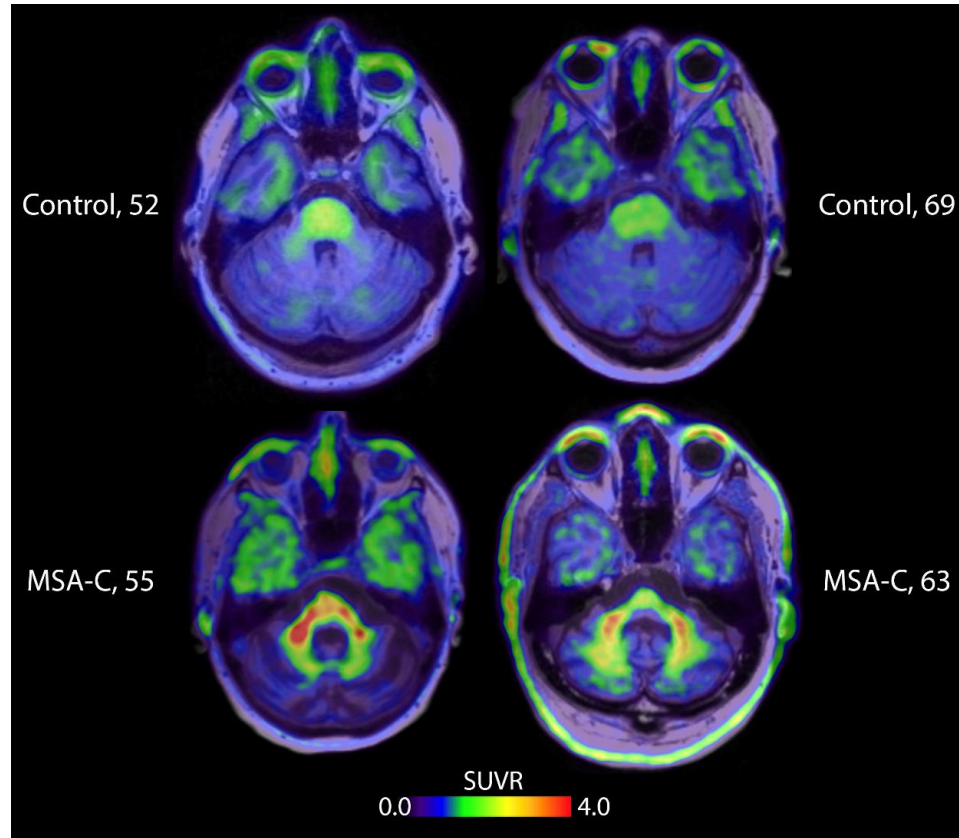
D'autres biomarqueurs?

Table 3. Summarizes the variations of potential biomarkers in AD and DLB CSF (- means no change, means increased compared to controls, means decreased compared to controls, ? means no data).

Biomarkers	AD	DLB	References
YKL-40	<input checked="" type="checkbox"/>	-	[61,62]
neurogranin	<input checked="" type="checkbox"/>	-	[61]
VILIP-1	<input checked="" type="checkbox"/>	-	[68,69]
Magnesium, calcium, copper	-	<input checked="" type="checkbox"/>	[65]
Neurosin	-	<input type="checkbox"/>	[20]
Il-6	-	<input type="checkbox"/>	[63]
CART	-	<input type="checkbox"/>	[65]
Chromogranin A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	[66,67]
Asparagine, glycine	?	<input checked="" type="checkbox"/>	[65]
HVA, 5-HIAA et MHPG		<input type="checkbox"/> compared to AD	[64]
NPTX2, VGF, SCG2,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> (<input type="checkbox"/>)	[70]
PDYN		<input type="checkbox"/>	[70]
RT-QuIC	-	<input checked="" type="checkbox"/>	[56-60]

Bousiges et Blanc, IJMS, 2022

PET synucléine pour demain?



Résultats avec patients Atrophie Multi-Systématisée
mais pas la maladie à corps de Lewy



Hansson O. and Smith R.; *Initial scans using [18F] ACI-12589, a novel PET-tracer for alpha-synuclein; ADPD 2022*

Le traitement aujourd'hui

Un traitement médicamenteux symptomatique pour chaque symptôme

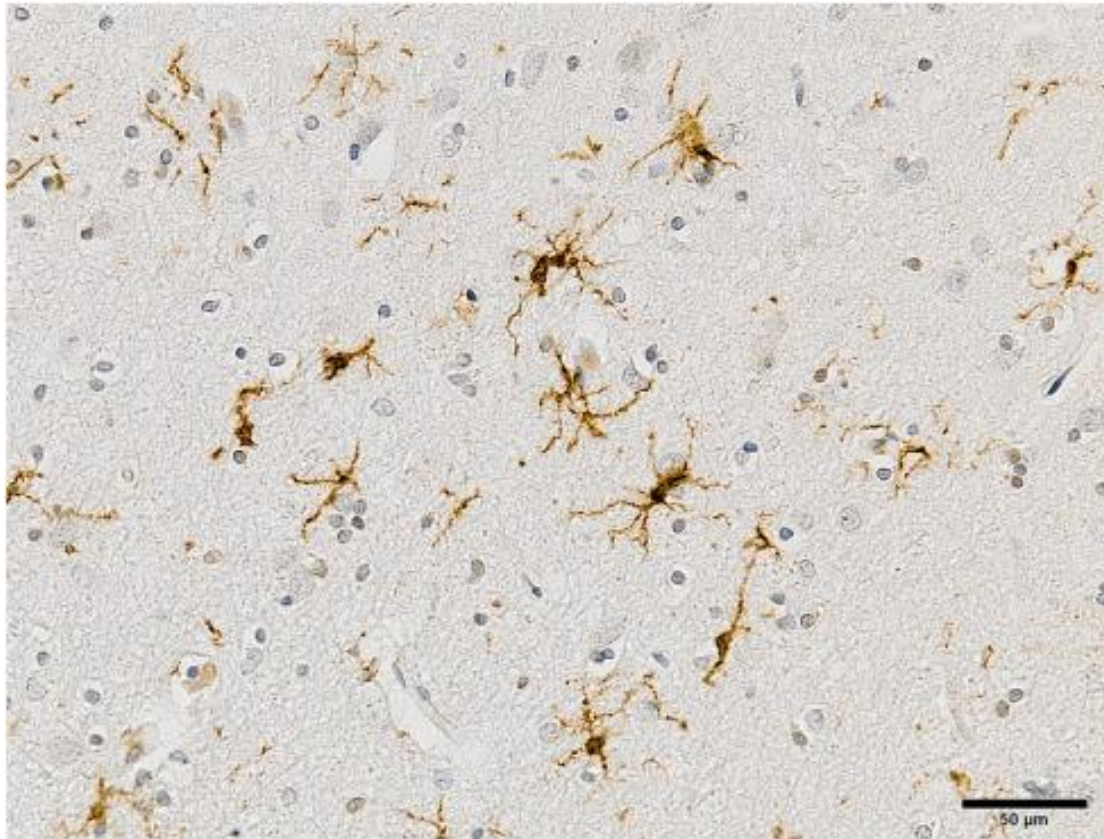
- **Rivastigmine ou donepezil** pour troubles cognitifs et hallucinations.
- **Clozapine (à petites doses= ¼ cp 25 mg)** si nécessaire pour délire, agitation ou hallucinations envahissantes
- **Levodopa (à petites doses 1x à 3x 62,5)** pour le syndrome parkinsonien
- **Mélatonine (3 mg à 12mg)** pour les TCSP

McKeith et al., Lancet, 2000
Stinton et al., Am J Psy, 2015
Taylor et al., Lancet Neurol, 2019
Verny et Blanc, GPNV, 2019

Le traitement demain

Un traitement des lésions

Anomalie 1: l'inflammation avec activation microgliale



**Intérêt de la diminution de l'inflammation?
Pas de données dans la m. à corps de Lewy**

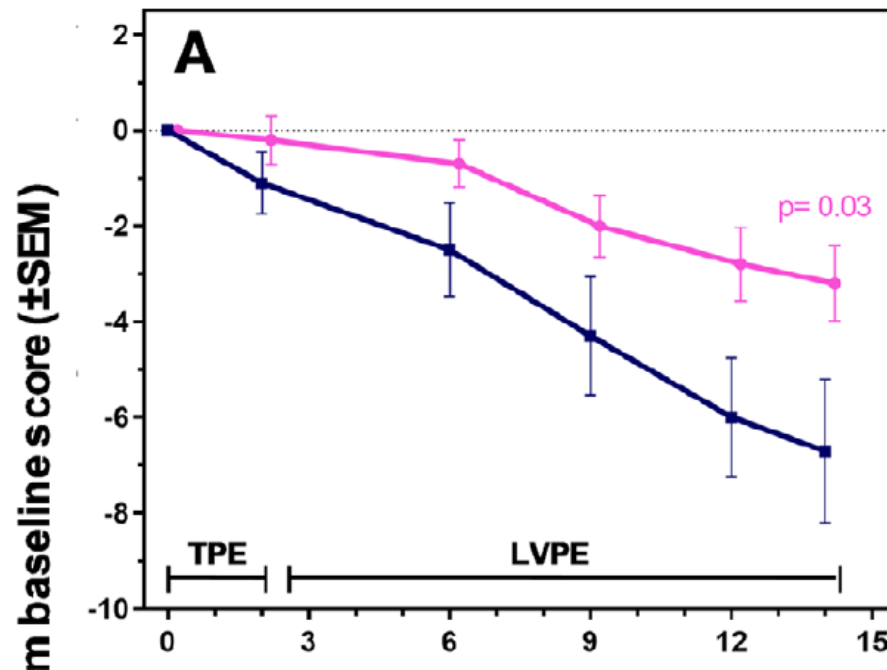
Etude à faire +++

Amin et al., 2022, Neurobiol Dis

Diminution de l'inflammation dans la maladie d'Alzheimer avec les échanges plasmatiques

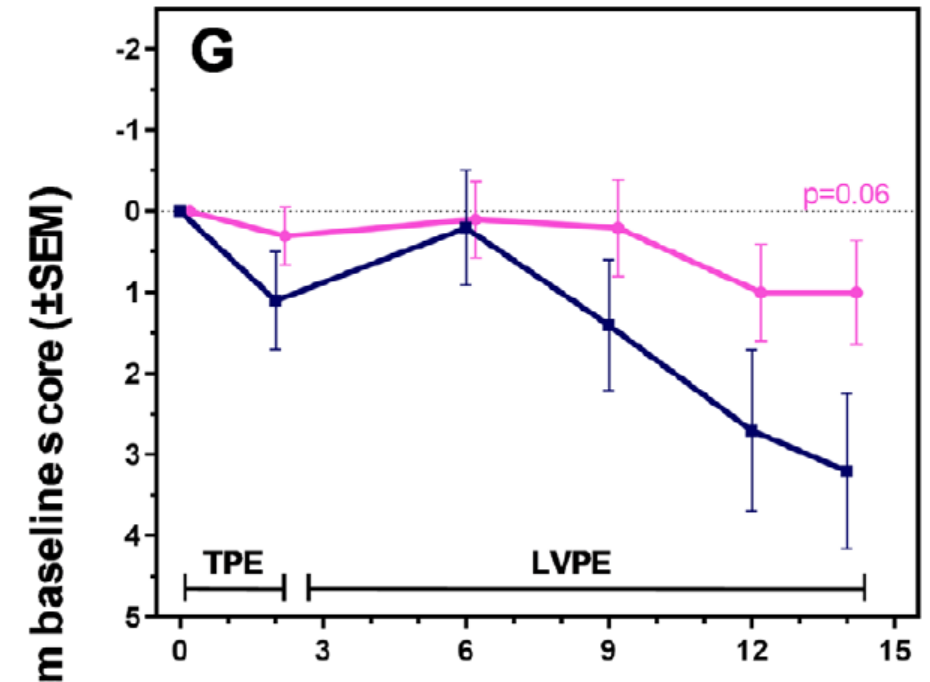
ADCS-ADL

All-patient

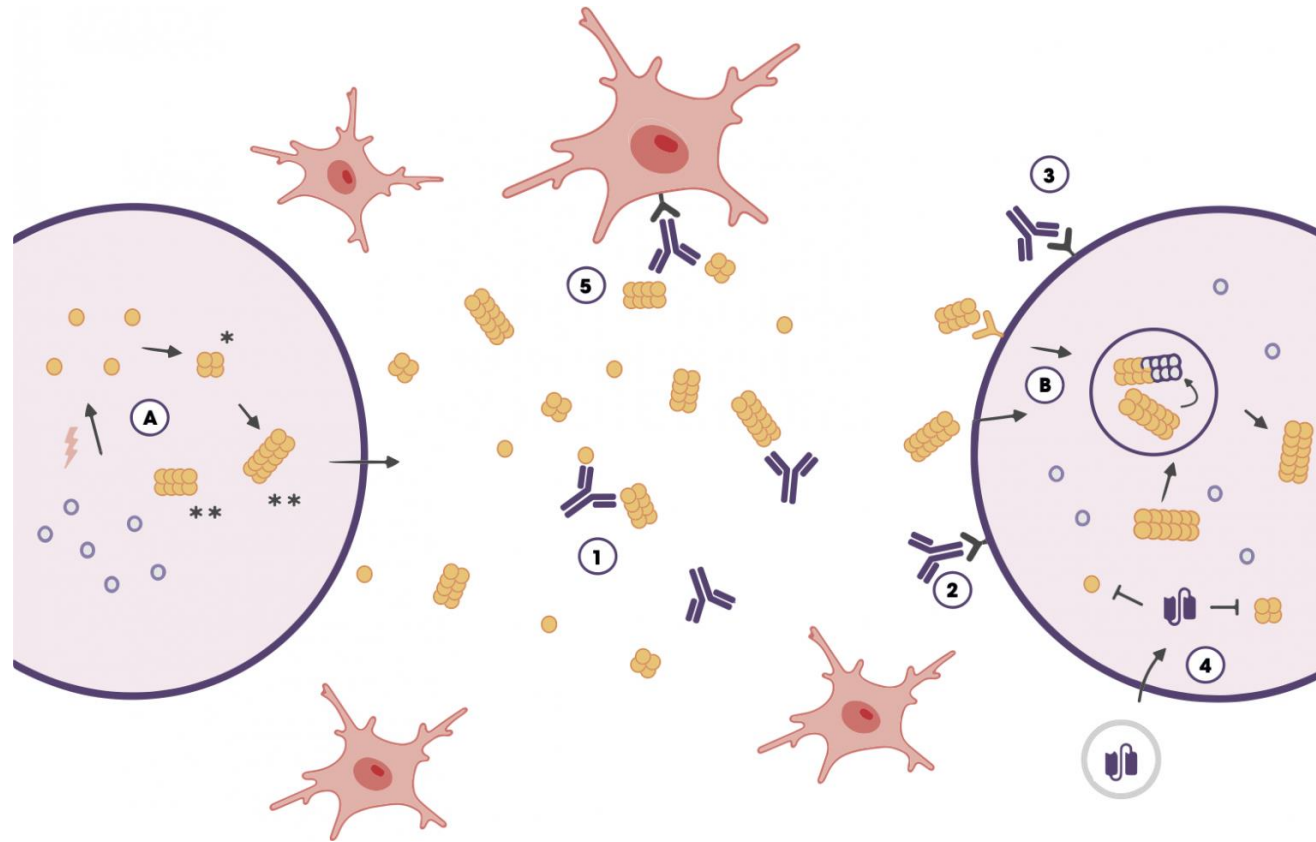


ADAS-Cog

All-patient



Anomalie 2: les corps de Lewy

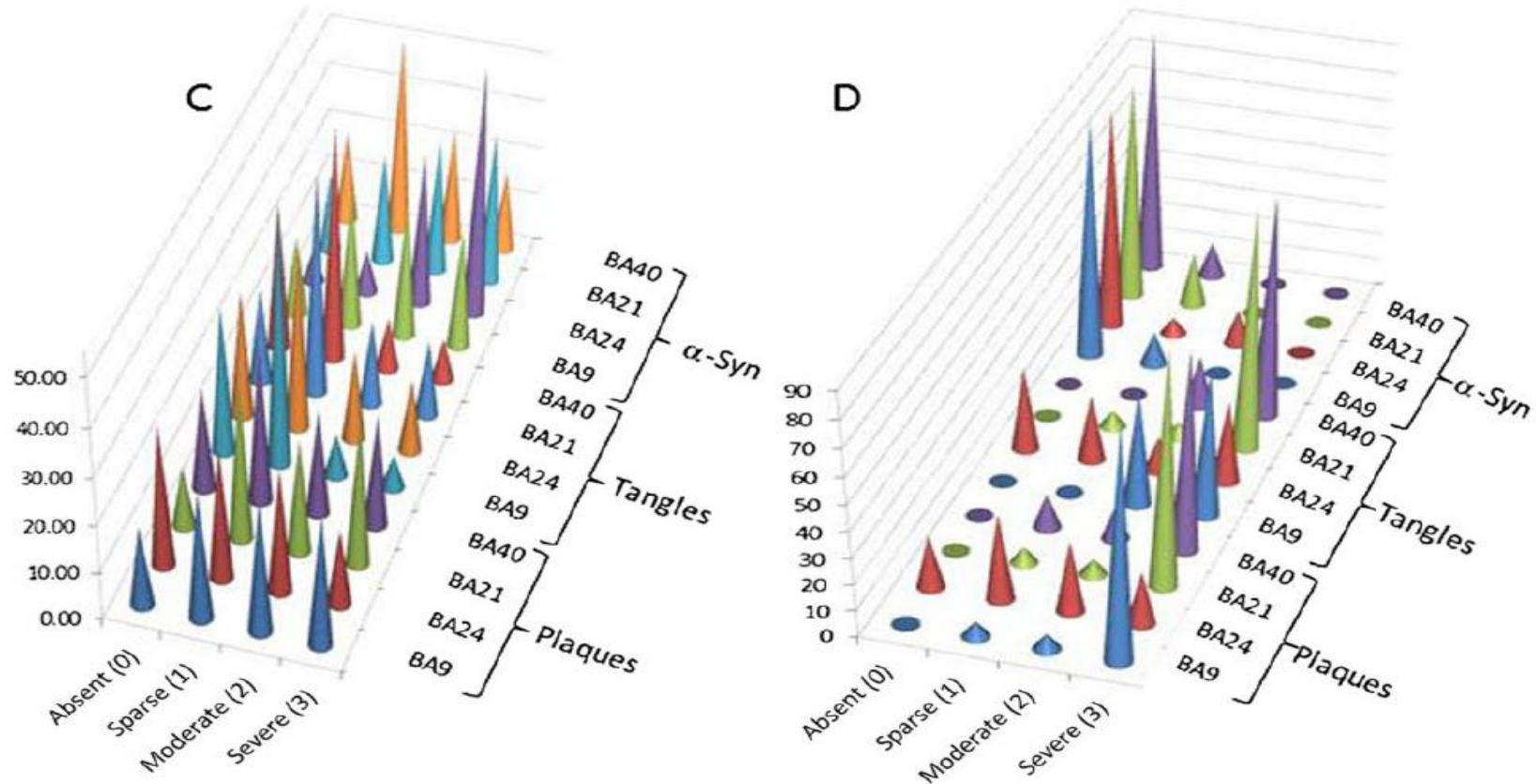


Deux études de phase 2 négatives dans la m. de Parkinson avec anticorps Anti-synucléine

Attendre le résultats de la phase 3 et Adapter pour la m. à corps de Lewy

Leroux et Damier, Neurologies, 2022

Anomalie 3 : Amyloïdopathie et maladie à corps de Lewy

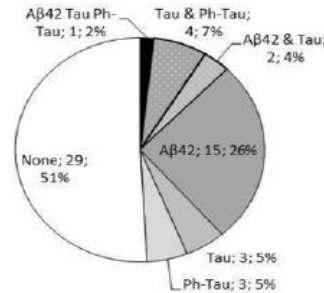


Maladie à corps de Lewy

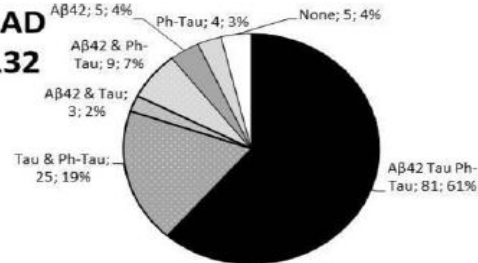
Maladie d'Alzheimer

Biomarqueurs Alzheimer dans la maladie à corps de Lewy

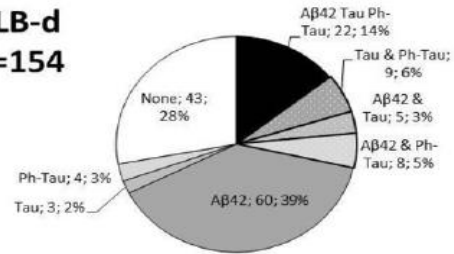
Pro-DLB
N=57



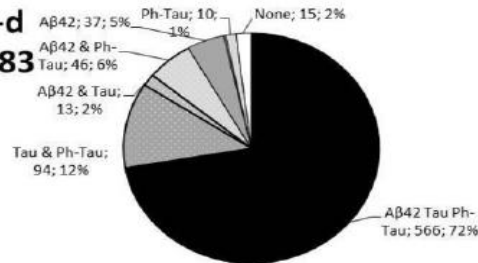
Pro-AD
N=132



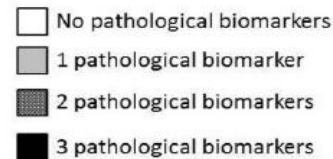
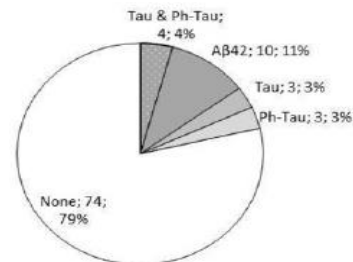
DLB-d
N=154



AD-d
N=783

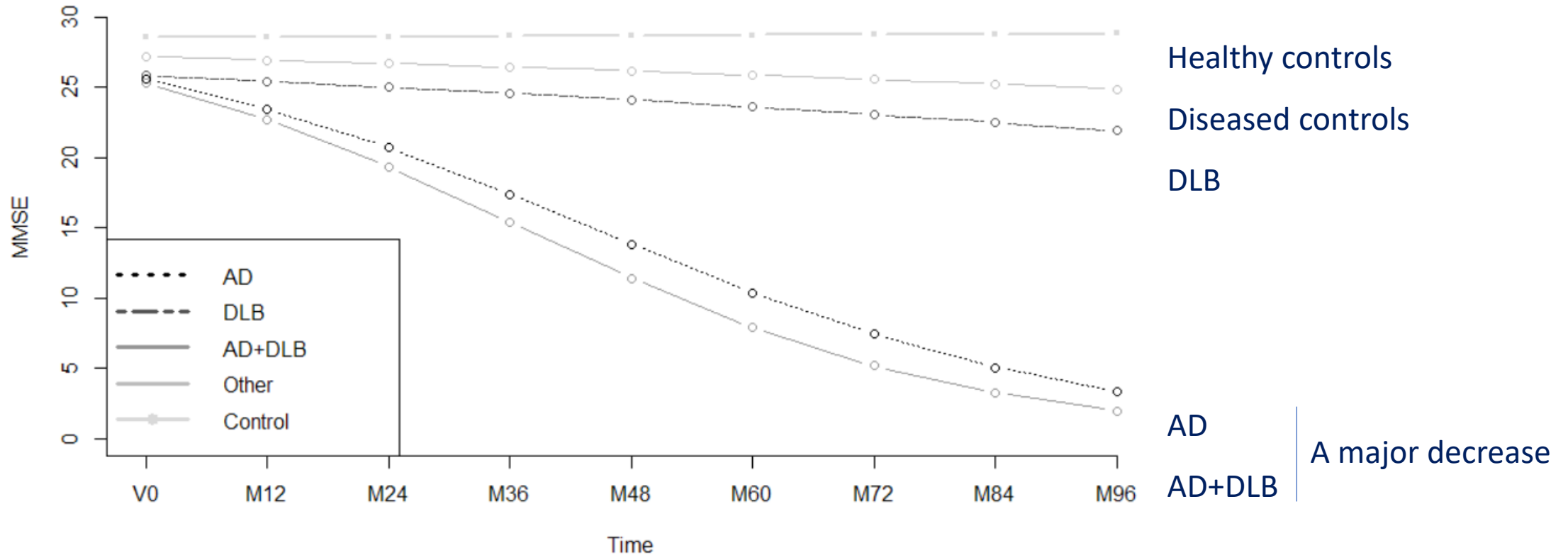


CS
N=95



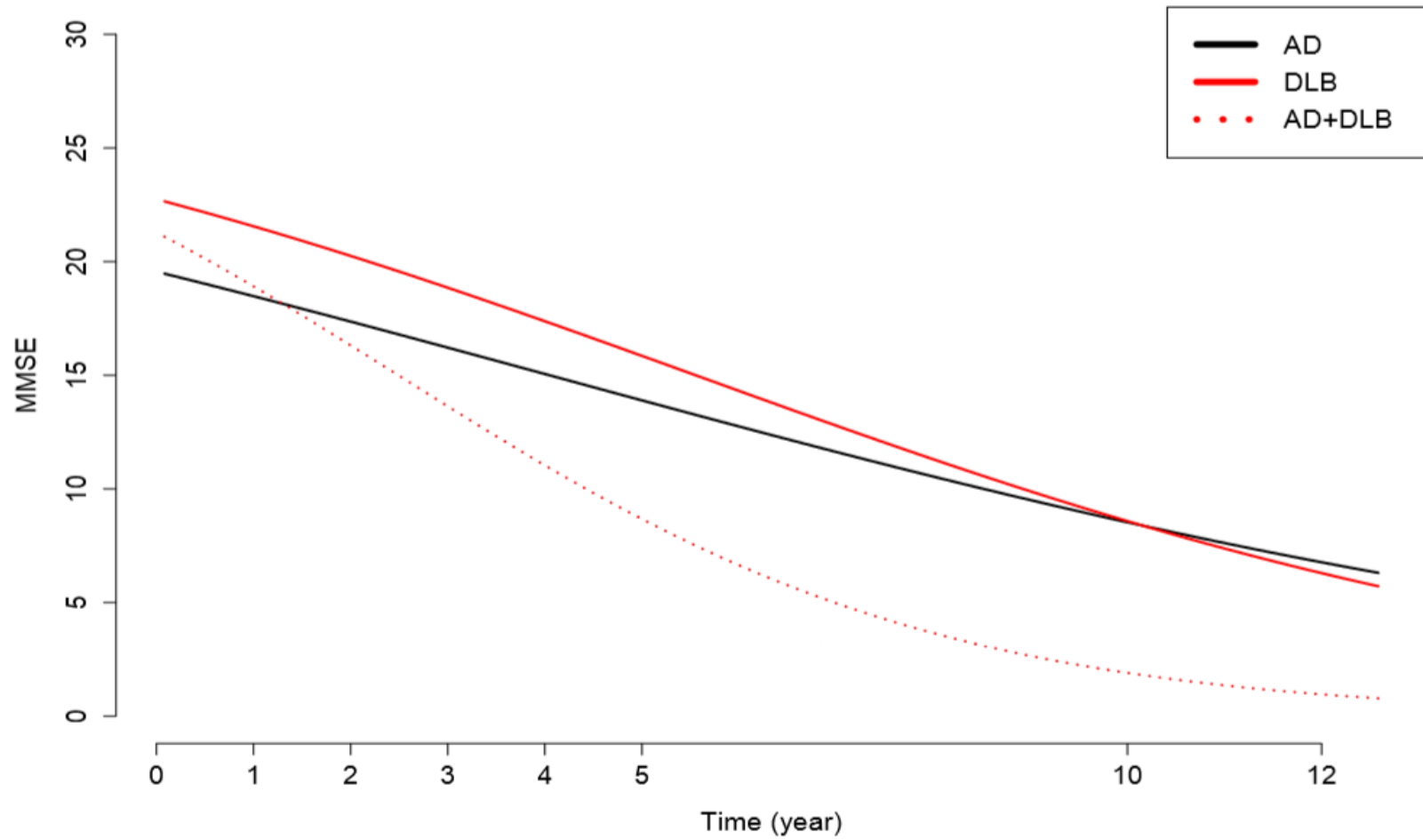
Bousiges et al., 2018
J Neurol Neurosurg Psych

Evolution de la maladie à corps de Lewy aux stades prodromal et léger: une baisse légère

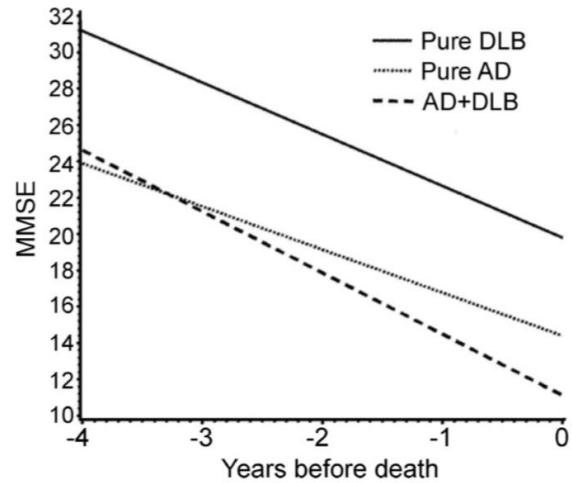


Blanc et al., 2022, en cours

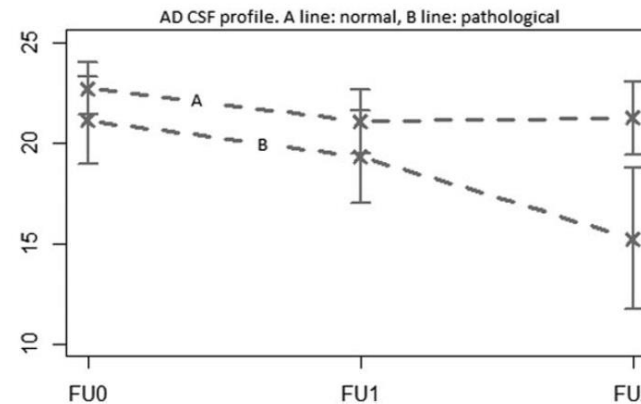
Evolution du MMS dans la MCL au stade de démence



Les lésions Alzheimeriennes comme facteur clef de l'évolution de la MCL?

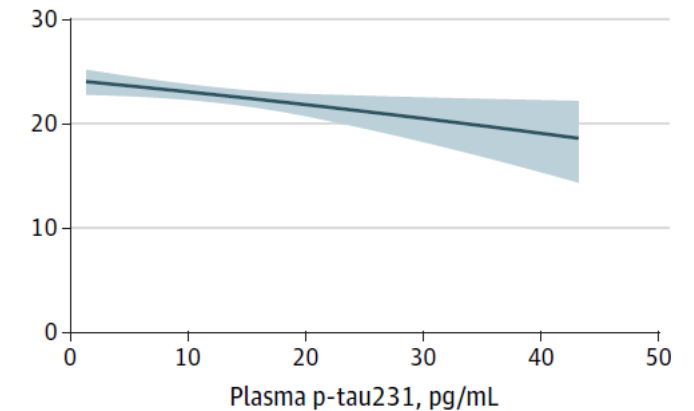


Nelson et al., Neurology, 2009

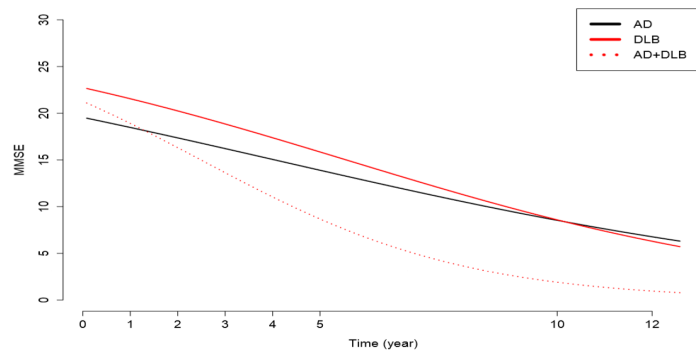


Abdelnour et al., ART, 2016

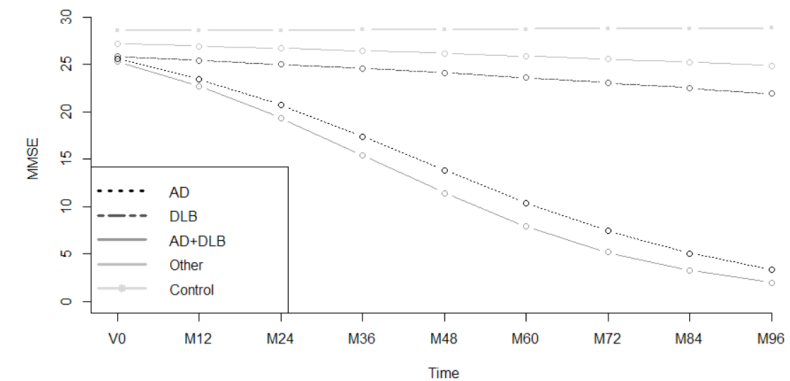
MMSE score and p-tau231 levels



Gonzalez et al., JAMA Neurol, 2021



Blanc et al., ART, 2017

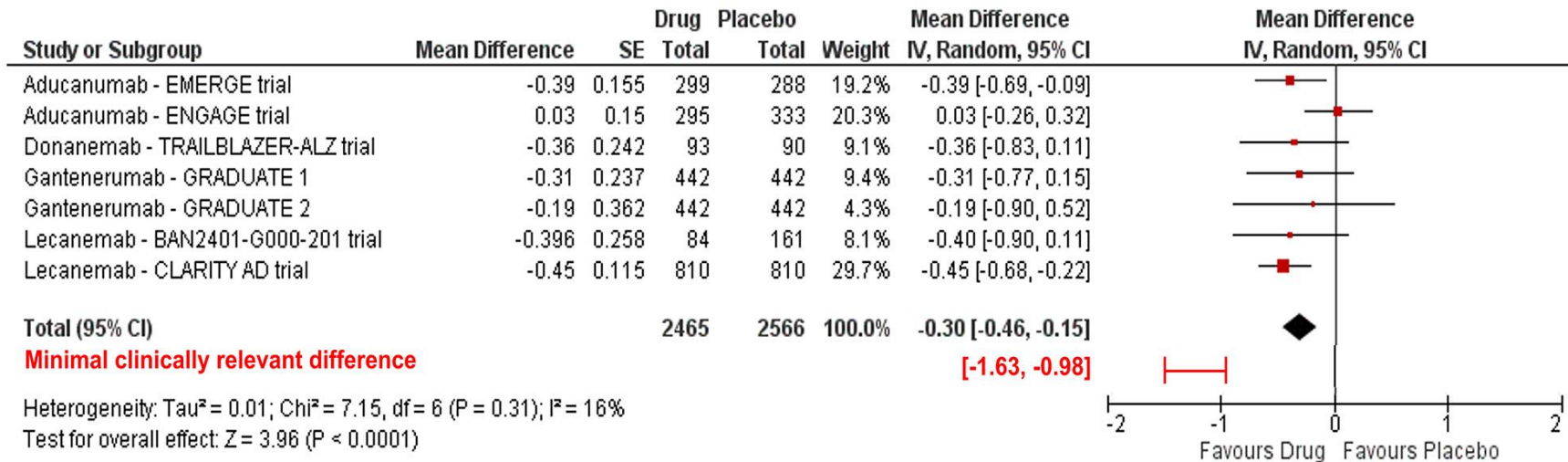


Blanc et al., 2022, unpublished

Le Lecanemab pour les patients MCL avec amyloïdopathie?

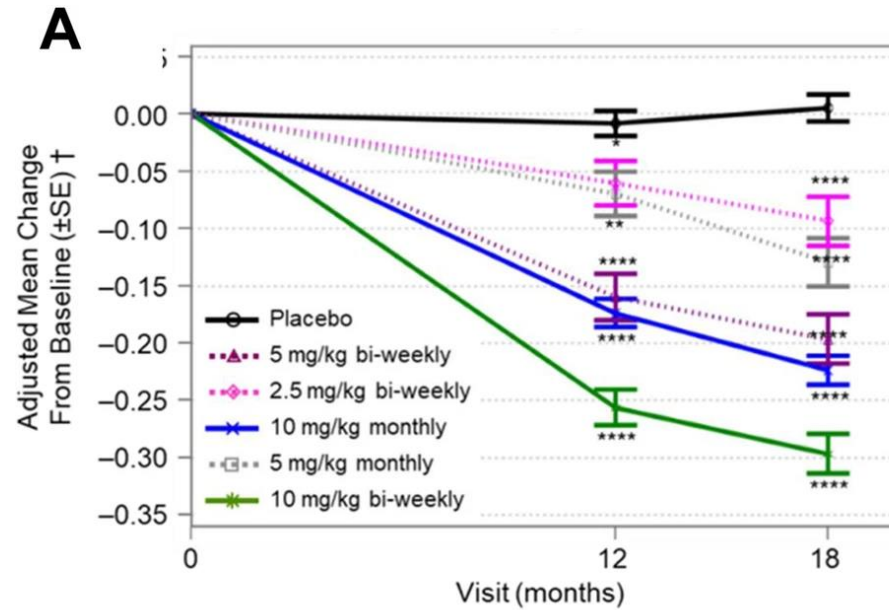
- Phase III du Lecanemab: efficacité clinique dans la maladie d'Alzheimer

(A) CDR-SB

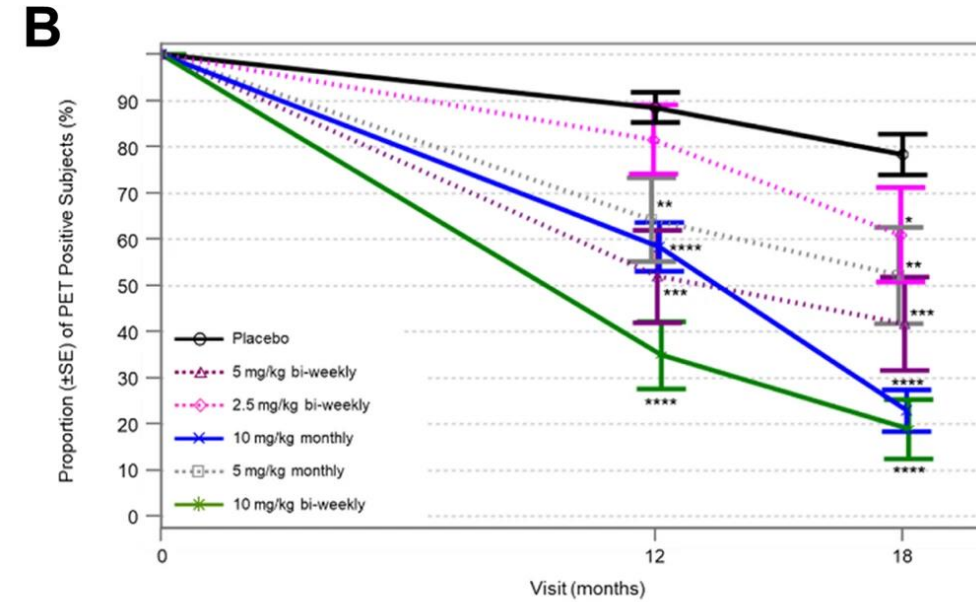


Villain et al., 2022, Rev Neurol (mise à jour Twitter)

Efficacité biologique du Lecanemab dans la maladie d'Alzheimer



N (PET-SUVr)	0 Months	12 Months	18 Months
Placebo	99	96	88
2.5 mg/kg biweekly	28	27	23
5 mg/kg monthly	28	27	23
5 mg/kg biweekly	27	25	24
10 mg/kg monthly	89	88	82
10 mg/kg biweekly	44	43	37



N (Florbetapir Tracer Visual Read)	0 Months	12 Months	18 Months
Placebo	99	96	88
2.5 mg/kg biweekly	28	27	23
5 mg/kg monthly	28	27	23
5 mg/kg biweekly	27	25	24
10 mg/kg monthly	89	88	82
10 mg/kg biweekly	44	43	37

Le traitement par Lecanemab qui agit sur les lésions amyloïdes ne serait-il pas intéressant dans la MCL avec lésions amyloïdes?

Un traitement fonctionnel?

Stimulation magnétique transcrânienne, étude en cours Photobiomodulation, étude à venir



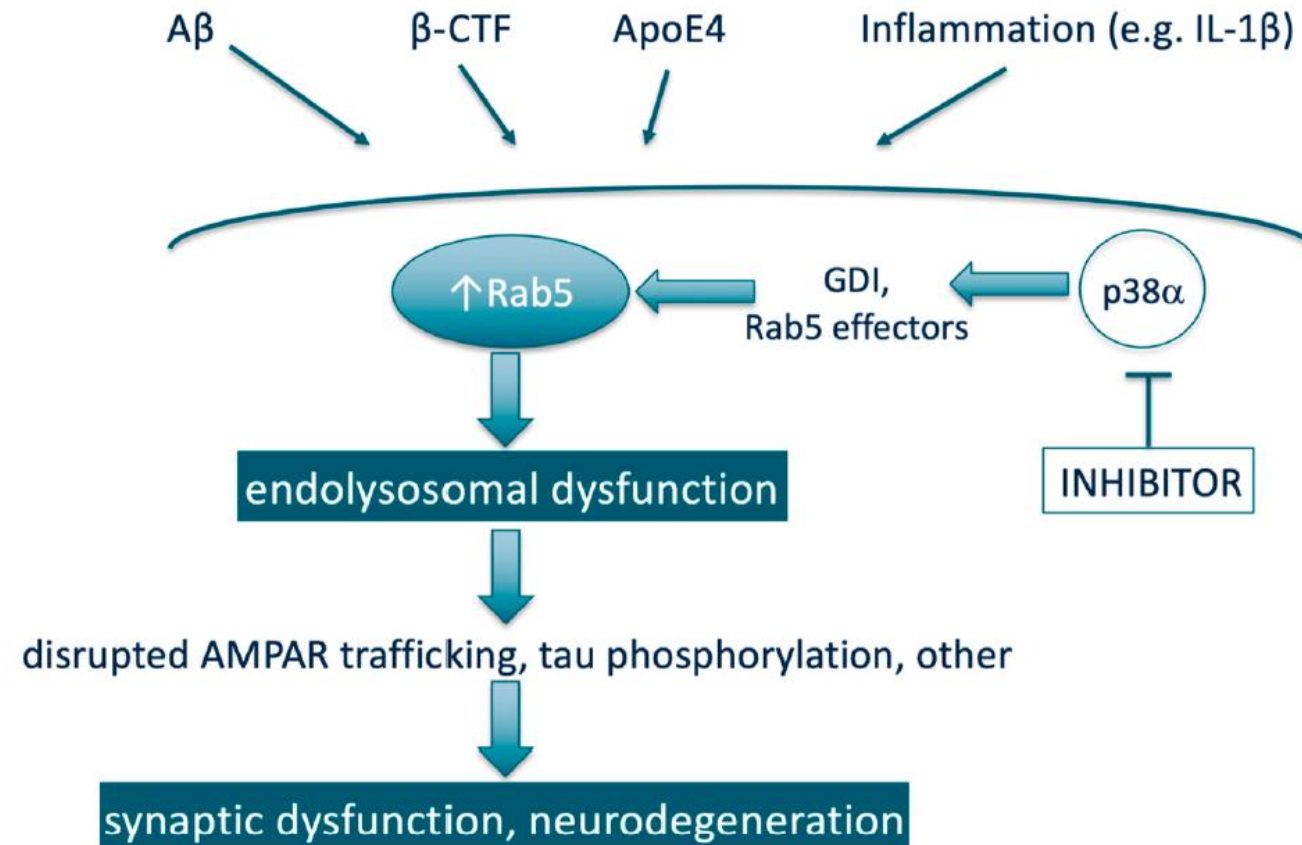
CEMNIS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg



Un traitement disease-modifier?



Neflamapimod: effet positif phase 2



Neflamapimod: effet positif sur CDR et TUG

Outcome measure	All Neflamapimod (NFMD; includes 40 mg BID and 40 mg TID participants) vs. All Placebo							
	Number of participants		Mean baseline values		Change from baseline			Cohen's d Effect Size for Improvement - d
	NFMD	Placebo	NFMD	Placebo	Drug-Placebo Difference (95% CI)	p-value		
NTB* Composite	39	37	0.04	0.05	0.04 (-0.11, 0.19)	>0.2	0.10	
Attention Composite	39	36	0.04	-0.02	0.14 (-0.06, 0.35)	0.17	0.18	
Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB)	41	42	4.9	5.1	-0.45 (-0.83, -0.06)	0.023	0.31	
International Shopping List Test (ISLT)	42	42	14.3	13.6	-0.17 (-1.61, 0.87)	>0.2	-0.02	
Timed Up and Go (TUG)	39	38	12.7	13.5	-1.4 (-2.7, -0.1)	0.044	0.22	

*NTB: Neuropsychological Test Battery evaluating attention, executive function, and visual learning

Jiang et al., Nature communication, 2022

Conclusion

- Meilleure connaissance des symptômes
- Un nouveau biomarqueur bientôt pour la MCL: RT-QuIC synucléine
- PET synucléine pour l'AMS, demain pour la MCL
- Traitements avec de belles perspectives:
 - r-TMS: stimulation magnétique transcrânienne; photobiomodulation
 - Neflamapimod
 - Intérêt du traitement de l'amyloïdopathie qui semble être responsable de la baisse cognitive chez de nombreux patients
 - Traitement de l'inflammation? Traitement des corps de Lewy?



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Colloque sur la maladie à corps de Lewy

Paris Université Necker – 25 novembre 2022

