

Troubles neurocognitifs : focus sur les nouveautés diagnostiques et thérapeutiques

Dr Nicolas ROCHEFORT

Le cadre : pathologies neurodégénératives

Le but : faire de l'anticipation et pas de la science fiction !

Pathologies neurodégénératives = mort neuronale (neurodégénérescence) en lien direct avec l'accumulation dans le neurone d'une protéine pathologique

Maladie d'Alzheimer
Protéine β amyloïde et Tau

Parkinson et Lewy
 α Synucléine

Dégénérescences Lobaires Frontotemporales & PSP
Tau ou DTP43

Donc : faire un diagnostic de pathologie neurodégénérative consiste à faire une hypothèse sur la protéinopathie causale

Or, la clinique et l'imagerie sont peu performants (MA vs DLFT, DCL vs MA, MA vs DTP43...)

Développement des biomarqueurs

Déterminer quelle est la protéine en cause et par conséquent faire un diagnostic précis

La clinique, la neuropsychologie et l'imagerie conventionnelle ne permettent qu'un diagnostic présomptif : Suffisant en pratique quotidienne mais insuffisant en cas d'apparition de thérapie ciblée sur une protéine

Alzheimer

- Dosage dans le LCS (β amyloïde / tau / p-tau / IATI)
Gold standard avec Se et Sp > 90-95 %
- TEP amyloïde : aussi efficace que la PL mais plus cher
- non disponible en France en pratique clinique
- **A terme : phospho tau 217 plasmatique ? Non invasif**

Parkinson et Lewy

- Dosage α synucléine : non disponible
- DaTSCAN et TEP fluorodopa
Équivalent de biomarqueur
(mais ciblent un système et non une protéine)

Pas de biomarqueur spécifique actuellement validé ou utilisable en pratique pour pour les pathologies tau ou DTP-43

Alzheimer : Ac spécifiques anti amyloïde

Utilisés mais... pas en France

Lecanumab LEQEMBI* (EISAI)

- Approuvé FDA 08/23
- Approuvé Europe (EMA) 11/24
- Refusé HAS 09/25 : « non cliniquement pertinent »

Etude phase III CLARITY-AD

- 1800 patients / 18 mois / perf toutes les 2 semaines
- Réduction déclin de 27 % (CDR-SB)

Donanemab KISUNIA° (LILLY)

- Approuvé FDA 07/24
 - Refus européen 03/25 / réexamen en cours
- Etude phase III TRAILBLAZER-ALZ2
- 1700 patients / 18 mois / perf toutes les 4 semaines
 - Réduction déclin 35 % (iADRS)

Effets secondaires graves

ARIA : Amyloid Related Imaging Abnormalities

- Oedème cérébral ARIA-E (lecanumab 12.6 % vs 1.7 %)
- Hémorragie ARIA-H (lecanumab 17.3 % vs 9 %)
- Donanemab ARIA H+E = 35 % (!) vs 14.9 %

Le jour où le LECANUMAB sera autorisé en France

Une prescription qui sera limitée

< 85 ans (relatif)
MMS > 22/30
Exclusion apo E4/E4
IRM : < 4 bleeds et pas d'AVC
CI aux anti coagulants (pas aux US)
Pas de PM même désactivable
Au minimum 5 IRM la 1ère année (pas claustrophobie)
Accès rapide à l'IRM et hot line 24/24
25 000 € / an ?

En essai actuellement au CMRR Timone

- Trontinémab
- VHB937 activateur microglie

QUID DES ANALOGUES GLP1 ?

Séماغlutide OZEMPIC WEGOVY**

- Rationnel

Recepteurs GLP1 présents dans le SNC

Amélioration de la plasticité synaptique, de la croissance neuronale et synaptique ?

Réduction inflammation ? De l'apoptose ? Diminution formation tau ? Effet pleiotropique sur microglie et astro

Des études cliniques intéressantes

Des essais thérapeutiques en cours

Liraglutide et Alzheimer

Exenatide et surtout Lixisenatide et Parkinson

Conclusions Perspectives

Importance croissante et développement des biomarqueurs dans le diagnostic des maladies neurodégénératives

- Pour un diagnostic précis de la protéinopathie en cause
- À terme pour un traitement ciblé
- Soit par TEP, soit prélèvement plasmatique

Plusieurs types d'approches thérapeutiques

- Ciblées sur une protéine : anti amyloïde, anti tau, anti synucléine...
- Activateurs de la microglie
- Plus globaux (anti inflammatoire, activateurs microglie...) : analogue GLP1 ?