

Vous convie à une
Réunion Publique
le mercredi 27 novembre 2024

En présence de

Mr Joël JAOUEN
Président de l'Union Nationale
France Alzheimer

Dr Bernard Pradines
Ancien gériatre



**Quels enjeux pour accompagner au mieux les
familles ?**

Et la recherche où en est-on ?

Auditorium du Musée Toulouse Lautrec à Albi
15h à 17h

Aspect mondial,

OMS en 2022, 55,2 millions de personnes sont touchées,

D'ici 2030, 78 millions ?

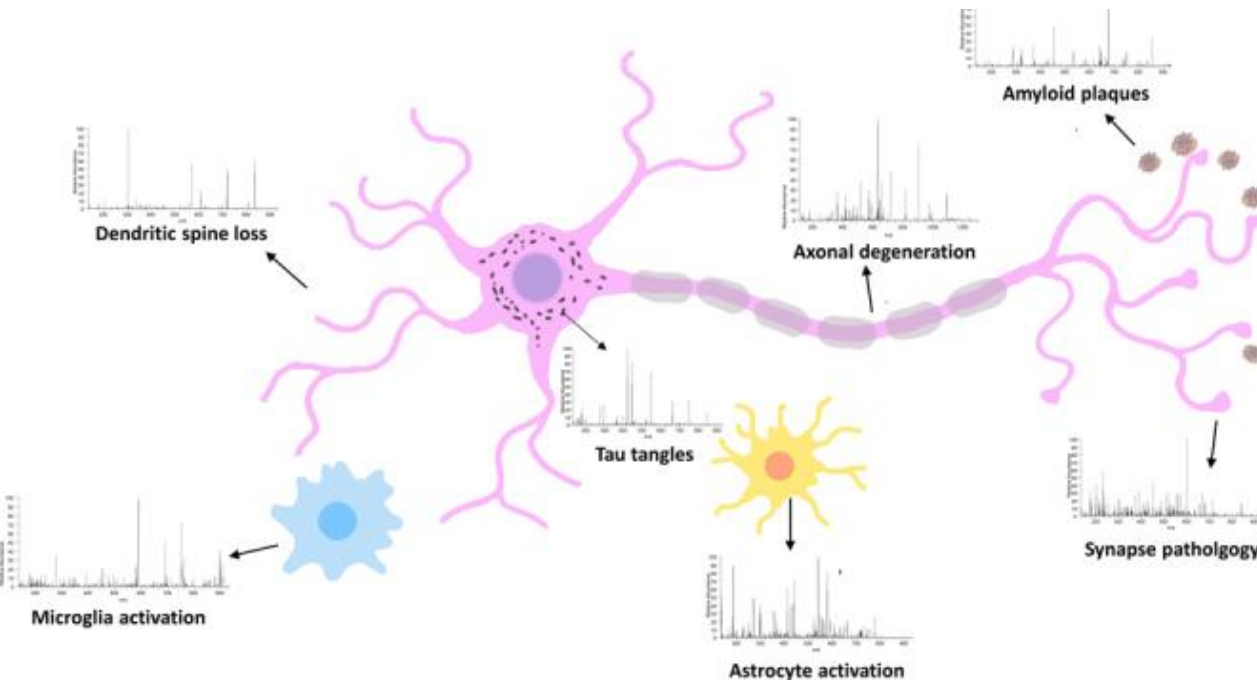
=> individus, familles, sociétés.

Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. Signal Transduct Target Ther. 2024 Aug 23;9(1):211.

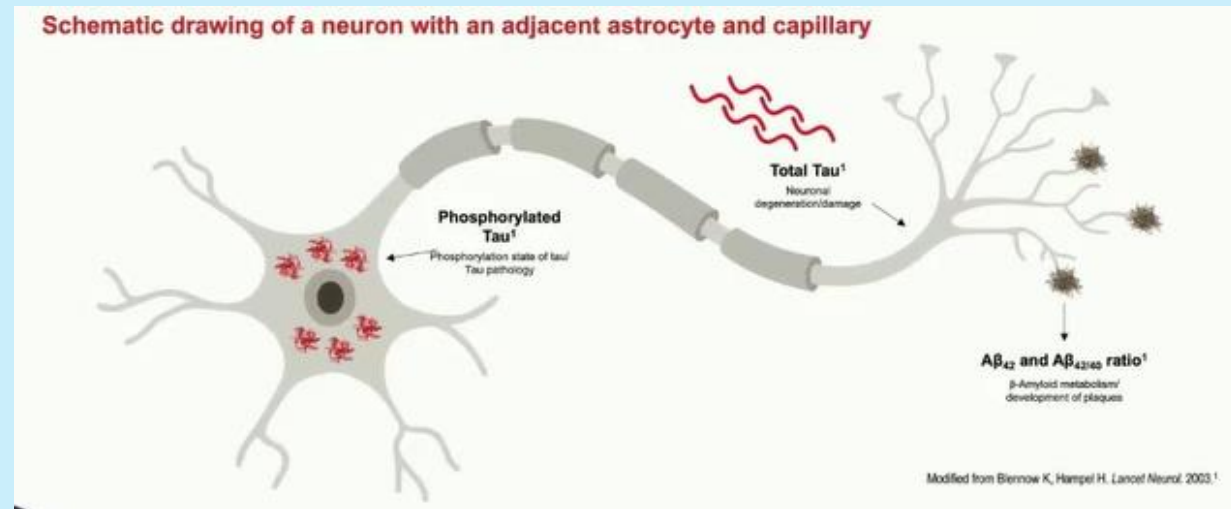
Recherche sur la maladie d'Alzheimer : progrès significatifs ces dernières années.

- 1. Physiopathologie, recherche fondamentale et clinique : comprendre la maladie pour envisager et tester des possibilités diagnostiques et thérapeutiques, rôle associatif,**
- 2. Diagnostic précoce : diagnostic différentiel, positif, indications, comprendre, démystifier, mettre des mots, anticiper (tout : dents, audition, vision, DA, PdC...), s'organiser, accompagner, décider, conduire ou non, bénéficier d'aides, thérapies non médicamenteuses, rôle associatif,**
- 3. Nouvelles thérapies médicamenteuses : un espoir mesuré,**
- 4. Prévention : approches multimodales, un espoir inattendu, rôle associatif,**
- 5. Soutien aux patients et aidants, accompagnement : environnement humain, rôle associatif.**

Dans la maladie d'Alzheimer (AD), des plaques amyloïdes β ($A\beta$) agrégées se déposent dans le cerveau en raison soit d'une réduction de l'élimination de l' $A\beta$, soit d'une production excessive. Le dépôt de plaques se produit généralement environ 20 ans avant l'apparition des troubles cognitifs. Les enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) se forment par l'accumulation anormale de protéine tau hyperphosphorylée ; ceux-ci peuvent être détectés 10 à 15 ans avant l'apparition des symptômes.



Gobom J, Brinkmalm A, Brinkmalm G, Blennow K, Zetterberg H. Alzheimer's Disease Biomarker Analysis Using Targeted Mass Spectrometry. *Mol Cell Proteomics*. 2024 Feb;23(2):100721.



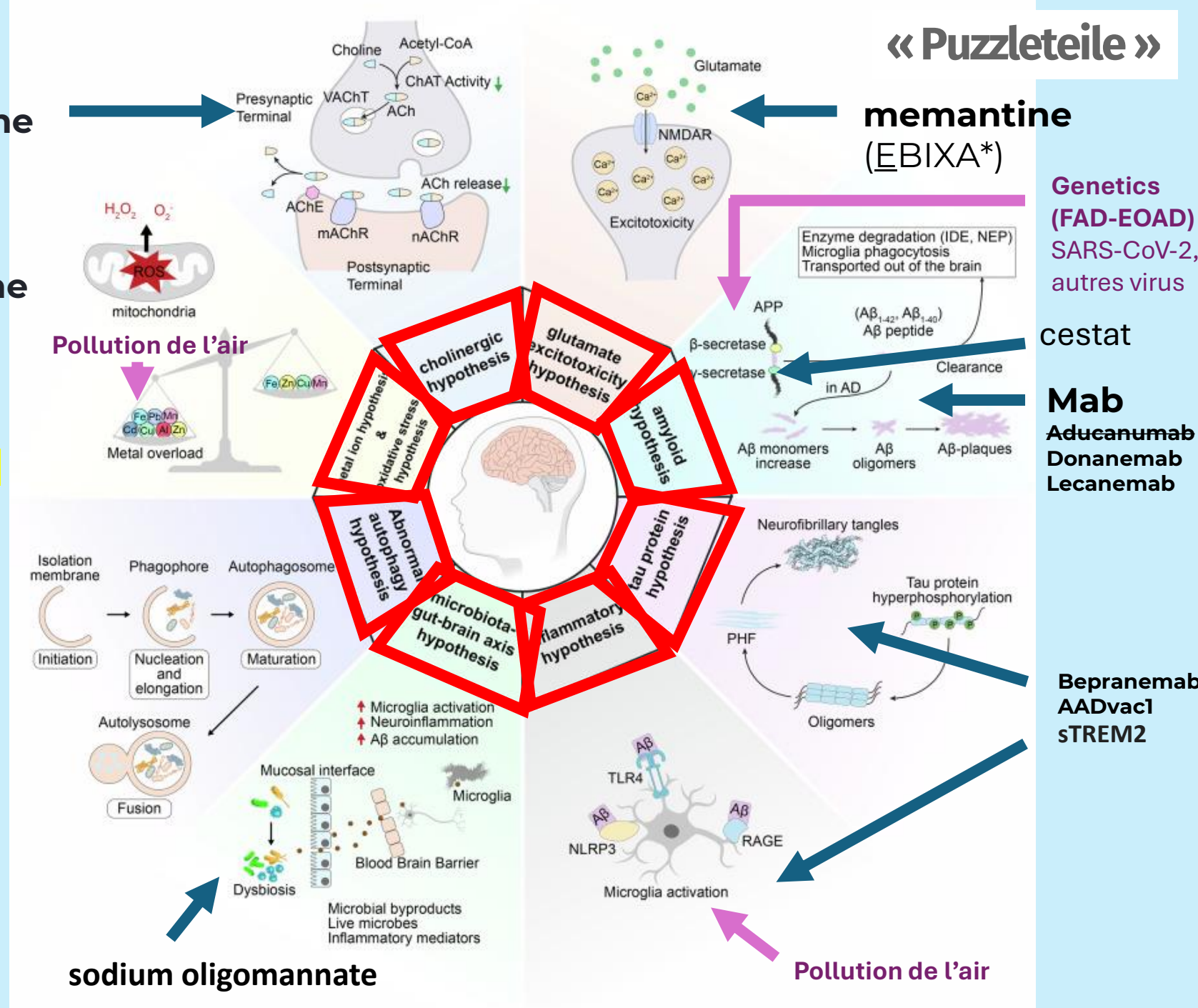
La maladie d'Alzheimer s'accompagne de plusieurs changements neuropathologiques, notamment des plaques amyloïdes, des enchevêtrements de protéines tau, une dégénérescence axonale, synaptique et dendritique, ainsi que des réactions tissulaires telles que l'astrocytose, l'activation microgliale et la dysrégulation lysosomale. Une grande partie de ces changements se reflètent dans le liquide céphalorachidien et le sang bien avant l'apparition des symptômes, et plusieurs biomarqueurs permettant de les surveiller ont été identifiés.

Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):371-386.

Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. Signal Transduct Target Ther. 2024 Aug 23;9(1):211.

L'étiologie de la maladie d'Alzheimer est complexe et variée ; les mécanismes précis sous-jacents à son apparition ne sont pas encore entièrement compris. Au-delà du rôle central de l'amyloïde β ($A\beta$) et de la protéine tau, une gamme d'autres facteurs tels que la carence en acétylcholine, l'inflammation neuronale, le stress oxydatif, la dyshoméostasie des biométaux, le déséquilibre du glutamate, la résistance à l'insuline, les anomalies du microbiome intestinal, la perturbation de l'homéostasie du cholestérol, la dysfonction mitochondriale et les anomalies de l'autophagie.

- Tacrine** (COGNEX*)
- Rivastigmine** (EXELON*)
- Donépézil** (ARICEPT*)
- Galantamine** (REMINYL*)



« Puzzle pieces »

memantine (EBIXA*)

Genetics (FAD-EOAD) SARS-CoV-2, autres virus

cestat

Mab
Aducanumab
Donanemab
Lecanemab

Bepranemab
AADvac1
sTREM2

sodium oligomannate

Pollution de l'air

Un seul exemple de complexité : l'hypothèse virale

Piekut T, Hurła M, Banaszek N, Szejn P, Dorszewska J, Kozubski W, Prendecki M. *Infectious agents and Alzheimer's disease. J Integr Neurosci.* 2022 Mar 28;21(2):73.

E.g., Herpes simplex type 1, 2, 6A/B; human cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis C virus, influenza virus, and SARS-CoV-2

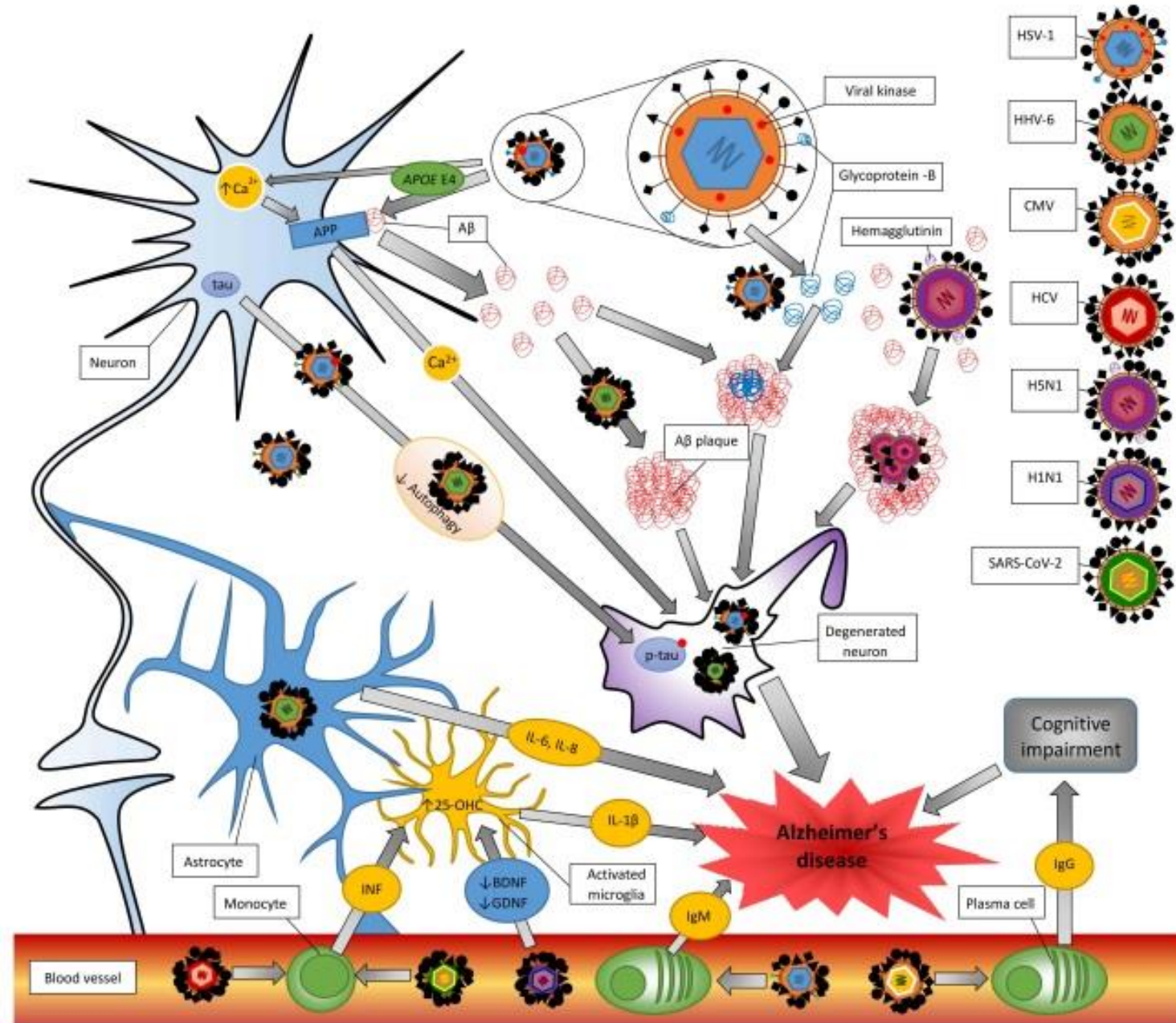
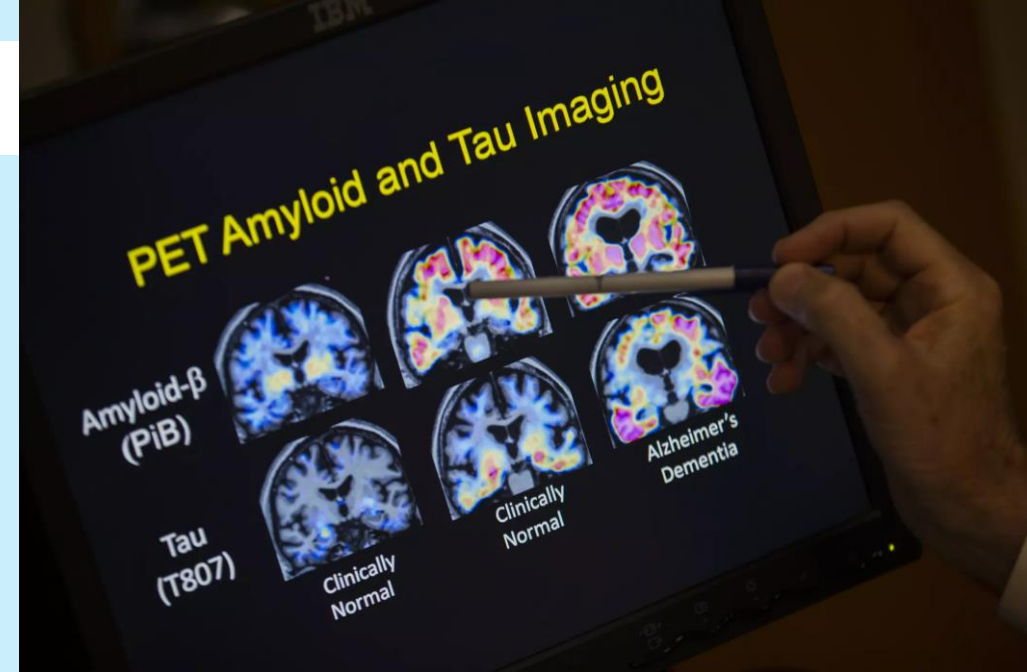


Fig. 1. The pathomechanism of virus-associated neurodegeneration.

Diagnostic précoce

- clinique,
- tests neuropsychologiques,
- imagerie, marqueurs PET,
- LCR, plasma[&], urine^{*}, salive[#], rétine[§]



& Souchet B, Michail A, Heuillet M, Dupuy-Gayral A, Haudebourg E, Pech C, Berthemy AA, Autelitano F, Billoir B, Domoto-Reilly K, Fowler C, Grabowski T, Jayadev S, Masters CL, Braudeau J. Multiomics Blood-Based Biomarkers Predict Alzheimer's Predementia with High Specificity in a Multicentric Cohort Study. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11(3):567-581.

*Wang Y, Sun Y, Wang Y, Jia S, Qiao Y, Zhou Z, Shao W, Zhang X, Guo J, Zhang B, Niu X, Wang Y, Peng D. Identification of novel diagnostic panel for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: findings based on urine proteomics and machine learning. *Alzheimers Res Ther.* 2023 Nov 4;15(1):191.

#Ashton NJ, Ide M, Zetterberg H, Blennow K. Salivary Biomarkers for Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Neurol Ther.* 2019 Dec;8(Suppl 2):83-94.

§Alber, J. et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward. *Alzheimers Dement.* 16, 229–243 (2020).

Nouvelles thérapies médicamenteuses

Frein mais non arrêt de l'évolution.

Le 7 juin 2021, la FDA approuve **l'aducanumab**, anticorps monoclonal conçu pour cibler et éliminer les plaques d'amyloïde-beta dans le cerveau. En voie d'abandon par Biogen.

Le 6 janvier 2023, c'est le tour du **lecanemab** (Leqembi*) de Biogen et Eisai. Par la suite, le Japon l'approuve, la Chine, Israël, les Émirats arabes unis et le Royaume-Uni. Cependant, au Royaume-Uni. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé, le 14 novembre 2024, d'accorder une autorisation de mise sur le marché sur le territoire de l'Union européenne du Leqembi, pour des personnes ne possédant pas deux allèles ApoE4 pour le gène ApoE et présentant une pathologie amyloïde avérée.

Le 23 octobre 2024, le **donanemab** (nom commercial Kisunla) a été autorisé par la FDA. Idem au Royaume-Uni pour le traitement des stades précoces de la maladie d'Alzheimer chez les patients adultes présentant une ou aucune copie du gène apolipoprotéine E4, sans anticoagulant et sans angiopathie amyloïde cérébrale.

Le **bepranemab** est un traitement expérimental par anticorps conçu pour cibler les protéines tau dans le cerveau. Etude sur 466 participants : ?

Le **sodium oligomannate**, est un médicament développé en Chine depuis 2019. Il est dérivé des algues brunes et serait efficace en modulant le microbiote intestinal, qui influence l'inflammation et les réponses immunitaires dans le cerveau.

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413-446

Livingston, Gill et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, Volume 404, Issue 10452, 572 – 628

The 2020 Lancet Commission on Dementia Intervention, Prevention, and Care identified 12 modifiable dementia risk factors that together account for approximately 40 %

1. Moindre niveau d'éducation (2017), +
2. Perte auditive (2017), * +
3. Hypertension (2017), * +
4. Tabagisme (2017), *
5. Obésité (2017), +
6. Dépression (2017), *
7. Sédentarité (2017), * +
8. Diabète (2017), *
9. Consommation excessive d'alcool (2020),
10. Traumatisme crânien (2020), *
11. Pollution de l'air (2020), *
12. Isolement social (2017), *
13. Perte de vision non corrigée (2024) (*?)
14. Haut niveau de LDL cholestérol (2024)

Facteurs de risque de démence

Étude des facteurs du Lancet 2020 : preuves relativement cohérentes d'associations entre un meilleur bien-être et des niveaux plus faibles de la plupart des facteurs de risque : inactivité physique, isolement social, tabagisme, dépression, hypertension, diabète, perte auditive, traumatisme crânien et pollution de l'air.*

Willroth EC, Pfund GN, Rule PD, Hill PL, John A, Kyle K, Hassenstab J, James BD. A review of the literature on wellbeing and modifiable dementia risk factors. *Ageing Res Rev*. 2024 Aug;99:102380.

Parmi les facteurs étudiés, il existe des preuves solides suggérant que les faibles niveaux d'éducation, l'inactivité physique, la perte auditive, l'hypertension et l'obésité sont des risques clés de démence à l'échelle mondiale (Lancet 2024). +

Espoirs

Prévention primaire,
ICOPE,
Diagnostic précoce,
Nouvelles thérapies,
Intelligence artificielle,
France Alzheimer.

Qu'est-ce que ICOPE ?

ICOPE est un programme de santé publique pour le bien-être des personnes dès 60 ans.

Le principe est simple :
suivre tous les 6 mois ou
tous les ans vos principales fonctions :



Cognition



Mobilité



Nutrition



Audition



Vision



Psychologie