



www.cnrs.fr

Maladie d'Alzheimer : nouveau concept, nouvelle approche thérapeutique

Bruno Dubois, professeur UPMC à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (CNRS/UPMC/Inserm)



NINCDS-ADRDA criteria for Probable AD

McKhann G, et al. 1984

- Démence définie par l'examen clinique et le bilan neuropsychologique
- En l'absence de toute maladie cérébrale ou systémique pouvant l'expliquer

Ce diagnostic clinique repose sur 3 principes:

- 1) il ne peut pas être certifié cliniquement
- 2) il ne peut pas donc être que 'probable'
- 3) il ne peut être porté qu'au stade de démence

Ces critères ont 2 limitations majeures

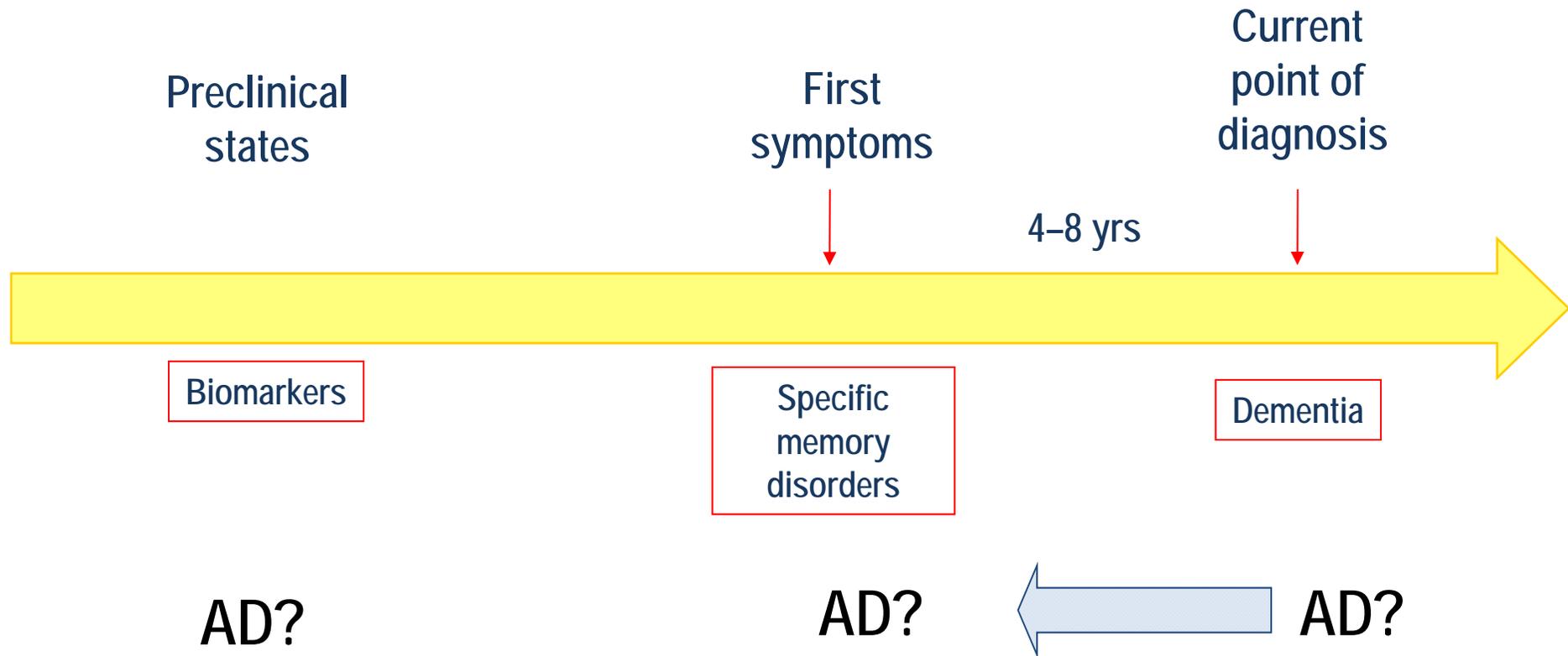
1. Une faible valeur (50 à 80%)
parce qu'ils ne prennent pas en compte les aspects spécifiques de la maladie
exemple des essais cliniques récents
1. Ils s'appliquent tardivement dans l'évolution de la maladie

Deux objectifs:

- 1) être plus précoce
- 2) être plus spécifique

Être plus précoce

Qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer?



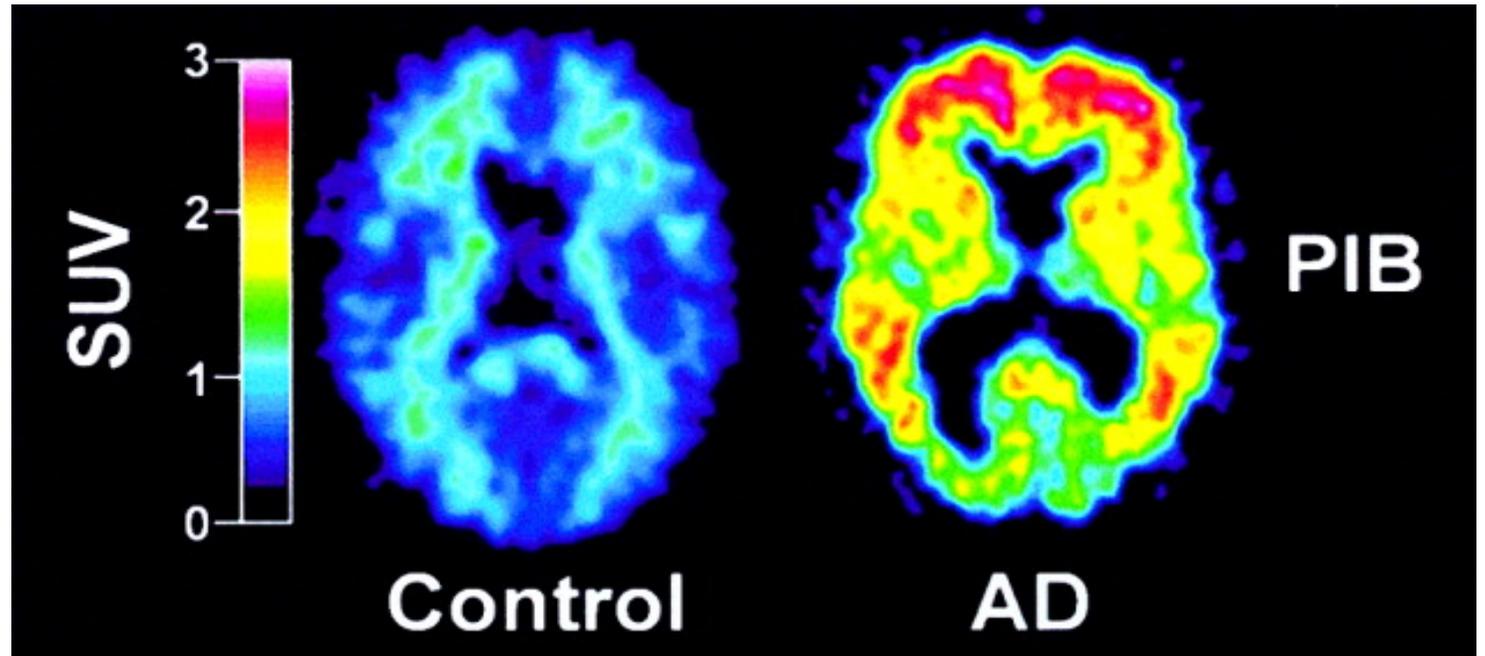
1. Les troubles de mémoire sont spécifiques
2. Des marqueurs physiopathologiques ont été identifiés

Le FCRST prédit la présence de lésions de type Alzheimer

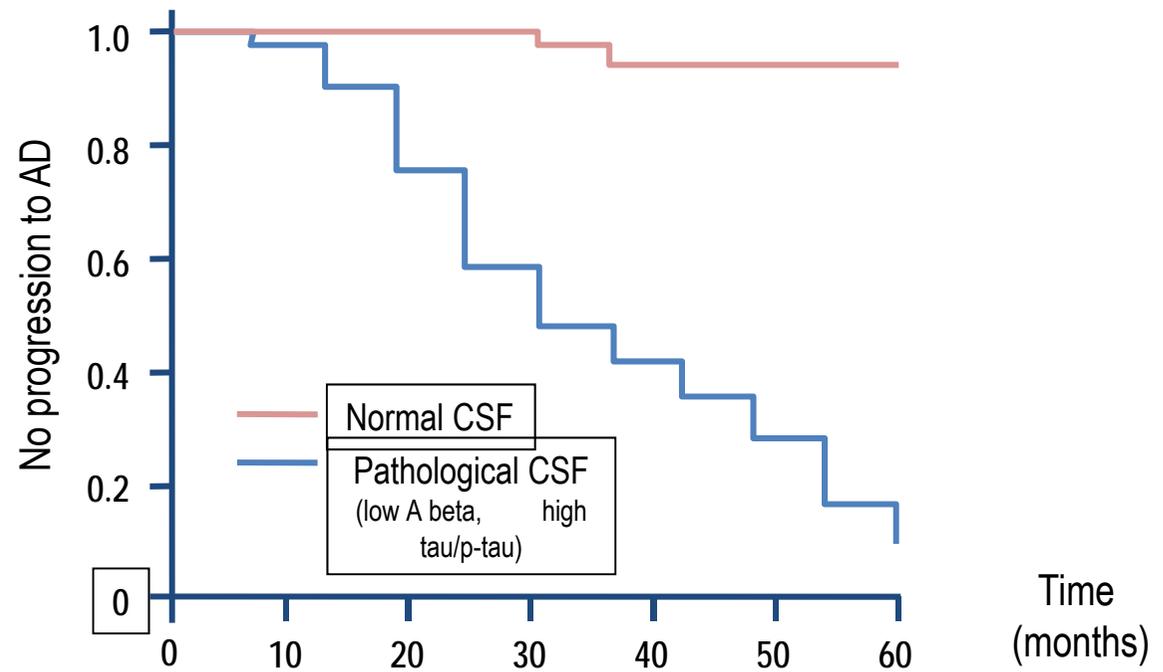
memory measures	CSF (+) n = 74	CSF (-) n = 111	effect size (d)
FCSRT Total Recall	13.4	15.4	0.97
Logical Memory Delayed Recall	8.12	13.59	0.74
CERAD verbal Delayed recall	4.22	5.63	0.71

Wagner M et al, Neurology 2012

La TEP
Amyloïde



Modifications
du LCR



Les nouveaux critères IWG s'appliquent à n'importe quel stade

ENTITE CLINICO - BIOLOGIQUE

- Le syndrome amnésique hippocampique
- Isolé ou associé à d'autres troubles cognitifs ou comportementaux

- LCR (low β 1-42 and high T or P-tau)
ou
- TEP (+)

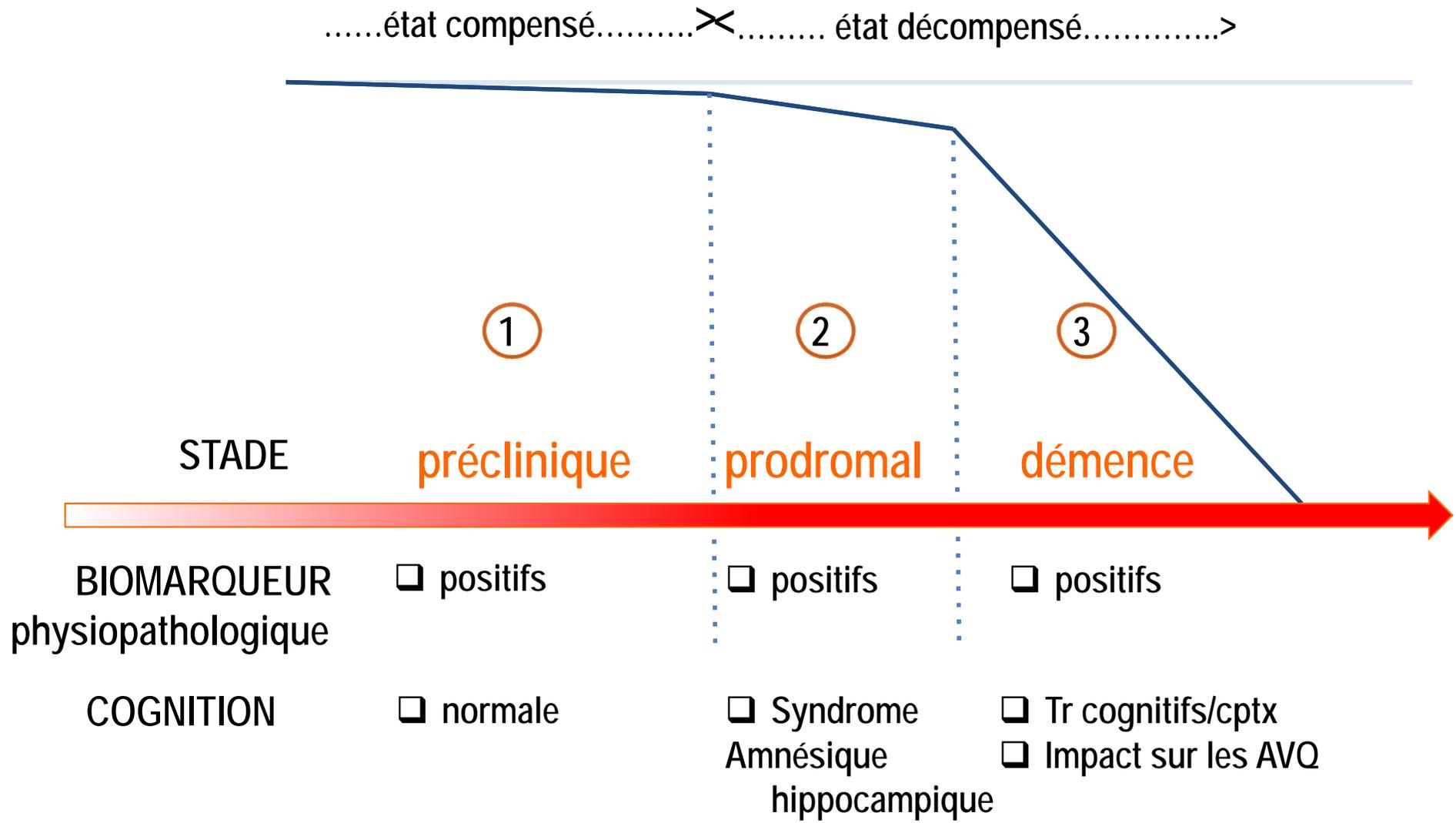
Le changement conceptuel

Traiter le plus tôt possible...

Traiter au stade préclinique de la maladie...

Traiter les lésions cérébrales avant la survenue des symptômes cliniques...

MA = un continuum avec différents stades



Pourrait-on envisager de traiter les sujets à risque avant l'apparition des symptômes?

1) Les sujets avec lésions vont-ils tous évoluer vers une MA?

Enjeu éthique :

- Que dire sur leur statut et sur leur risque?
- Peut-on traiter quelqu'un pour une maladie qu'il n'aura jamais?

2) Si tel est le cas, quand vont-ils "convertir"?

Enjeu thérapeutique :

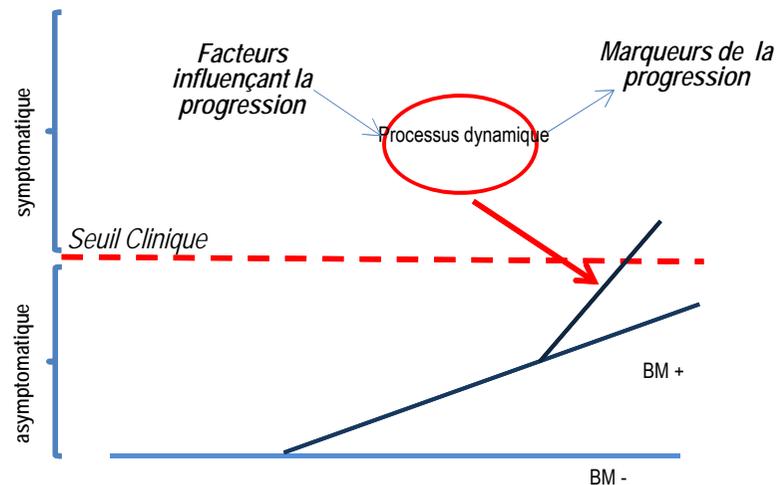
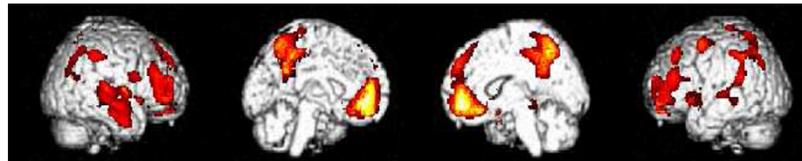
- Durée de l'étude?
- Facteurs de risque et de prévention?

➡ Connaître l'histoire naturelle des lésions

➡ Identifier des marqueurs prédictifs de progression future

Etude INSIGHT

Etude monocentrique et observationnelle:
suivi de 350 sujets âgés normaux avec TEP amyloïde



soutenue par: Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A), IHU-A-ICM, Plan Alzheimer, Pfizer, Amivid