

Conférence

Diagnostiquer plus tôt la maladie d'Alzheimer... mais pourquoi faire ? Enjeux éthiques, entre promesses et risques : expérience canadienne.

Limoges, France | 2026-04-23

Thomas TANNOU, M.D., PhD | CR-IUGM

Remerciements

- Merci au Pr Achille Tchalla pour l'invitation, et à l'équipe d'organisation
- Merci à toute l'équipe de collaborateurs à l'IUGM, tant pour soutenir la pratique clinique que l'expertise de recherche.



Crédit photo : A. JOBIN / IUGM cliniques externes – CIUSSS CCSMTL



Crédit photo : C. GODIN / Labo TANNOU



Liens d'intéret

Financements de recherche :

- Centre National de la Recherche du Canada
- EnvisAGE / MedTeq+
- Fondation de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
- IVADO - UdeM

Soutien salarial :

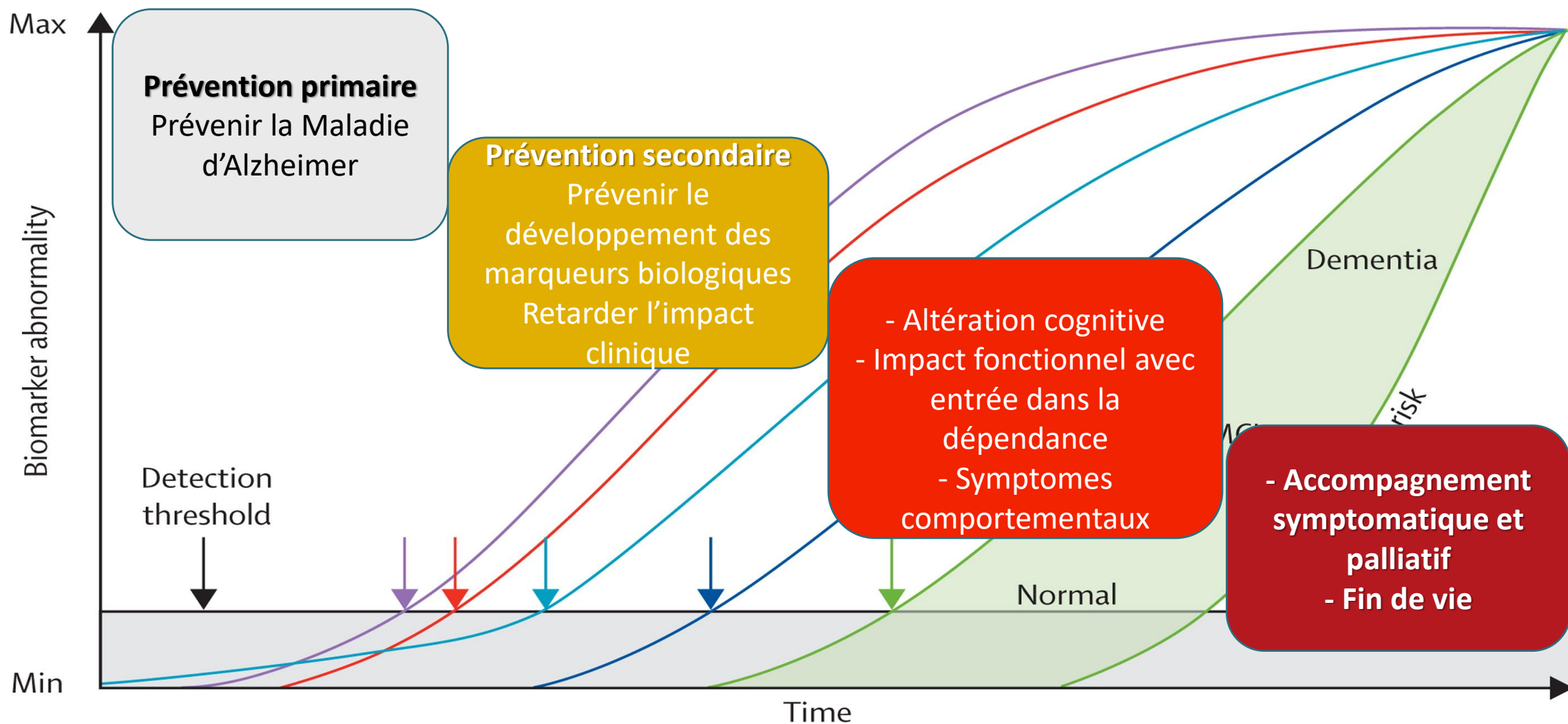
- Bourses salariales du FRQ-S – Junior 1
- Partenariat FQR-MSSS-FMSQ
- Activité médicale.

Activité ponctuelle d'expertise :

- Eisai et Elli Lilly : conférences, National Ad. Board.

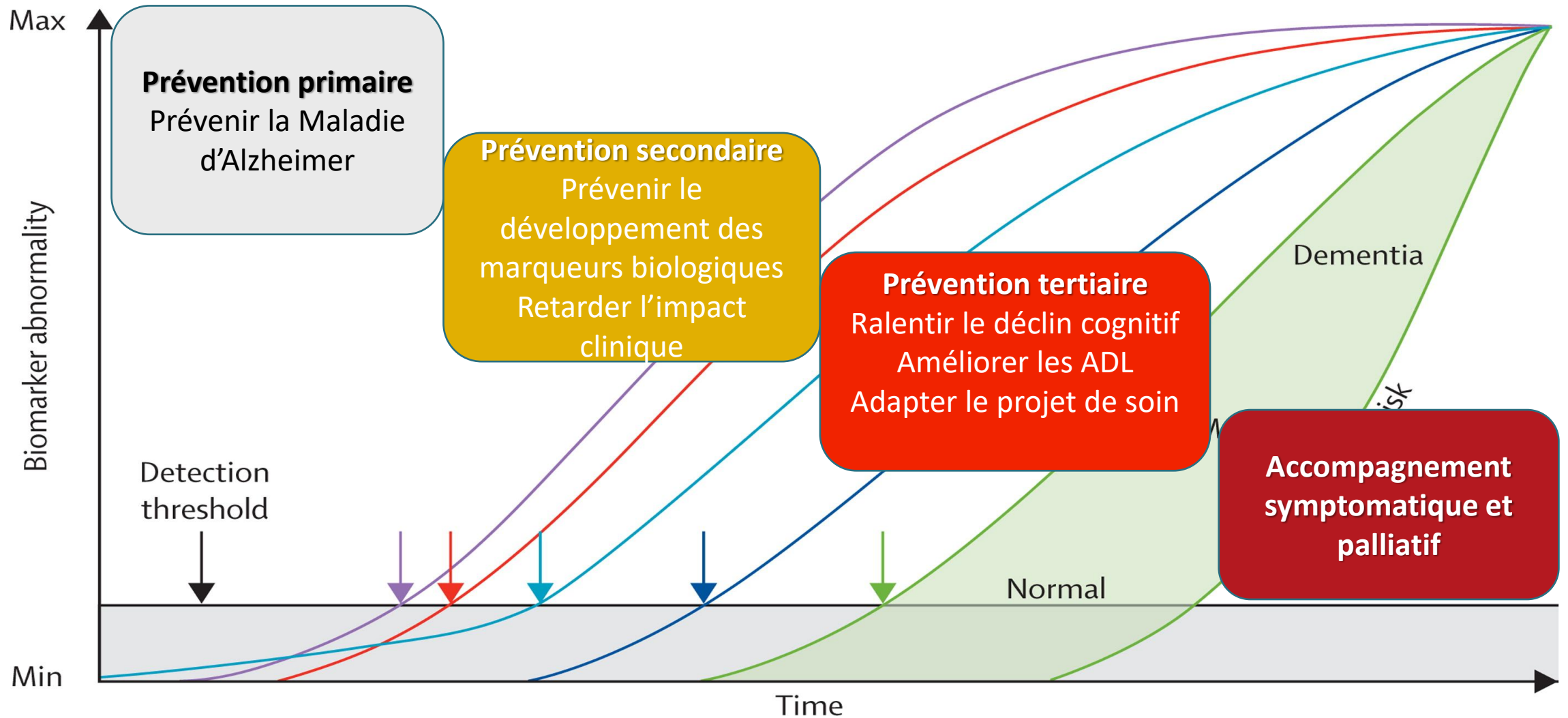
« J'espère que je n'ai pas Alzheimer »

Le continuum de la Maladie d'Alzheimer





Le continuum de la Maladie d'Alzheimer





La prévention primaire

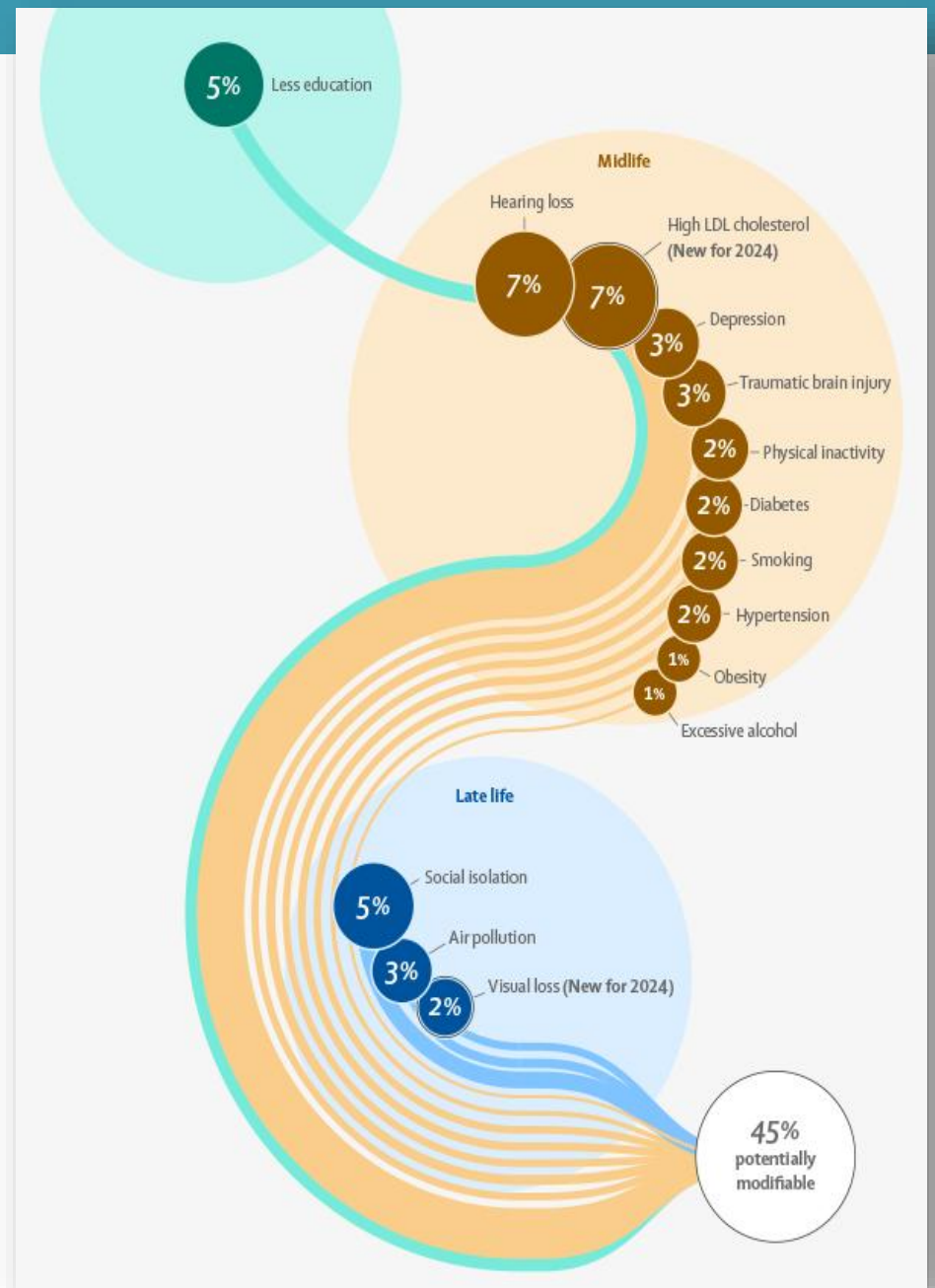
45% des facteurs de survenue d'une maladie d'Alzheimer sont modifiables

Par des mesures de santé publique

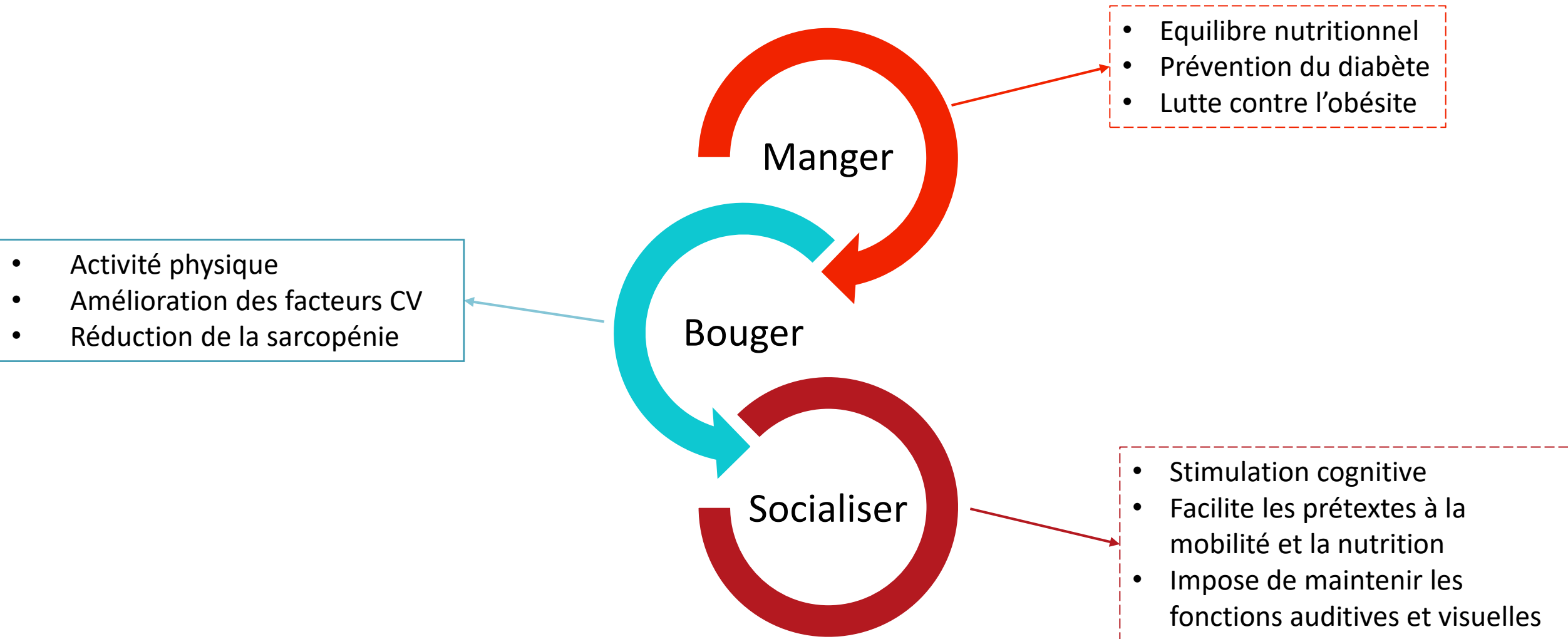
Tout au long de la vie - Pour tous.

Par des mesures communes aux maladies cardio-vasculaires, aux cancers et à la santé mentale.

Reposant sur l'accessibilité des soins

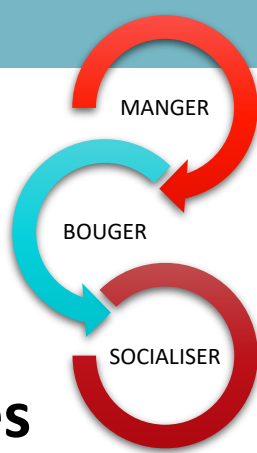


• Que peut-on faire au quotidien ?





L'approche preventive et interventionnelle



Améliorer la “réserve cognitive” par une approche multimodale à tous les stades de la maladie.

L'exemple du modèle FINGER

- Habitudes nutritionnelles
- Soutien à l'activité physique
- Stimulations cognitives
- Amélioration des facteurs cardio-vasculaires
- Renforcement de la participation sociale

Intervention group compared to control group

Overall cognition

25%
greater improvement

Executive function

83%
greater improvement

Complex memory tasks

40%
greater improvement

Processing speed

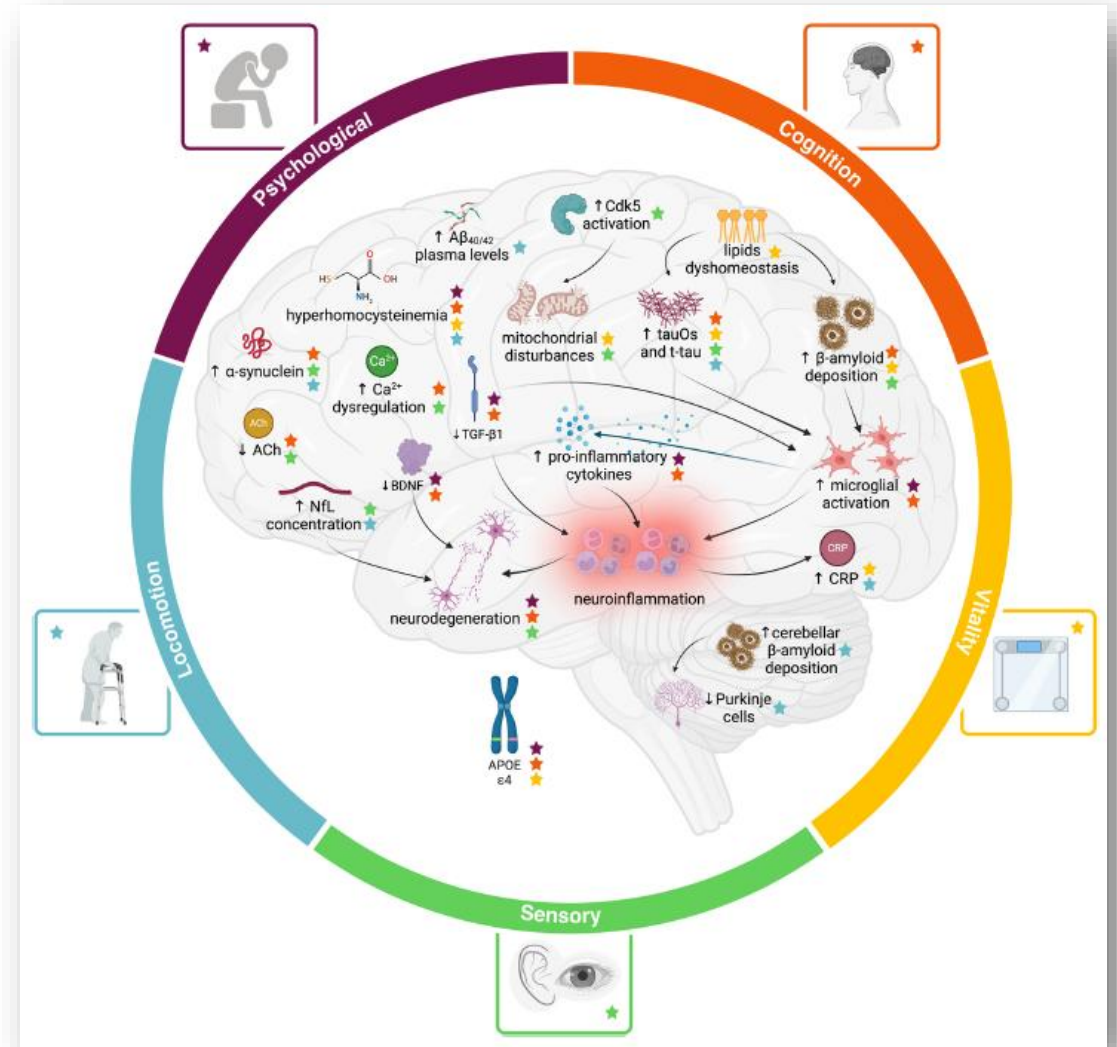
150%
greater improvement

Agir sur la neuro-inflammation

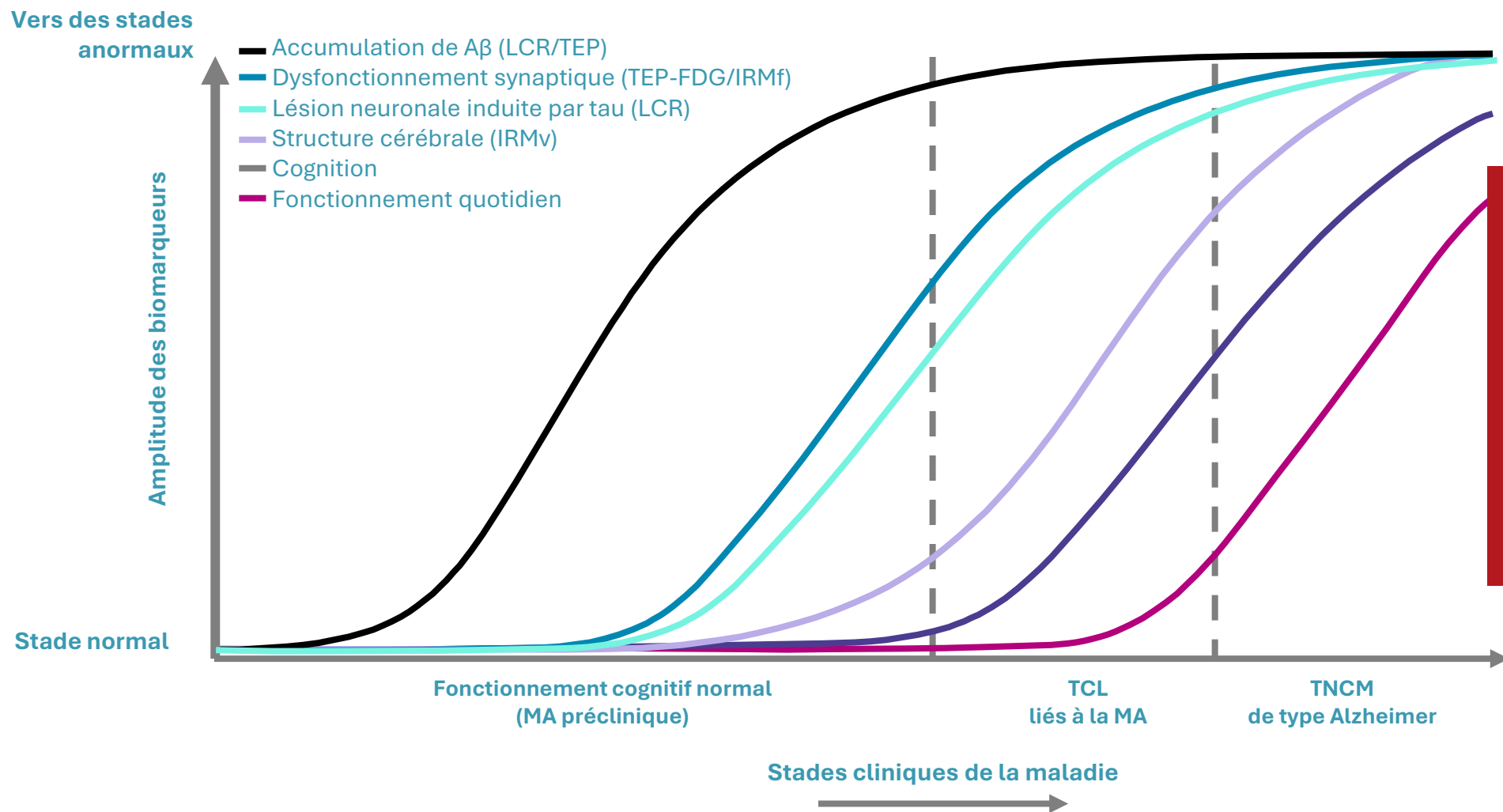
Cette approche multi-modale agit sur les composantes de la neuro-inflammation

La perte de capacités globales:

- augmente la **neuroinflammation**,
- contribuant à l'évolution des **maladies neurodégénératives**.



Un processus biologique avant d'être clinique



Des modifications physiopathologiques liées à la MA peuvent se produire jusqu'à 20 ans avant l'apparition des symptômes²

• Des biomarqueurs plasmatiques fiables






ARTICLES · Volume 24, Issue 9, P740-752, September 2025

[Download Full Issue](#)

Blood phosphorylated tau for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

[Joseph Therriault, PhD](#)  ^a  · [Wagner S Brum](#) ^{c,d} · [Lydia Trudel, MSc](#) ^{a,b} · [Arthur C Macedo, MD](#) ^a · [Fernando Valentim Bitencourt, PhD](#) ^{f,g} · [Carolina Castro Martins-Pfeifer, PhD](#) ^h · et al. [Show more](#)

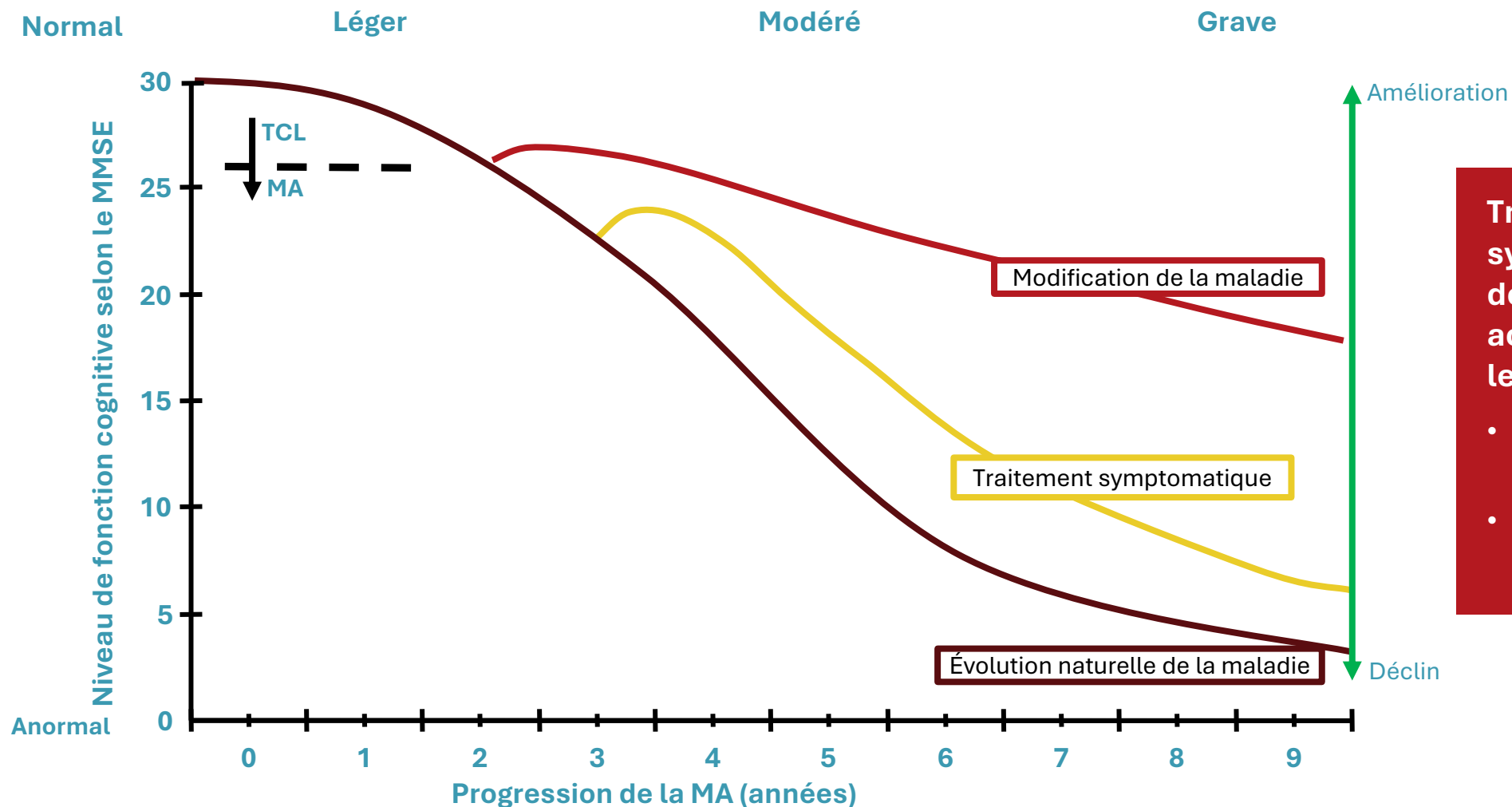
Trajectories of plasma biomarkers, amyloid-beta burden and cognitive decline in Alzheimer's disease: A Longitudinal ADNI Study

 Yara Yakoub,  Ting Qiu, Clémence Peyrot,  Gemma Salvadó,  Sylvia Villeneuve,  Alexa Pichet Binette, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

doi: <https://doi.org/10.1101/2025.09.30.25337003>

medRxiv
THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES

Traitements du déclin cognitif




Traitements symptomatiques du déclin cognitif actuellement offerts sur le marché :

- AChEI (donépézil, galantamine, rivastigmine)
- Antagoniste des récepteurs NMDA (mémantine)

AChEI : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; MA : maladie d'Alzheimer; MMSE : mini-examen de l'état mental (de l'anglais : Mini-mental State Evaluation); NMDA : N-méthyl-d-aspartate; TCL : troubles cognitifs légers.

Adapté de Feldman et Gracon 1996


●● Pour une intervention multi-modale précoce



Médicaments

- Des symptômes (anxiété)
- De support cognitif (AChE)
- Supprimer les médicaments inutiles / excessifs
- La question... des immunothérapies

Qui nécessitent de connaître le diagnostic étiologique – IRM et ApoE4



Réhabilitation

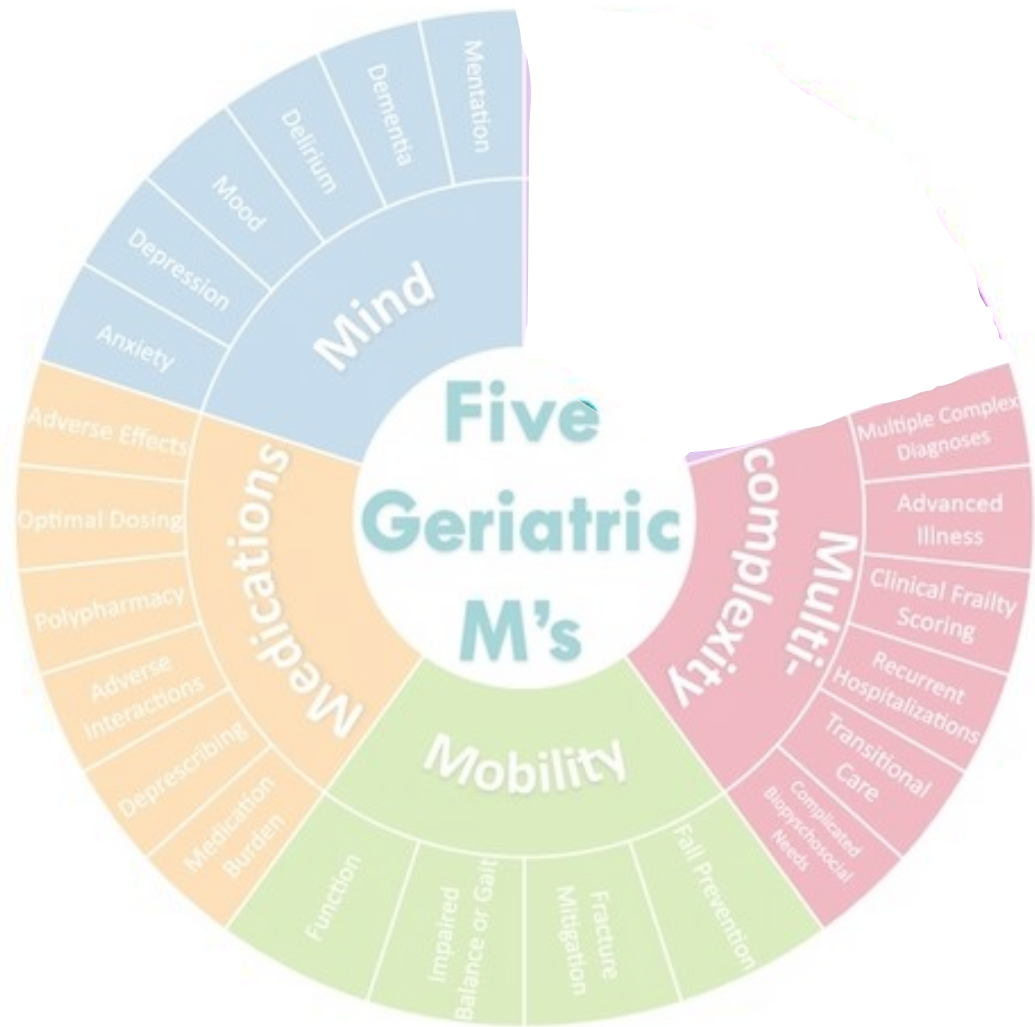
- Réhabilitation cognitive
- Réhabilitation motrice (risque de chute)
- Renforcement lexical et langagier.
- Soutien à la déglutition
- Lutte contre l'incontinence



Support social

- Participation sociale
- Inclusivité
- Mise en place progressive d'aide à domicile
- Intégration dans des dynamiques et réseaux d'aides
- Anticipation des décisions

• Qui necessite de définir des objectifs de soin



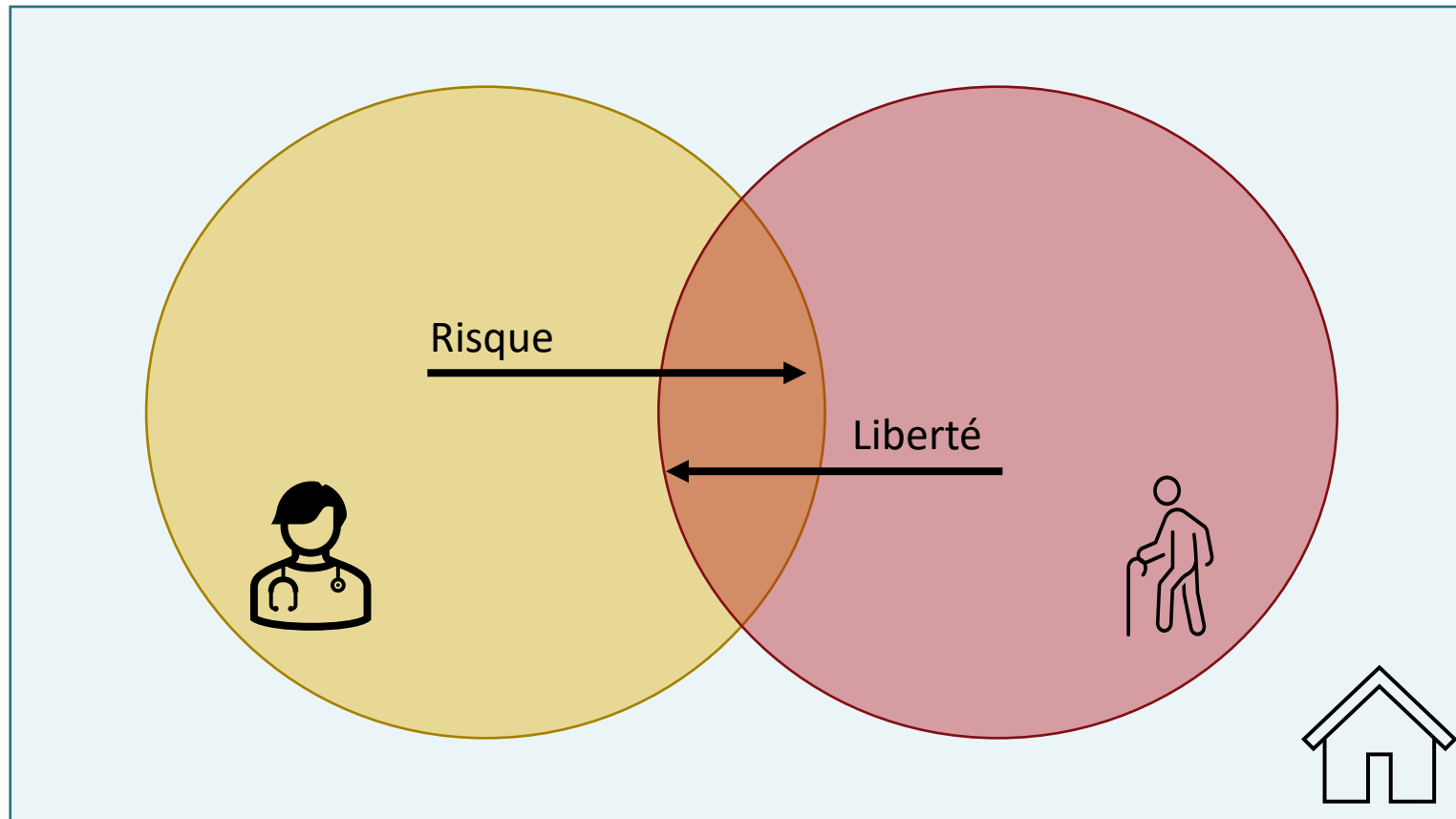
Beaucoup d'interventions, beaucoup de changements !!!!

Necessitent que la personne vivant avec des troubles cognitifs accepte les propositions de soin.

Cela necessite de prioriser les soins, traitements, approches, etc....

Repose sur un objectif partagé entre les personnes vivant avec un TNCM et les proches-aidants, dans une logique de **soins centrés sur la personne**.

Les enjeux de la décision partagée



Responsabilité ?

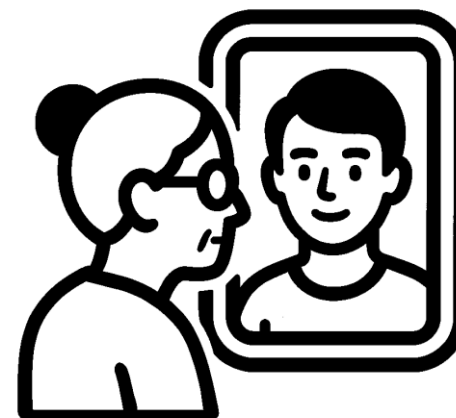
Et si on oublie qu'on oublie ?

Dans les troubles de conscience de soi...

On se pense être le « soi » d'avant la maladie...

... donc... on banalise les besoins, et on s'oppose au soins et de services.

L'anosognosie progresse avec la maladie.



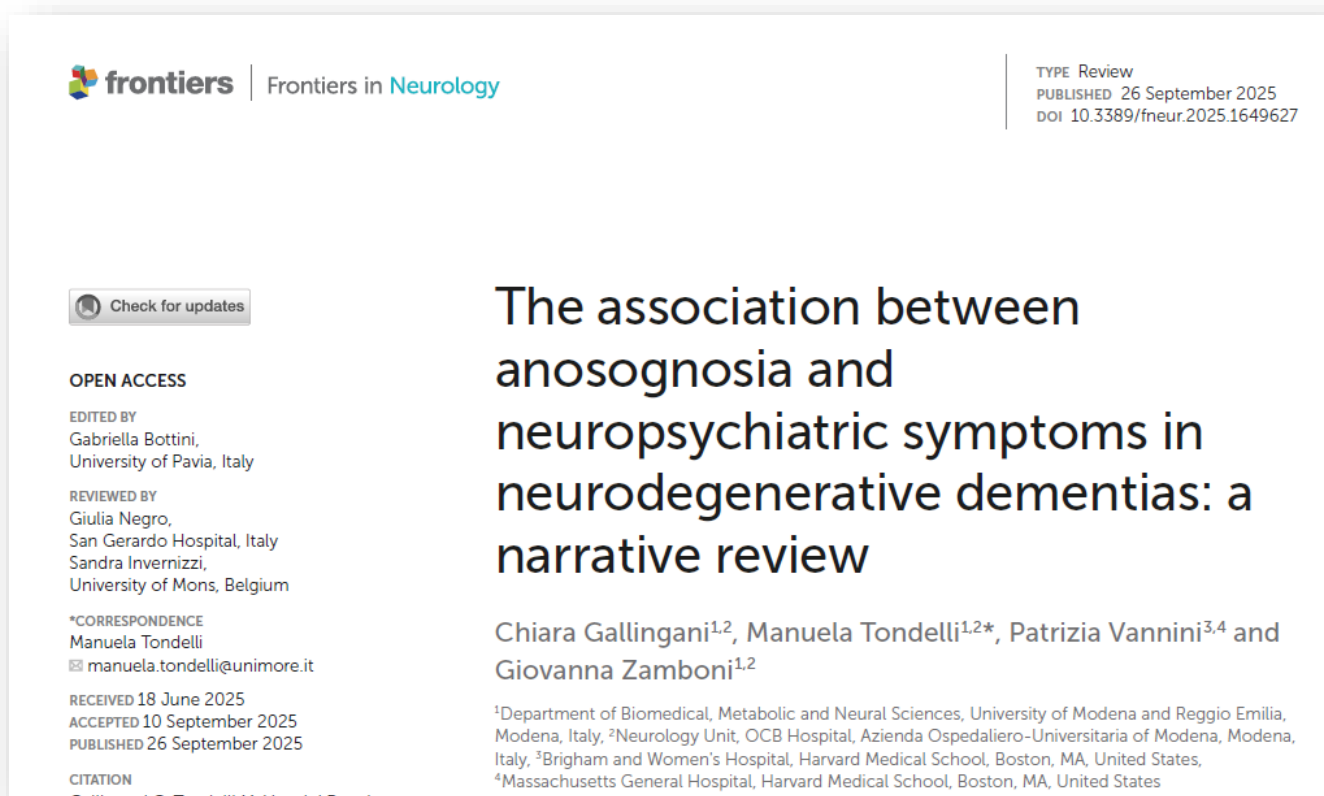
On parle d'anosognosie

Les conséquences de l'anosognosie

« L'anosognosie est un symptôme fréquent des TNC précoces.


Elle est associée à un risque accru de développer des symptômes neuropsychiatriques et un épuisement de l'aidant

au fur et à mesure de la progression de la maladie. »



frontiers | Frontiers in **Neurology**

TYPE Review
PUBLISHED 26 September 2025
DOI 10.3389/fneur.2025.1649627

 Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Gabriella Bottini,
University of Pavia, Italy

REVIEWED BY
Giulia Negro,
San Gerardo Hospital, Italy
Sandra Invernizzi,
University of Mons, Belgium

*CORRESPONDENCE
Manuela Tondelli
✉ manuela.tondelli@unimore.it

RECEIVED 18 June 2025
ACCEPTED 10 September 2025
PUBLISHED 26 September 2025

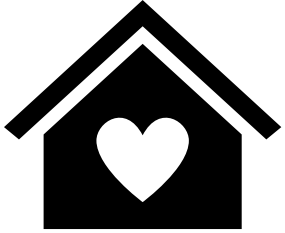
CITATION
Gallingani C, Tondelli M, Vannini P and Zamboni G (2025) The association between anosognosia and neuropsychiatric symptoms in neurodegenerative dementias: a narrative review

The association between anosognosia and neuropsychiatric symptoms in neurodegenerative dementias: a narrative review

Chiara Gallingani^{1,2}, Manuela Tondelli^{1,2*}, Patrizia Vannini^{3,4} and Giovanna Zamboni^{1,2}

¹Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, ²Neurology Unit, OCB Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria of Modena, Modena, Italy, ³Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States, ⁴Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

Conséquences du trouble de conscience de soi



**Importance pour la personne aînée de préserver sa stabilité.
Cela renvoi à sa sécurité interne.**

(Bonnet and Chopard-Dit-Jean, 2018; Callahan, 2019)



Vient en conflit avec les risques externes perçus par les proches, qui justifient d'ajuster l'environnement.

(Derouesné et al., 1999; Derouesné, 2009)

Alors, quelles stratégies ?

Le diagnostic précoce permet :

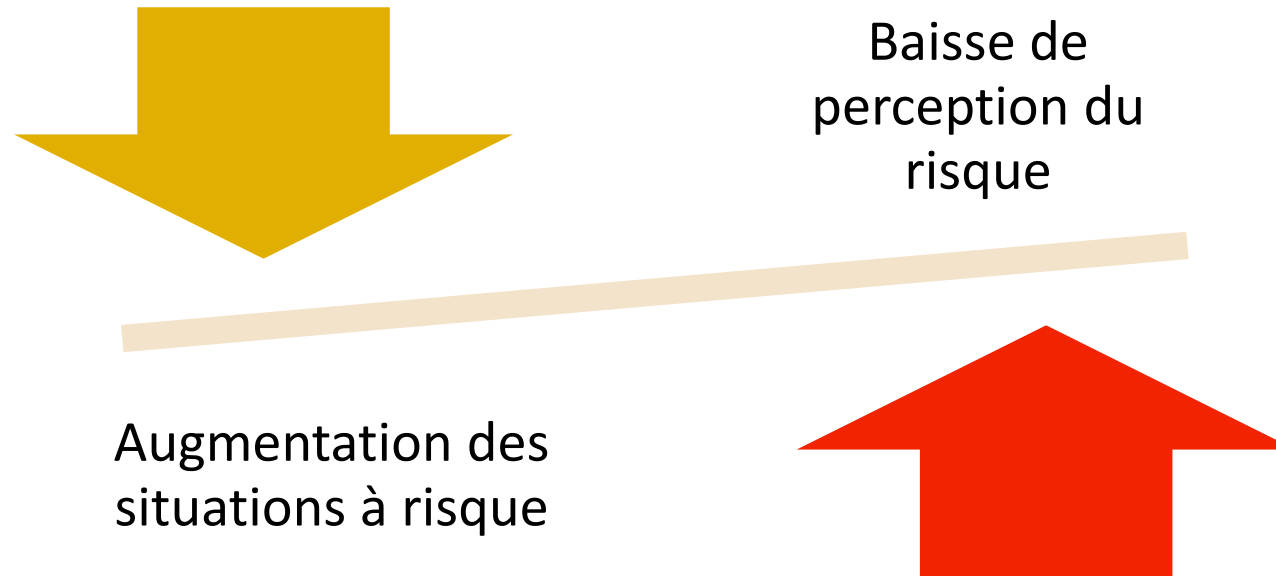
- De mettre en place **précocement** des **interventions efficaces** pour **ralentir la progression** de la maladie, même si la personne n'est pas éligible aux traitements spécifiques.
- S'adapter à des **nouvelles routines** tant que les **capacités d'adaptabilité** le permettent.
- **D'anticiper et partager les décisions** plus complexes, comme le besoin d'aides à domicile, dans le cadre des décisions anticipées.



Conclusion

Diagnostiquer tot pour.... Mieux inclure la personne dans ses décisions de soin.

●● Troubles cognitifs : maladie de la mémoire ou de l'adaptabilité ?



Entraine une **potentielle altération de la capacité décisionnelle** quant à la prise de risque au quotidien (soins, bien & personne).

Diagnostiquer tôt, c'est mieux anticiper

Accéder à un diagnostic précoce, c'est :

- permettre à la personne de garder son pouvoir d'agir
- respecter sa dignité

Mais ça demande de repenser nos systèmes de santé et de lutter contre une société parfois trop agiste.



**Questions ?
Débats**

Conférence

Diagnostiquer plus tôt la maladie d'Alzheimer... mais pourquoi faire ? Enjeux éthiques, entre promesses et risques : expérience canadienne.

thomas.tannou@umontreal.ca

Thomas TANNOU, M.D., PhD | CR-IUGM

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER



Pr Audrey GABELLE, MD, PhD



Innovations thérapeutiques récentes dans la maladie d'Alzheimer

Un changement de paradigme : vers des traitements modificateurs de la maladie

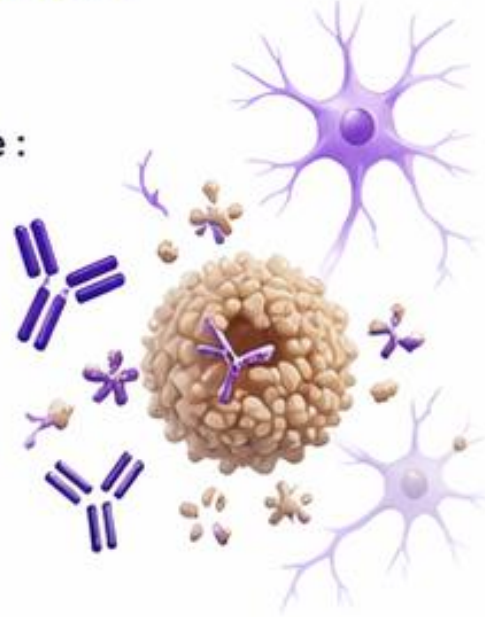
1 Premières thérapies ciblant la physiopathologie

Anticorps monoclonaux anti-amyloïde :

- **Lecanemab** (Leqembi®)
- **Donanemab** (Kisunla®)

Mécanisme : élimination des dépôts β -amyloïdes cérébraux

→ Ralentissement du déclin cognitif, non curatif



2 Bénéfices cliniques démontrés (stades précoces)

Réduction du déclin cognitif

~25–30 % à 18 mois pour lecanemab*

Effets confirmés sur :



* Étude de phase 3 CLARITY-AD

3 Médecine de précision et biomarqueurs

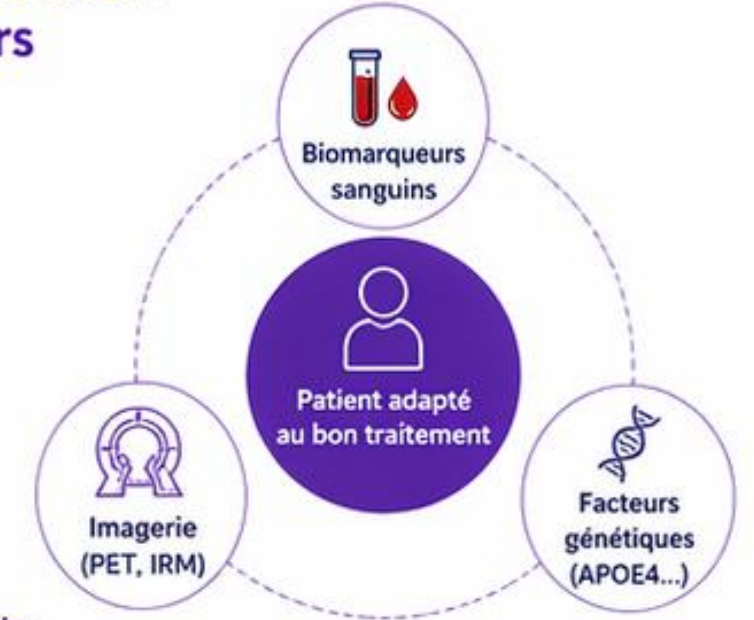
Sélection des patients :

- Amyloïde positif
- Stades précoces (MCI, Alzheimer léger)

Intégration de :

- Biomarqueurs sanguins
- Imagerie (PET, IRM)

→ Vers une stratification personnalisée des patients



4 Évolution vers des approches combinées

Limites des approches mono-cible (amyloïde seul)

Développement de stratégies multi-cibles :



→ Approche multimodale pour un meilleur impact clinique

5 Nouvelles directions thérapeutiques



Prévention : ciblage des stades précliniques (AHEAD 3-45, prévention primaire et secondaire)



Thérapies combinées (amyloïde + tau, inflammation, métabolisme...)



Thérapies digitales et IA (dépistage, suivi, prédiction de progression)



Essais cliniques innovants (DIAN-TU, nouveaux anticorps, vaccins, petites molécules)

6 Limites et défis actuels



Bénéfice clinique modéré



Effets indésirables (ARIA notamment)



Accès restreint (coût, infrastructures, imagerie)



Nécessité d'un diagnostic précoce et d'une sélection rigoureuse



Besoin de données en vie réelle et de suivi à long terme



Première génération de traitements modificateurs de la maladie



Transition vers une médecine personnalisée, précoce et multimodale



Mais encore loin d'un traitement curatif

Lecanemab (CLARITY-AD) : résultats clés

Un critère primaire positif sur la progression clinique



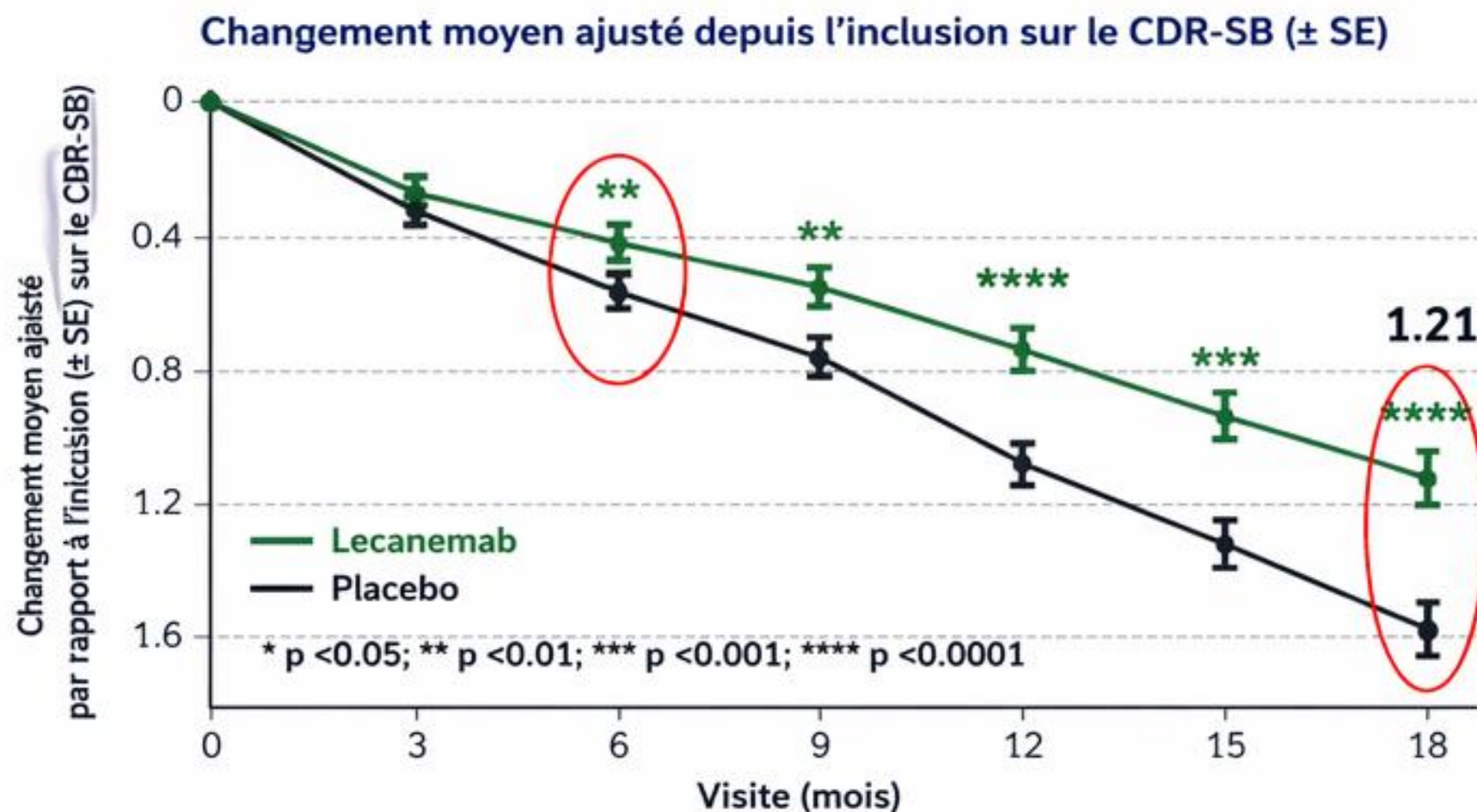
Critère primaire : CDR-SB

Lecanemab a significativement ralenti la progression de la maladie de 27% à 18 mois et à tous les temps à partir de 6 mois



Population
(N = 1 785)

- MCI dû à la MA : 65,5%
- MA légère : 38,5%
- Âge moyen : 71 ans
- MMS moyen : 25
- CDR-SB moyen : 3
- Porteurs APOE4 : 68%
- Sous traitement symptomatique : 52%

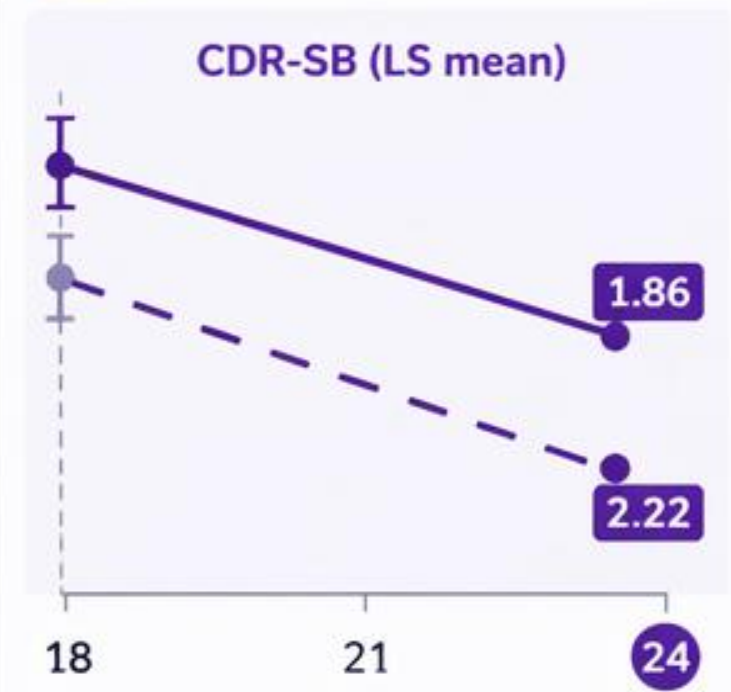


Différence moyenne (LS) à 18 mois : -0.451

Ralentissement de 27% avec lecanemab à 18 mois



Extension en ouvert (OLE)



Les bénéfices se maintiennent à 24 mois

— Lecanemab → OLE
- - - Placebo → OLE



Ralentissement clinique significatif
27% de ralentissement sur le CDR-SB à 18 mois
différence statistiquement significative dès 6 mois



Effets sur les critères secondaires
ADCS MCI-ADL : -37%
ADAS-Cog : amélioration significative



Effets biomarqueurs significatifs
Réduction de la charge amyloïde (PET), pTau181 (plasma) et du pTau (LCR)



Bon profil de tolérance
ARIA-E : 12.6%
ARIA-H : 17.3%
Majoritairement légères et gérables

Lecanemab (LEQEMBI®) : avancées récentes et données en vie réelle



Un traitement anti-amyloïde qui modifie la trajectoire de la maladie d'Alzheimer

DÉVELOPPEMENTS MONDIAUX ET AVANCÉES CLINIQUES



APPROBATIONS MONDIALES

53
pays et régions approuvés



Japon, États-Unis, Chine, Europe, Corée du Sud, Taiwan, Arabie Saoudite
6 pays en examen réglementaire



DOSE D'ENTRETIEN IV MENSUELLE

7
pays approuvée
dont États-Unis, Chine, Royaume-Uni

- Après 18 mois de traitement toutes les 2 semaines
- Demandes déposées dans 10 pays et régions



FORMULATIONS SOUS-CUTANÉES

- Août 2025** FDA (États-Unis) : approbation de la dose d'entretien sous-cutanée avec LEQEMBI IQLIK® (BLA)
- Janvier 2026** FDA : sBLA pour l'initiation du traitement acceptée. Examen prioritaire – PDUFA : 24 mai 2026
- Novembre 2025** Demande pour formulation injectable sous-cutanée déposée au Japon
- Janvier 2026** BLA pour formulation sous-cutanée acceptée en Chine
- Décembre 2025** Lecanemab (IV) inclus dans la « Liste des médicaments innovants de l'assurance commerciale » en Chine



EFFICACITÉ CLINIQUE Clarity AD (Phase 3)

À 18 MOIS
(critère principal CDR-SB)
-0,45
vs placebo
(P = 0,00005)

BÉNÉFICE SOUTENU SUR LE LONG TERME*

- | vs déclin attendu (ADNI*) | vs déclin attendu (BioFINDER**) |
|---------------------------|---------------------------------|
| • -1,01 point à 3 ans | • -1,40 point à 3 ans |
| • -1,75 point à 4 ans | • -2,17 points à 4 ans |



ÉTUDES EN COURS

AHEAD 3-45 (depuis juillet 2020)
Alzheimer préclinique (amyloïde +, clinique normal)

Tau NexGen / DIAN-TU (depuis janvier 2022)
Alzheimer à transmission dominante (DIAD)
Lecanemab comme thérapie anti-amyloïde de référence

DONNÉES EN VIE RÉELLE : PERSISTANCE DU TRAITEMENT

Une étude d'observation rétrospective utilisant la base de données de réclamations PurpleLab® CLEAR (États-Unis) pour évaluer la persistance du traitement par lecanemab au-delà de 18 mois dans la pratique clinique courante.



10 763
patients inclus
sur 13 388 ayant reçu
≥ 1 administration IV
de lecanemab
(6 janv. 2023 – 30 nov. 2025)



73,8 ans
âge moyen
56,5 %
de femmes



Comorbidités les plus fréquentes
• Dyslipidémie : 42,2 %
• Hypertension : 36,9 %



350,9 jours
durée moyenne de suivi

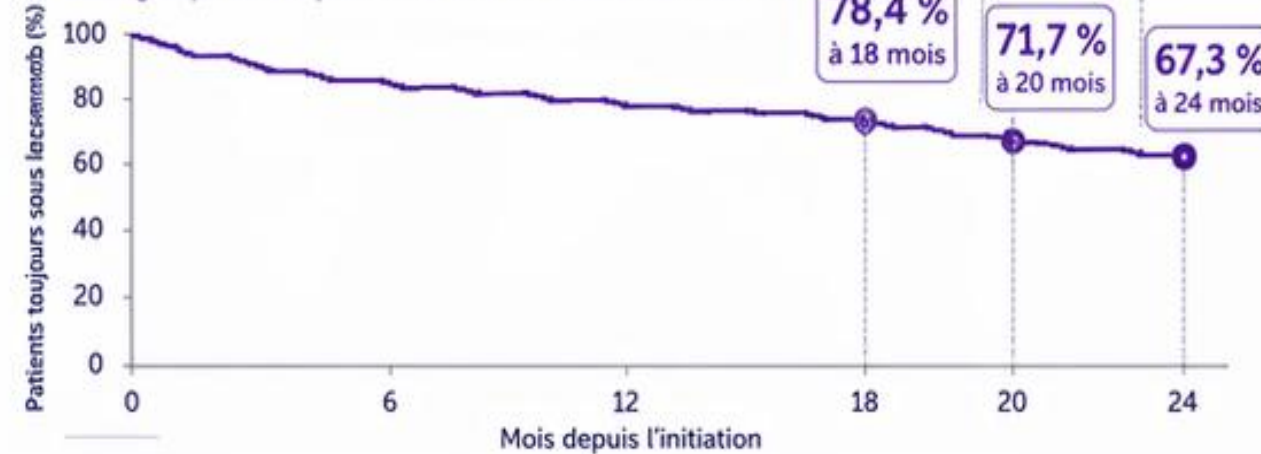


Exposition au traitement

- Nombre moyen d'administrations : 1,7 par mois
- Intervalle moyen entre les doses : 16,4 jours (médiane : 14 jours) ~ conforme à la posologie recommandée (toutes les 2 semaines)

PERSISTANCE DU TRAITEMENT* (méthode de Kaplan-Meier)

Sous-groupe de 371 patients avec ≥ 20 mois de suivi continu



Parmi les patients toujours sous lecanemab à 18 mois, la majorité a poursuivi le traitement durant la période d'entretien, confirmant un taux élevé de persistance thérapeutique en vie réelle.



Les caractéristiques des patients et les schémas posologiques observés dans cette analyse basée sur les réclamations sont généralement similaires à ceux rapportés dans l'étude Clarity AD. L'adhérence relativement élevée suggère que les exigences de surveillance IRM, les effets indésirables ou d'autres facteurs n'ont pas significativement entravé l'administration du lecanemab.

* ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
** BioFINDER : cohorte européenne de référence
Source : Eisai – données au 31 janvier 2026

Donanemab (TRAILBLAZER-ALZ 2) : ralentissement significatif du déclin dans Alzheimer précoce

Résultats à 76 semaines – Analyse principale (population ITT)



POPULATION
(N = 1736)



MCI due to AD (17%)
et Alzheimer léger (83%)



Âge moyen : 73 ans



MMSE moyen : 22



CDR-SB moyen : 4



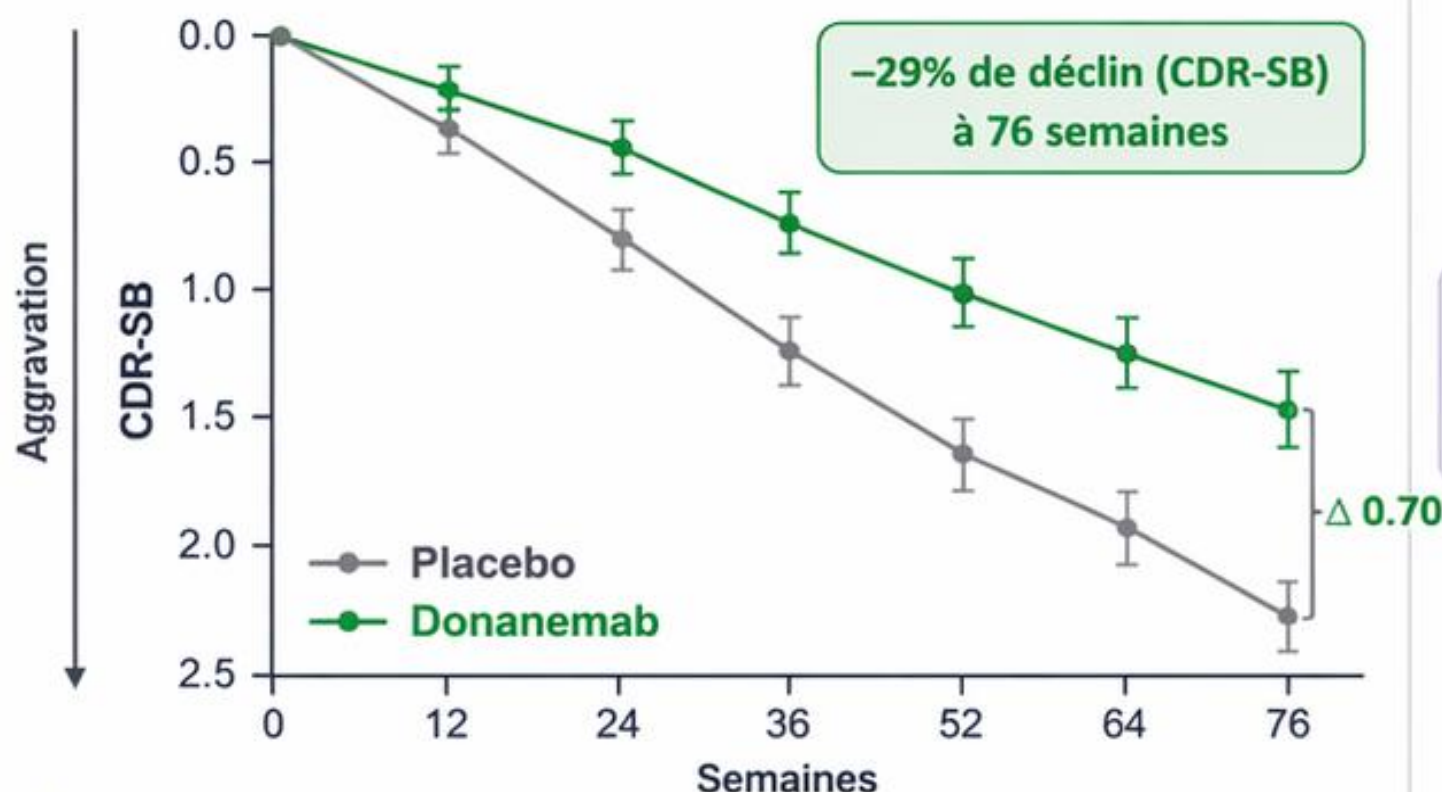
APOE4 porteurs : 69%



Sous traitement
symptomatique : 60%

CRITÈRE PRIMAIRE : CDR-SB

Adjusted Mean Change (SE) from Baseline



Patients à la visite (n)

Placebo	838	825	784	752	713	678	672
Donanemab	794	774	731	682	650	603	598

** P<0.01; *** P<0.001, **** P<0.0001 vs placebo.

ITT = Intention-to-treat; SE = Standard Error; CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes;

iADRS = Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale.

CRITÈRE SECONDAIRE : iADRS



-22% de déclin (iADRS) à 76 semaines



RÉSULTATS CLÉS



Ralentissement significatif
du déclin clinique

- -29% CDR-SB à 76 sem.
- -22% iADRS à 76 sem.
- Effet dès 3 mois



Bénéfice maintenu
à 76 semaines

- Différence significative et croissante vs placebo
- Concordance des échelles clinique et fonctionnelle



Effets biologiques (secondaires)

- Réduction amyloïde (PET)
- Réduction Tau (PET)
- Baisse de biomarqueurs dans LCR et plasma



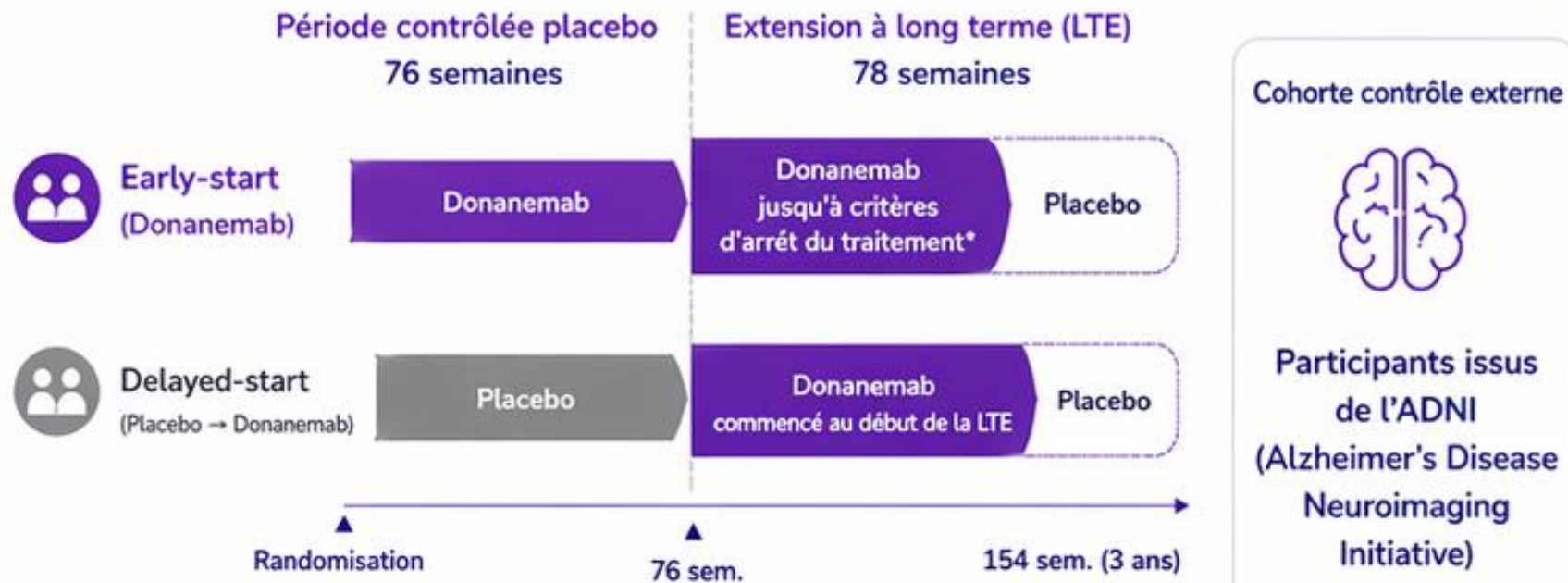
Jusqu'à -35% de ralentissement du déclin iADRS à 76 semaines dans la population low/intermediate Tau (PET)

Donanemab (TRAILBLAZER-ALZ 2) : bénéfices cliniques soutenus sur 3 ans



Extension à long terme (78 semaines) après l'étude contrôlée contre placebo (76 semaines)

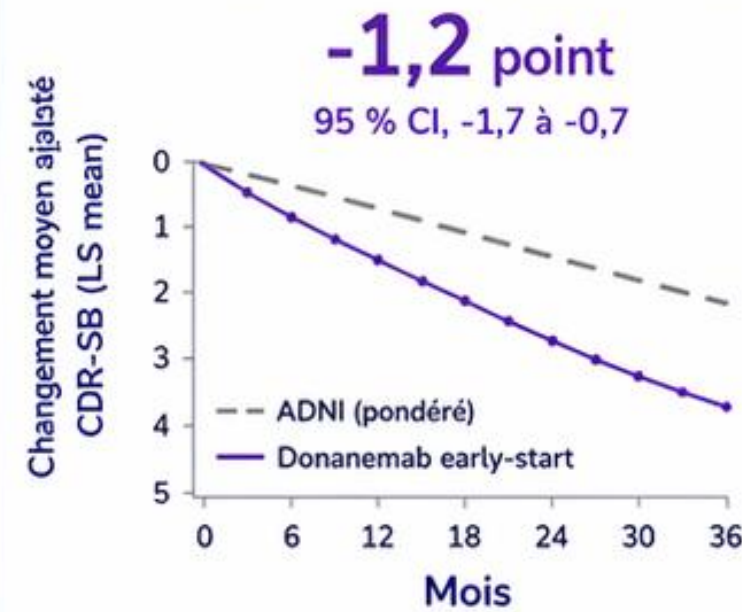
1. ÉTUDE TRAILBLAZER-ALZ 2 : DESIGN



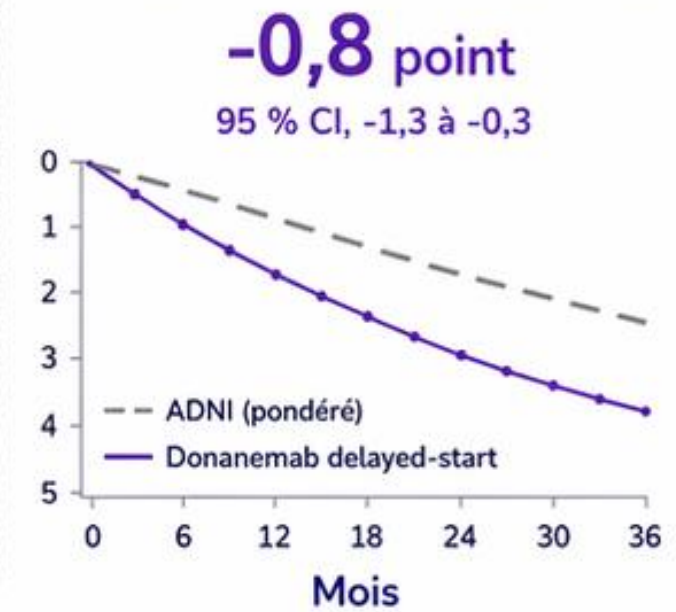
* Critères de fin de traitement liés à l'achèvement du parcours d'amyloïde.

2. RÉSULTAT PRINCIPAL : RALENTISSEMENT CLINIQUE SUR LE CDR-SB À 3 ANS

Early-start (donanemab dès l'inclusion)
Différence vs ADNI pondéré à 3 ans



Delayed-start (placebo puis donanemab)
76 semaines après début donanemab



Donanemab ralentit la progression de la maladie pendant 3 ans par rapport à l'évolution naturelle.

3. BÉNÉFICE DE TRAITEMENT PRÉCOCE



Risque plus faible de progression sur le CDR-Global sur 3 ans

Hazard ratio = 0,73
(IC 95 %, 0,64 – 0,84)
p < 0,001

Les patients traités tôt ont une progression significativement plus lente que ceux traités tard.

4. FLEXIBILITÉ DE DURÉE : ARRÊT APRÈS 52 SEMAINES

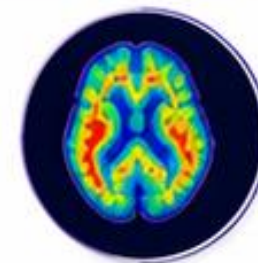


Les participants ayant complété le traitement à 52 semaines ont montré un ralentissement similaire de la progression sur le CDR-SB à 3 ans.



Soutient une stratégie de traitement à durée limitée avec bénéfices durables.

5. CLAIRANCE AMYLOÏDE



>75 % des participants ont atteint la clairance amyloïde (< 24,1 Centiloids) 76 semaines après le début du donanemab



Modélisation avec données LTE : taux de réaccumulation médian de 2,4 Centiloids/an

6. SÉCURITÉ



Aucun nouveau signal de sécurité observé par rapport au profil de sécurité établi du donanemab.



Profil de tolérance stable sur 3 ans.



Sur 3 ans, les participants traités par donanemab avec une maladie d'Alzheimer à un stade précoce présentent des bénéfices cliniques croissants, un profil de sécurité cohérent et un schéma de traitement à durée limitée.

Trontinemab : une nouvelle approche anti-amyloïde avec technologie Brain Shuttle® pour la maladie d'Alzheimer

Étude de phase 2/3 TRONTIER – Recrutement en cours en France



Trontinemab

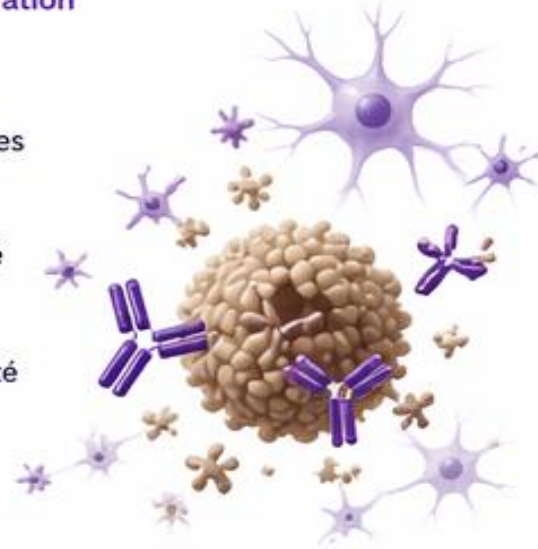
anti-A β mAb



1. TRONTINEMAB : UN ANTICORPS INNOVANT

Anti-amyloïde de nouvelle génération

- ✓ Anticorps monoclonal humain IgG1 ciblant les agrégats solubles de β -amyloïde
- ✓ Haute spécificité et forte affinité pour les espèces toxiques d'A β
- ✓ Conçu pour maximiser l'efficacité et la sécurité



2. LA TECHNOLOGIE BRAIN SHUTTLE®

Favorise le passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE)



- ✓ Augmente le transfert de l'anticorps vers le cerveau
- ✓ Exposition cérébrale accrue → potentiel d'efficacité amélioré à des doses plus faibles

3. ÉTUDE TRONTIER (PHASE 2/3)

Essai mondial, randomisé, en double aveugle

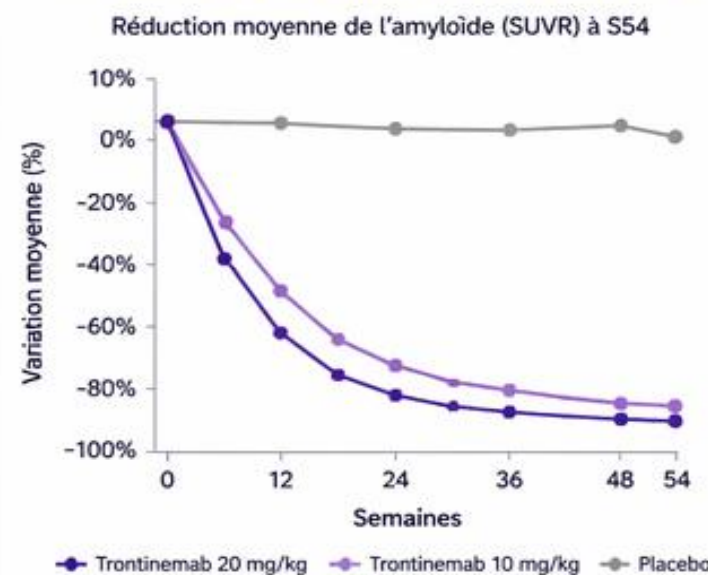
- Objectif**
Évaluer l'efficacité et la sécurité du trontinemab chez des patients à un stade précoce de la MA
- Population**
Stade précoce : MCI dû à la MA ou MA légère
Amyloïde positif (PET ou LCR)
- Traitement**
Trontinemab IV toutes les 4 semaines vs placebo, en complément du traitement standard

Critère principal
Changement du CDR-SB à 18 mois

Critères secondaires
ADAS-Cog13, ADCS-ADL, biomarqueurs (amyloïde PET, tau, neurofilaments), sécurité

4. DONNÉES PRÉLIMINAIRES ENCOURAGEANTES (PHASE 1/2)

Réduction rapide et marquée de l'amyloïde



Bon profil de sécurité et tolérance

- ✓ Faible incidence d'ARIA (ARIA-E : ~6% ; ARIA-H : ~15% tous de grade 1-2)
- ✓ Aucun ARIA de grade 3
- ✓ Peu d'interruptions de traitement
- ✓ Tolérance similaire au placebo

✓ Données suggérant un profil bénéfique/risque favorable

ARIA-E : œdème vasogénique associé à l'amyloïde ; ARIA-H : microhémorragies/hémorragies associées à l'amyloïde ; BHE : barrière hémato-encéphalique ; MA : maladie d'Alzheimer.

5. POURQUOI TRONTINEMAB POURRAIT CHANGER LA DONNE

- Pénétration cérébrale optimisée** grâce à Brain Shuttle® → plus d'anticorps au bon endroit
- Ciblage préférentiel des agrégats solubles toxiques d'A β**
- Potentiel d'efficacité accru** à doses plus faibles
- Profil de sécurité et tolérance favorable**

★ Une approche innovante pour ralentir la progression de la maladie à un stade précoce

6. RECRUTEMENT EN COURS EN FRANCE !

Participez à l'étude TRONTIER



- Plusieurs centres investigateurs impliqués à travers la France
- Recherche de patients éligibles au stade précoce de la MA (amyloïde positif)
- Contribuez à faire avancer la recherche et à développer une nouvelle option thérapeutique prometteuse

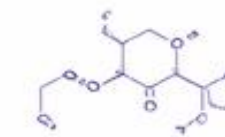


Trontinemab, un anticorps nouvelle génération utilisant la technologie Brain Shuttle®, pour une meilleure délivrance cérébrale et un potentiel d'efficacité renforcé dans la maladie d'Alzheimer.

Valiltramiprosate (ALZ-801) – Alzheon

Une approche orale agissant sur la protéotoxicité dans la maladie d'Alzheimer

Focus sur les sujets APOE4 et données présélectionnées chez les patients avec MCI Alzheimer



Valiltramiprosate (ALZ-801)
Composé small molecule oral

1. UN CANDIDAT INNOVANT

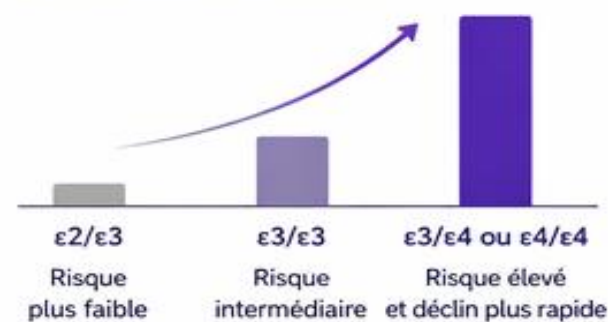
Valiltramiprosate est un modulateur de conformation des protéines (PCFM)

- Cible la protéotoxicité en rétablissant le repliement normal des protéines
- Agit en amont du processus neurodégénératif
- Administration orale – bonne tolérance démontrée

2. POURQUOI UN FOCUS SUR APOE4 ?

Le génotype APOE4 est le principal facteur génétique de risque de MA, associé à une protéotoxicité accrue et à une progression plus rapide.

Risque et sévérité de la MA selon le génotype APOE



Raison du focus dans les essais

- ✓ Groupe à plus haut risque et plus grande progression
- ✓ Plus susceptible de bénéficier d'une thérapie ciblant la protéotoxicité
- ✓ Approche de médecine de précision pour maximiser le signal clinique

3. PROGRAMME CLINIQUE



Étude de Phase 2b/3
APOLLOE4
POURSUITE

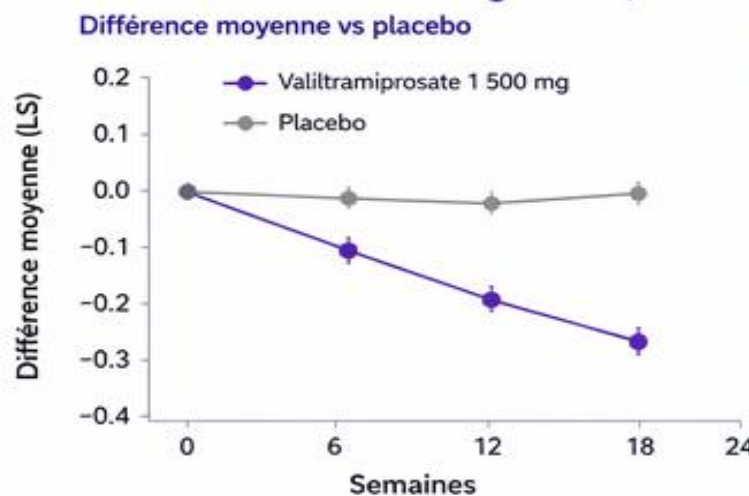
- Population**
 - Patients MCI dû à la MA ou MA légère porteurs d'au moins un allèle APOE4
- Objectif primaire**
 - CDR-SB à 18 mois
- Durée du traitement**
 - 18 mois (extension en ouvert prévue)

Plus de **90 centres** impliqués en Europe et Amérique du Nord

DONT PLUSIEURS CENTRES EN FRANCE

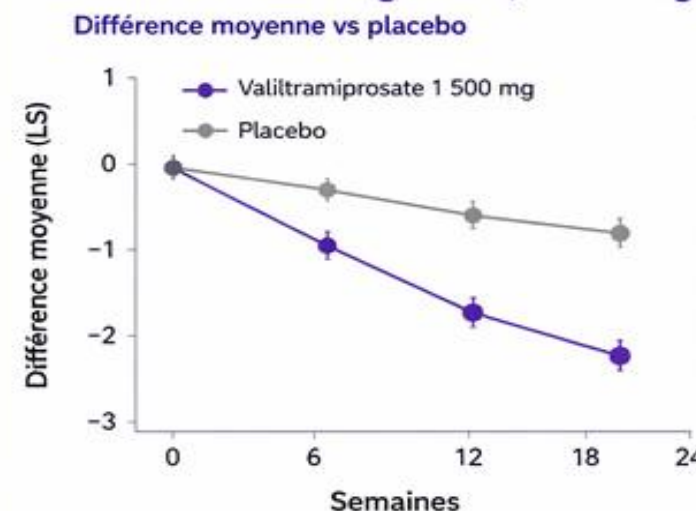
4. DONNÉES PRÉSPÉCIFIÉES CHEZ LES PATIENTS AVEC MCI ALZHEIMER (APOE4+) – ANALYSE INTERIMAIRE DE L'ÉTUDE DE PHASE 2 (24 SEMAINES)

A. Efficacité sur la fonction globale (CDR-SB)



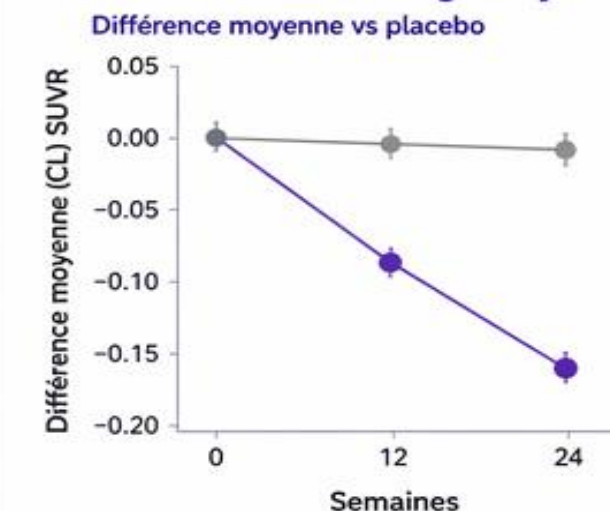
-0,29 points à 24 semaines
 $p = 0,0010$ (nominal)
↓
Ralentissement clinique clair

B. Efficacité sur la cognition (ADAS-Cog13)



-2,51 points à 24 semaines
 $p = 0,0009$ (nominal)
↓
Amélioration statistiquement significative

C. Réduction de la charge amyloïde (PET)



-0,15 SUVr à 24 semaines
 $p < 0,0001$ (nominal)
↓
Réduction significative de l'amyloïde



Chez les patients avec MCI Alzheimer porteurs d'APOE4, valiltramiprosate a démontré à 24 semaines :

- ✓ Un ralentissement clinique significatif (CDR-SB -0,29 point)
- ✓ Une amélioration cognitive significative (ADAS-Cog13 -2,51 points)
- ✓ Une réduction marquée de la charge amyloïde (PET -0,15 SUVr)



Ces données présélectionnées soutiennent le développement de valiltramiprosate comme traitement potentiel pour les patients à haut risque APOE4+.

Blarcamesine (ABClear 3) : un signal de médecine de précision dans la maladie d'Alzheimer



Synthèse des posters ADI 2026 – ATTENTION-AD Open-Label Extension (jusqu'à 192 semaines)

1. POPULATION ABCLEAR 3

- ✓ Profil génétique : WT SIGMAR1 + COL24A1
- ✓ ≈ 50 % des patients Alzheimer
- ✓ Test génétique simple, rapide et peu coûteux
- ✓ Permet d'identifier les "super-répondeurs" à Blarcamesine



1^{re} démonstration concrète d'une approche de médecine de précision en Alzheimer

2. EFFICACITÉ RENFORCÉE EN ABCLEAR 3

Bénéfices cliniques, fonctionnels et biomarqueurs supérieurs au global (ITT)



Cognition
(ADAS-Cog13)

Effets au-delà des MCID



Fonction
(ADCS-ADL)

Effets au-delà des MCID



Qualité de vie
(QoL-AD)

Effets au-delà des MCID



Biomarqueurs
(plasma)

Améliorations significatives

Corrélation imagerie ↔ cognition renforcée
R² ADAS-Cog13 : 0.23 (ITT) → **0.41 (ABClear 3)**

3. EFFETS NEUROBIOLOGIQUES

Réduction significative de l'atrophie cérébrale (à 144 sem.)



Volume cérébral global

+0.96 %

p = 0.0019



Substance grise

+1.77 %

p = 0.0013



Ventricules

↓ expansion

p = 0.0101

Préservation de régions clés :

- ✓ Cortex préfrontal médian
- ✓ Hippocampe / parahippocampe
- ✓ Cortex temporal et cingulaire

4. BÉNÉFICES DURABLES



- ✓ Jusqu'à 192 semaines (≈ 4 ans) de traitement continu
- ✓ Maintien des bénéfices sur la cognition et la fonction
- ✓ Effet maladie-modificateur suggéré

5. TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ



- ✓ Pas d'ARIA
- ✓ Pas de crises convulsives
- ✓ Pas de toxicité grave ou irréversible
- ✓ Pas de décès liés au traitement
- ✓ Effets transitoires (vertiges, somnolence, confusion) diminuant dans le temps
- ✓ Profil de sécurité très favorable, encore meilleur en ABCLEAR 3 (↓ effets indésirables et ↓ arrêts de traitement)

6. RÉSULTATS CLÉS À LONG TERME (jusqu'à 192 sem.)



COGNITION
(ADAS-Cog13)

Δ +12.78 points

vs contrôle ADNI à 144 sem.
différence cliniquement significative



FONCTION
(ADCS-ADL)

ITT : **Δ +4.30 points**
(p = 0.0206)

ABClear 2 (~71.7 % de la population) :
Δ +9.50 points
(p < 0.0001)



MESSAGE CLÉ

Blarcamesine confirme un bénéfice durable et un profil de sécurité favorable sur 4 ans.

En ABCLEAR 3, les bénéfices cliniques, fonctionnels et biologiques sont amplifiés, ouvrant la voie à une approche de médecine de précision pour traiter les patients Alzheimer répondeurs.



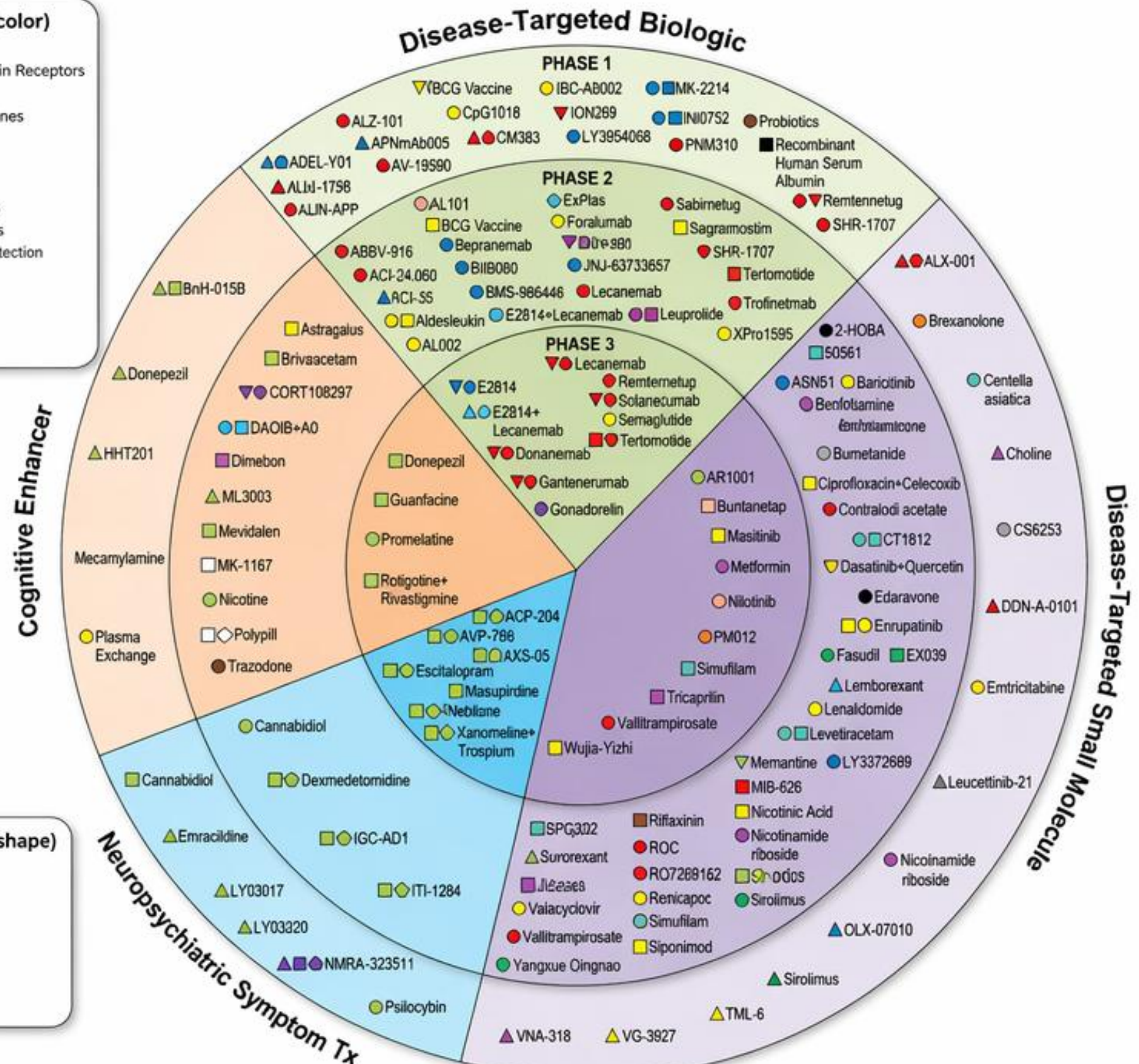
Pipeline thérapeutique Alzheimer 2025 : une dynamique d'innovation sans précédent

Diversification des cibles et accélération du développement clinique

2025 Alzheimer's Drug Development Pipeline

- Mechanism of Action (color)**
- Amyloid
 - ApoE, Lipids and Lipoprotein Receptors
 - Epigenetic Regulators
 - Growth Factors and Hormones
 - Inflammation/Immunity
 - Metabolism/Bioenergetics
 - Neurogenesis
 - Neurotransmitter Receptors
 - Oroteitosis/Proteinopathies
 - Synaptic Plasticity/Neuroprotection
 - Tau
 - Undisclosed
 - Vasculature
 - Other

- Subject Characteristics (shape)**
- Healthy Volunteers
 - Preclinical
 - Prodromal / Prodromal-Mild
 - Mild-Moderate Dementia
 - Severe Dementia



Points clés

Anti-amyloïde reste dominant

Tau & neuroprotection en forte progression

Multimodal, métabolique, inflammation en expansion

Du symptomatique vers des approches modificatrices de la maladie

Tendances majeures

+100 molécules en développement

Déplacement vers des stades précoces et précliniques

Essais plus personnalisés (biomarqueurs, génétique)

Émergence des approches combinées

Impact de l'arrêt des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (ChEI) dans la maladie d'Alzheimer

Étude en vie réelle en France – Quasi-expérimentale (target trial emulation)



The Lancet Regional Health – Europe
2026;62: 101607
Publié en ligne le
12 février 2026

1. CONTEXTE



En août 2018, la France dérembourse les ChEI (donépézil, rivastigmine, galantamine).



Certains patients arrêtent le traitement, d'autres le poursuivent selon l'avis de leur médecin.



Objectif : évaluer l'impact de l'arrêt des ChEI sur le déclin cognitif (MMSE) et la mortalité.

2. MÉTHODOLOGIE



Bases de données :
BNA (Banque Nationale Alzheimer)
+ Méotis



Patients traités par ChEI entre
01/08/2017 et 01/08/2018



Emulation d'essai pragmatique
(intention de traiter)

Comparaison de deux groupes

Arrêt du
traitement



Poursuite du
traitement



Suivi :
Jusqu'à 4 ans pour la cognition (MMSE)
Jusqu'à 5 ans pour la mortalité

3. POPULATION (au départ)



N = 6 440 patients

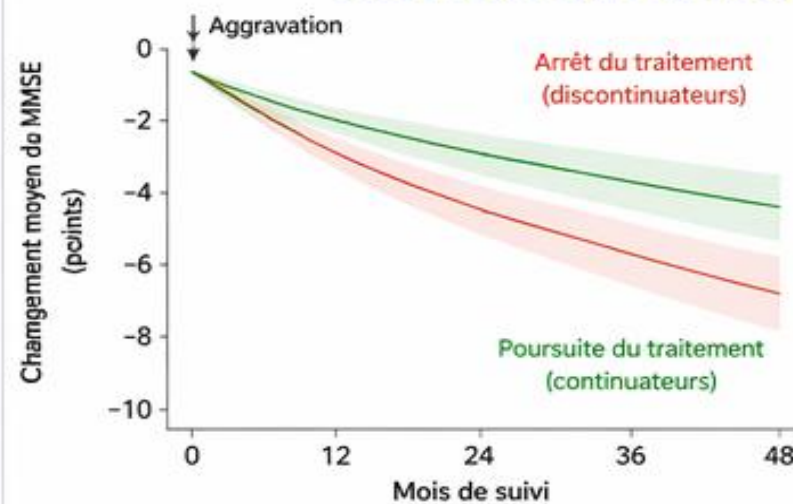
Âge moyen : 78,6 ans
Femmes : 66 %
MMSE moyen : 20,2
(maladie légère à modérée)



Suivi dans les conditions réelles
de pratique clinique en France

4. RÉSULTATS CLÉS

DÉCLIN COGNITIF (MMSE)

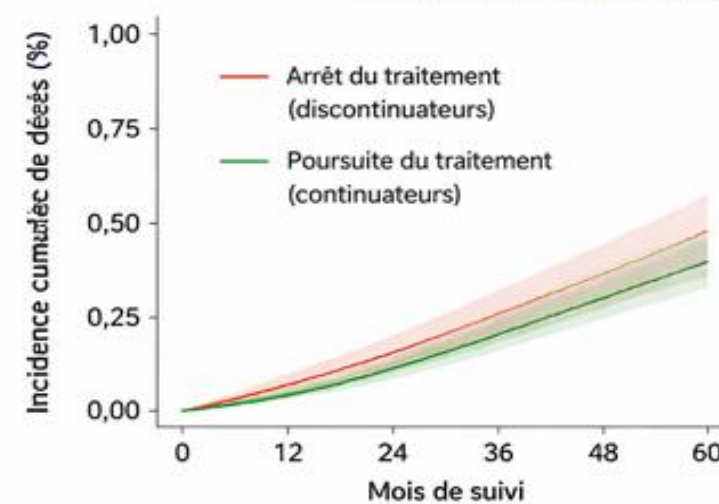


Différence moyenne de déclin MMSE
(arrêt vs poursuite)

À 1 an (12 mois)
+0,97 point
(IC 95 % 0,68 – 1,27)
 $p < 0,001$

À 4 ans (48 mois)
+1,81 point
(IC 95 % 0,91 – 2,71)
 $p < 0,001$

MORTALITÉ (sur 5 ans)



Risque relatif de décès
(arrêt vs poursuite)

1,10
(IC 95 % 0,95 – 1,29)
 $p = 0,18$

Aucune différence
significative

→ Retard de progression estimé : de 6 à 11 mois à 4 ans si traitement poursuivi

5. INTERPRÉTATION ET IMPLICATIONS

- ✓ L'arrêt des ChEI entraîne un déclin cognitif plus rapide et cliniquement significatif.
- ✓ Effet observé dès les premiers mois et durable sur 4 ans.
- ✓ Aucun impact sur la mortalité à 5 ans.
- ✓ Résultats cohérents avec les essais cliniques (DOMINO, etc.) et études antérieures.



Ces données remettent en question le déremboursement en France (2018) et confirment l'intérêt clinique des ChEI dans la MA légère à modérée.



MESSAGE CLÉ

L'arrêt des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase accélère le déclin cognitif sans bénéfice sur la survie.

Maintenir le traitement par ChEI reste cliniquement pertinent :



Sûr et bien toléré



Bénéfice modeste mais réel et durable



Accessible et utile en complément des thérapies innovantes



Conclusion & Perspectives : vers une nouvelle ère thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer

Des innovations thérapeutiques majeures, mais un accès encore insuffisant pour les patients en France

DES AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES MAJEURES

De nouvelles approches qui changent le paysage thérapeutique et ouvrent la voie à des traitements plus précoces, ciblés et efficaces



**Anti-amyloïdes
de nouvelle génération**

Lecanemab, Donanemab

- Ralentissement du déclin cognitif au stade précoce



**Nouvelles approches
innovantes**

Trontinemab
(Brain Shuttle)

- Meilleure pénétration cérébrale et recrutement actif en France (TRONTIER)



**Médecine de précision
et ciblage génétique**

Valiltramiprosate
(ALZ-801)

- Données positives préspécifiées chez les patients APOE4 avec MCI Alzheimer



**Vers des stratégies
combinées**

- Combinaison d'anti-amyloïdes et d'autres voies pathologiques (tau, inflammation, protéotoxicité)
- Potentiel d'efficacité accru



Des données cliniques encourageantes et un potentiel de transformation du pronostic de la maladie d'Alzheimer

UN ACCÈS ENCORE TRÈS LIMITÉ EN FRANCE



Des refus répétés de la HAS



Absence de remboursement = accès impossible en pratique courante



Un décalage majeur avec d'autres pays

- Autorisation EMA mais non disponibilité en France alors que l'accès est déjà possible dans de nombreux pays (Allemagne, Royaume-Uni, États-Unis, Japon, etc.)



Un impact humain et sociétal important

- Patients privés d'innovations validées
- Incompréhension et perte de confiance
- Aggravation des inégalités territoriales et sociales



Un besoin urgent de réévaluation pour aligner la France sur les données scientifiques et les pratiques internationales

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER



Pr Audrey GABELLE, MD, PhD

