

RECHERCHES ACTUELLES SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER : ETATS DES LIEUX ET ESPOIRS

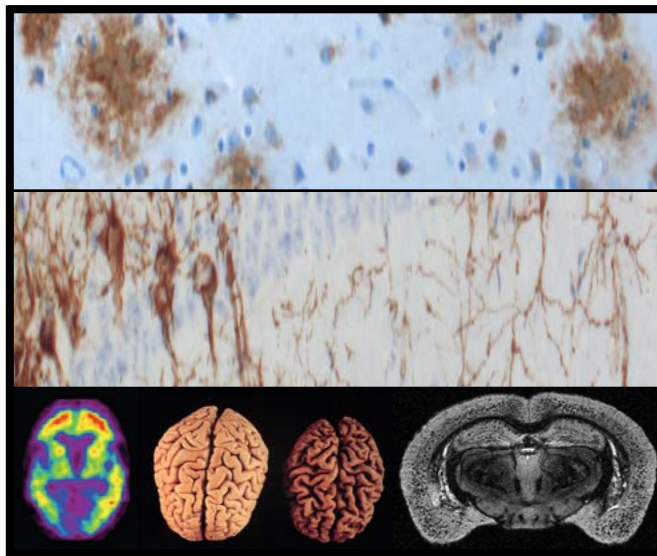
Que comprend-on de cette maladie ?

Quelles sont les pistes diagnostiques et thérapeutiques ?

cea



Marc Dhenain



Maladie d'Alzheimer : Modélisation – Biomarqueurs – Imageries Précliniques

MIRCent, CEA-CNRS URA 2210, Orsay, France

Maladie d'Alzheimer : Historique

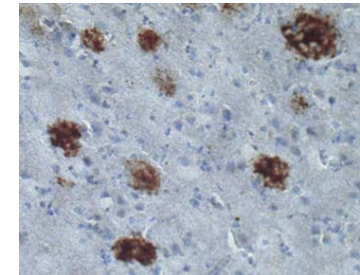


Alzheimer

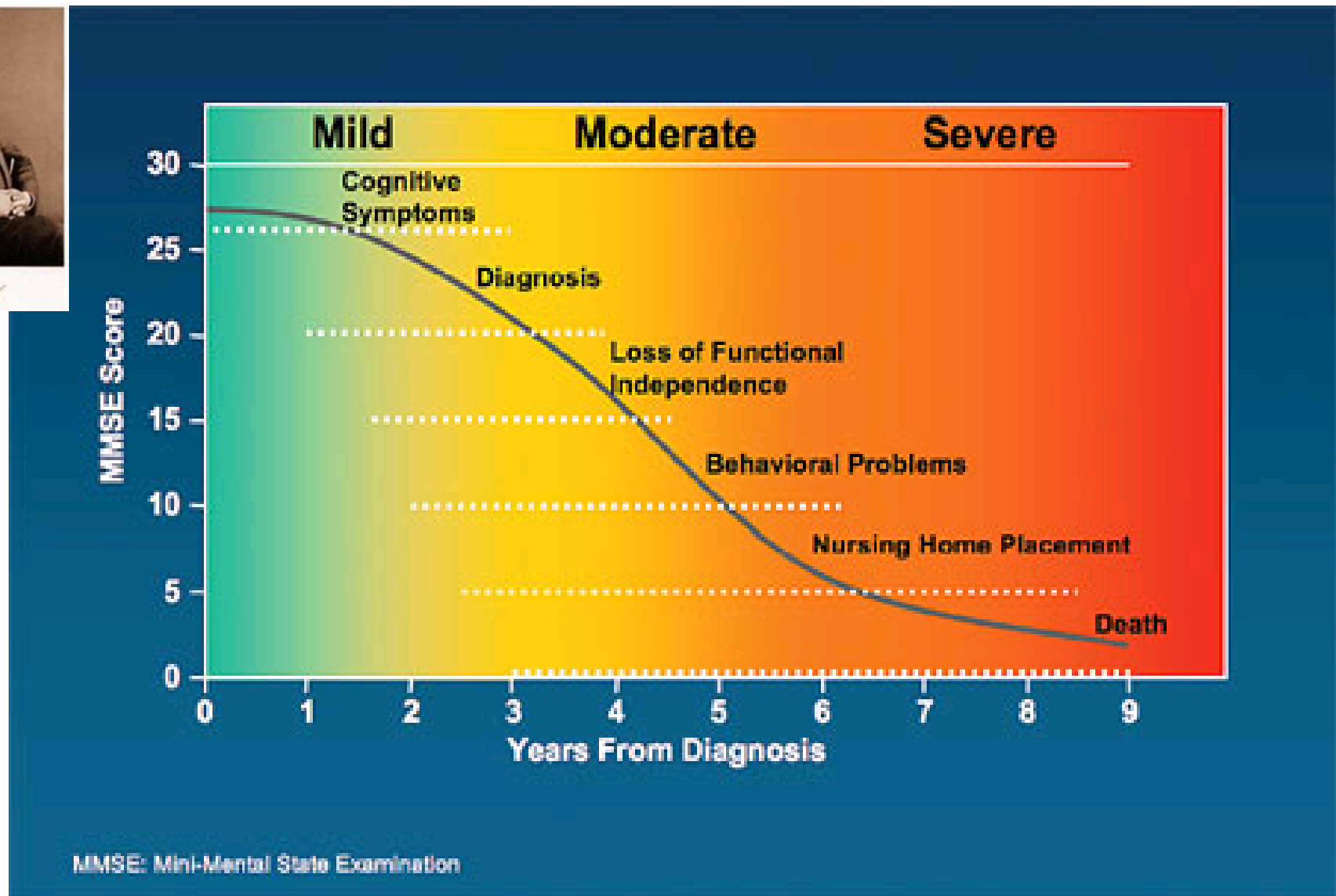


Auguste Deter

- Admission en Novembre 1901 à 51 ans (Franckfort)
 - ❖ Délire de persécution
 - ❖ Impossibilité de s'autogérer
- **Troubles de mémoire et démence**
 - ❖ Pertes de mémoire
 - ❖ Désorientation
 - ❖ Troubles de la lecture et de l'écriture
 - ❖ Evolution progressive des symptômes
 - ❖ Hallucinations
 - ❖ Perte progressive des fonctions cognitives supérieures
- Mort en 8 avril 1906 à 55 ans (suite de septicémie/ulcères de décubitus)
- 850 000 cas en France



Une évolution lente et insidieuse



Comment découvrir le traitement ?



cea



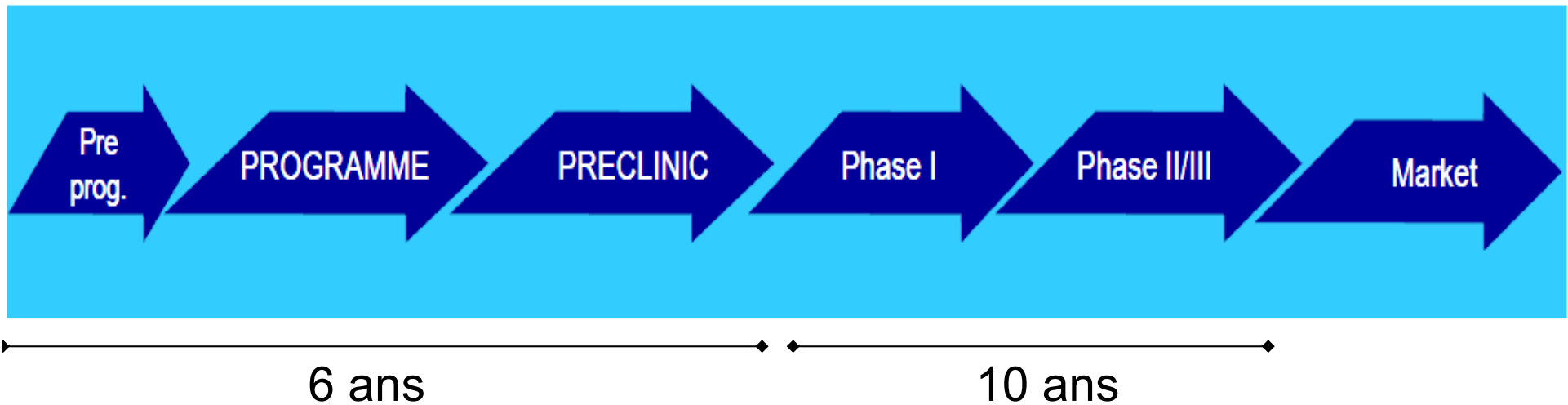
mirCen
Molecular Imaging Research Center

- Mieux comprendre la maladie
- Identifier des cibles thérapeutiques
- Découvrir des traitements qui modifient ces cibles
- Vérifier l'efficacité de ces traitements
- Valider ces traitements chez l'homme

Développement d'un médicament

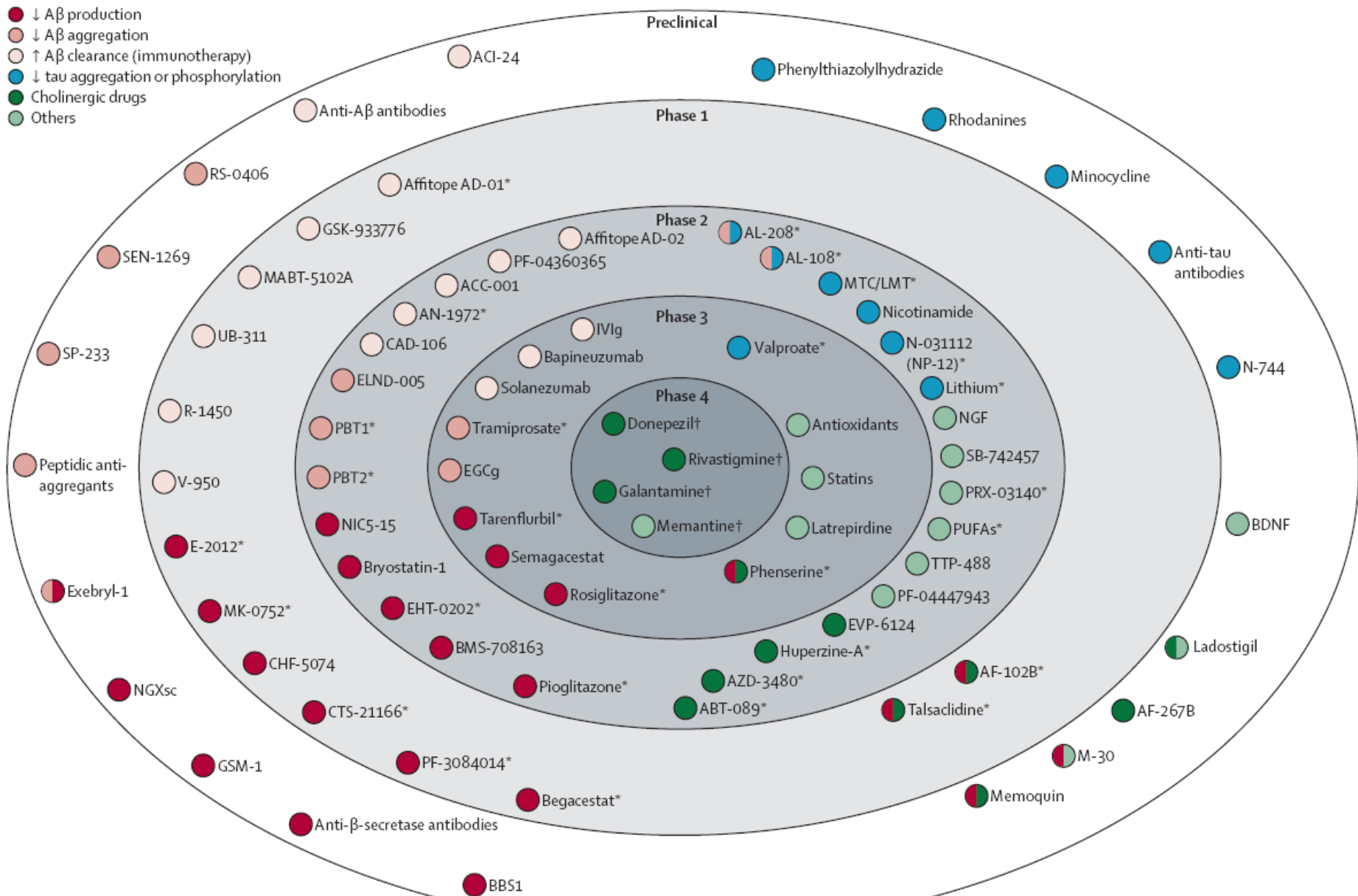
Après

- Plus de 16 ans
- Plus de 1 000 000 000€
- Plus de 3000 patients



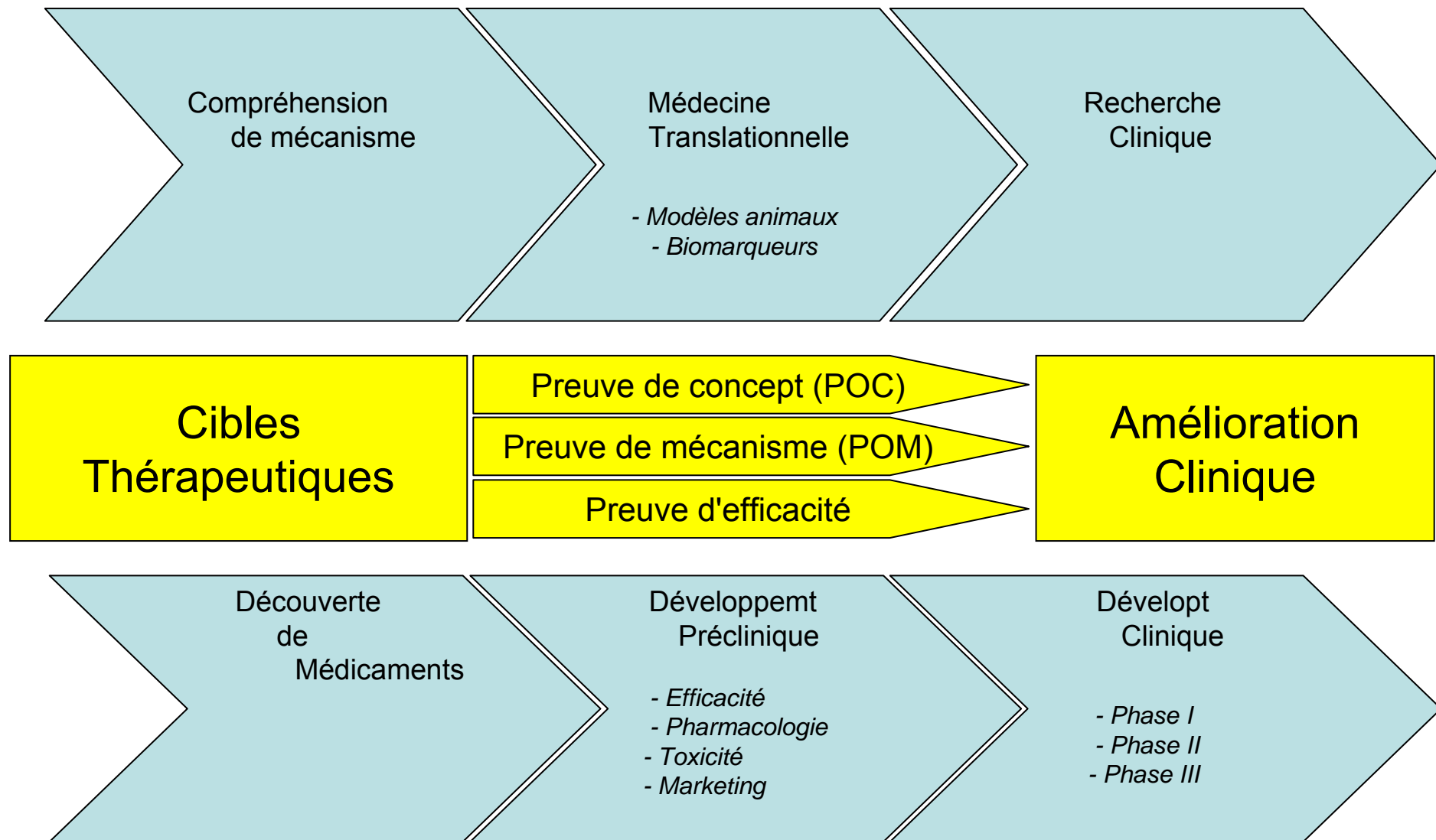
Thérapies anti-Alzheimer

- ↓ Aβ production
- ↓ Aβ aggregation
- ↑ Aβ clearance (immunotherapy)
- ↓ tau aggregation or phosphorylation
- Cholinergic drugs
- Others

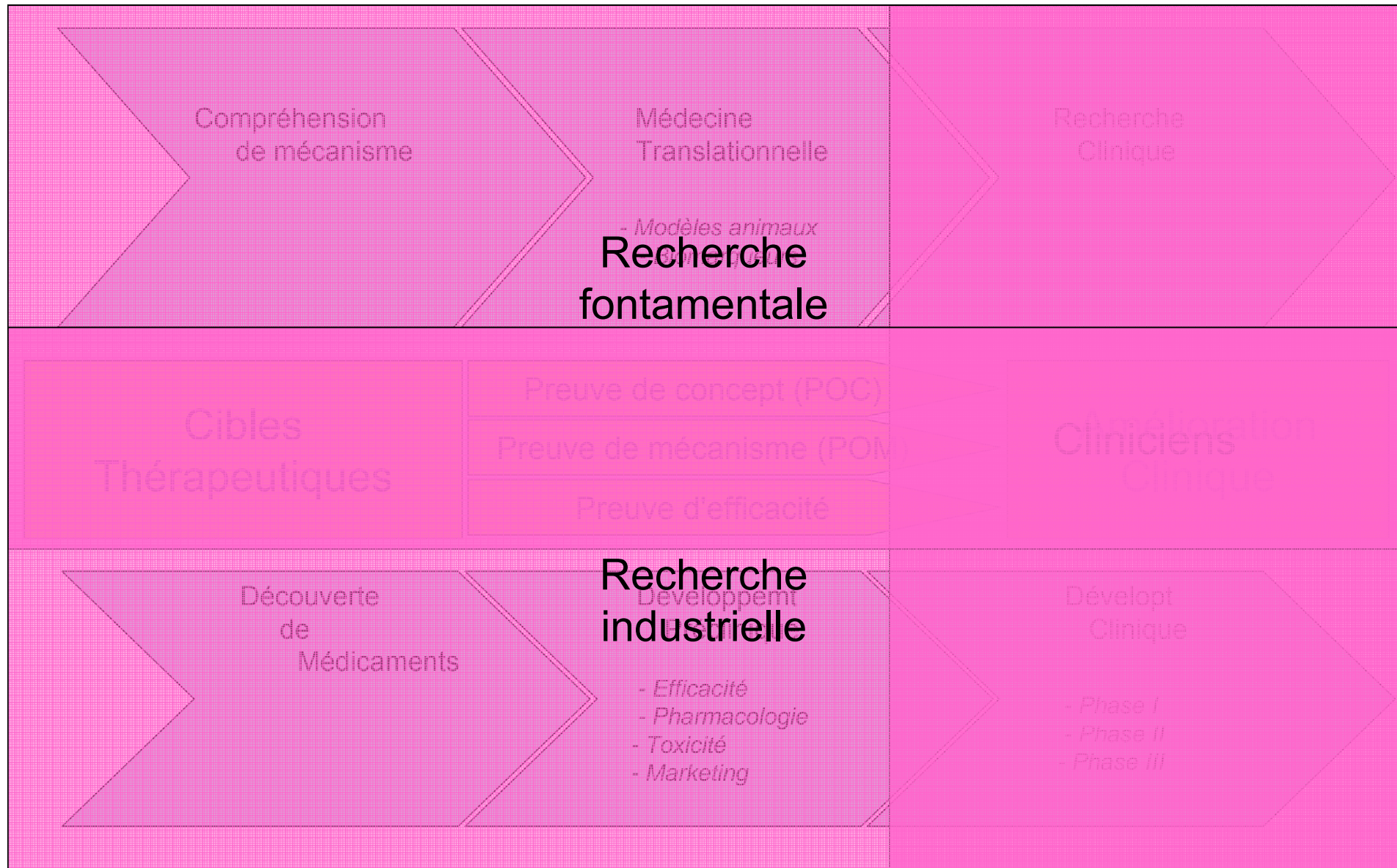


Mangialasche F. 2010. *Lancet Neurol* 9, 702-716.

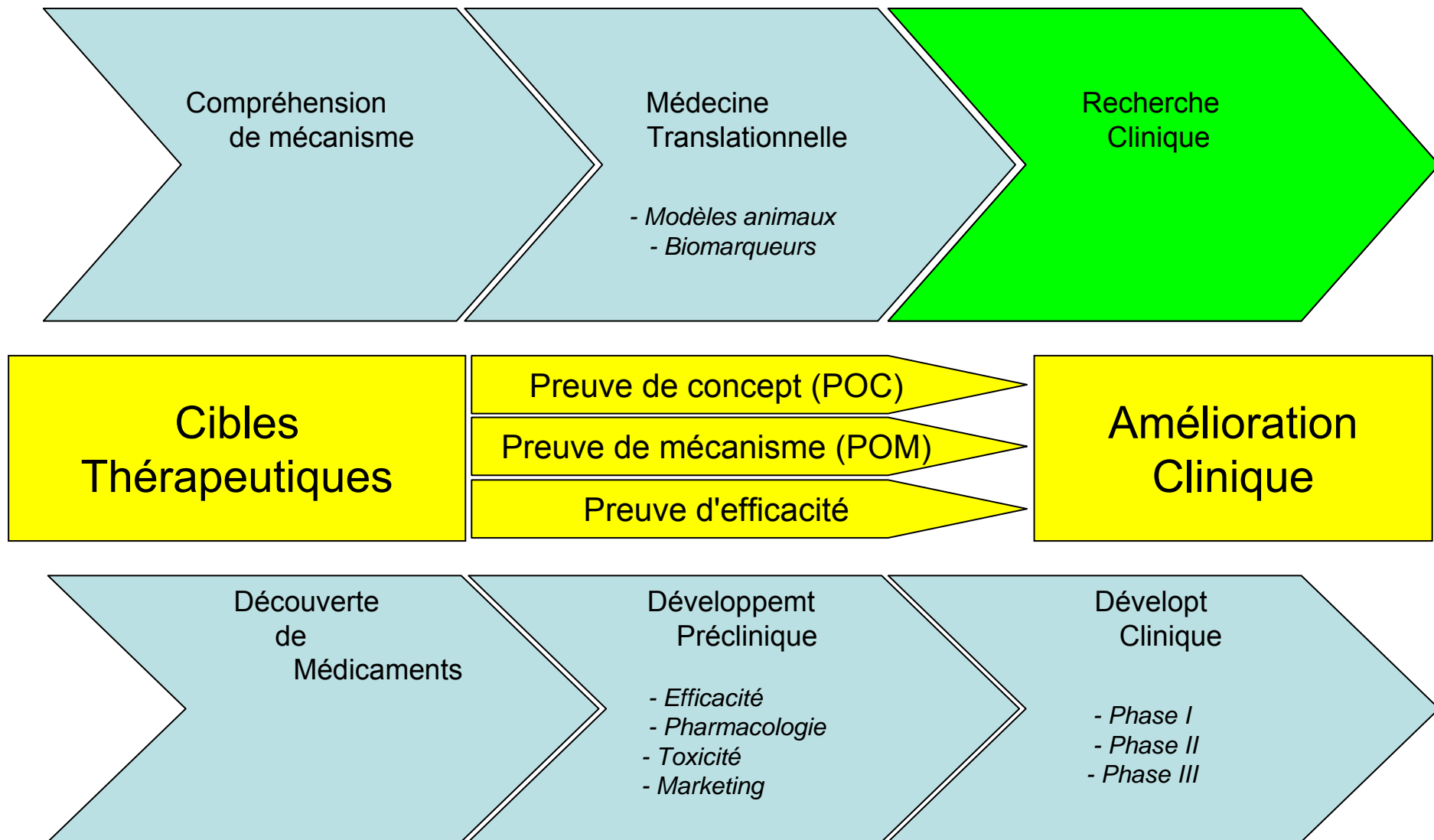
De la recherche fondamentale à la thérapie



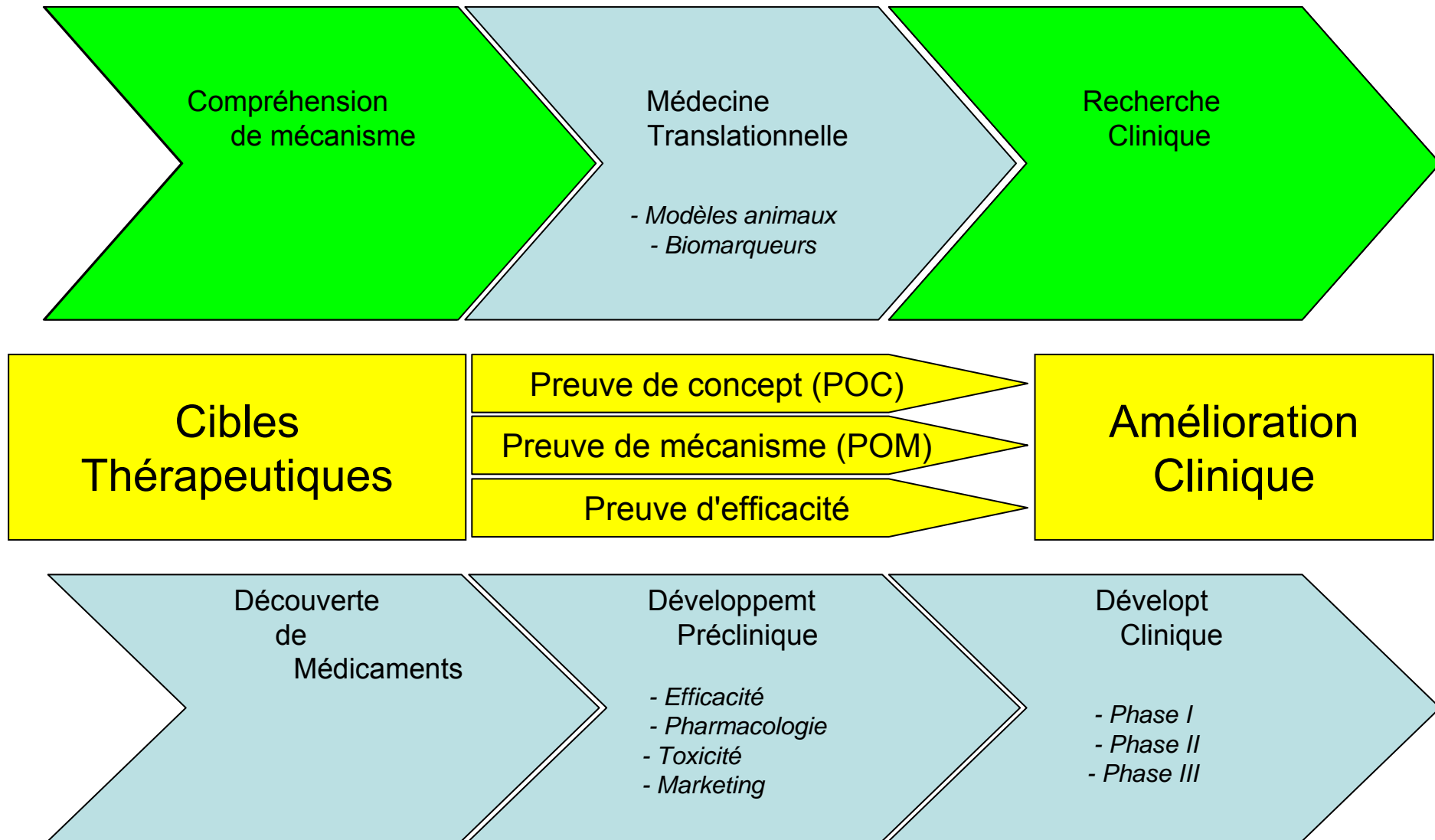
De la recherche fondamentale à la thérapie



De la recherche fondamentale à la thérapie



De la recherche fondamentale à la thérapie



Plan de la présentation

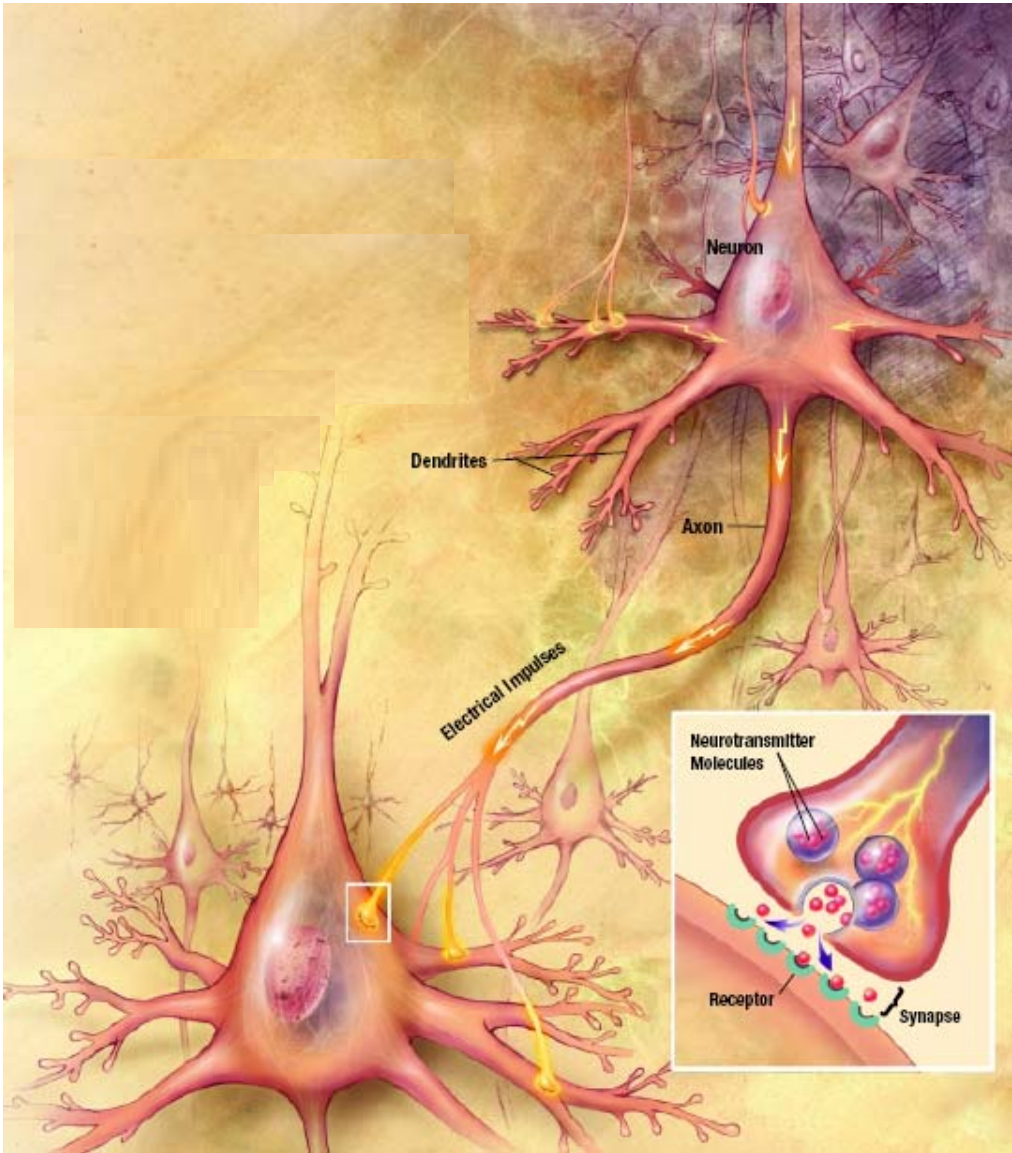
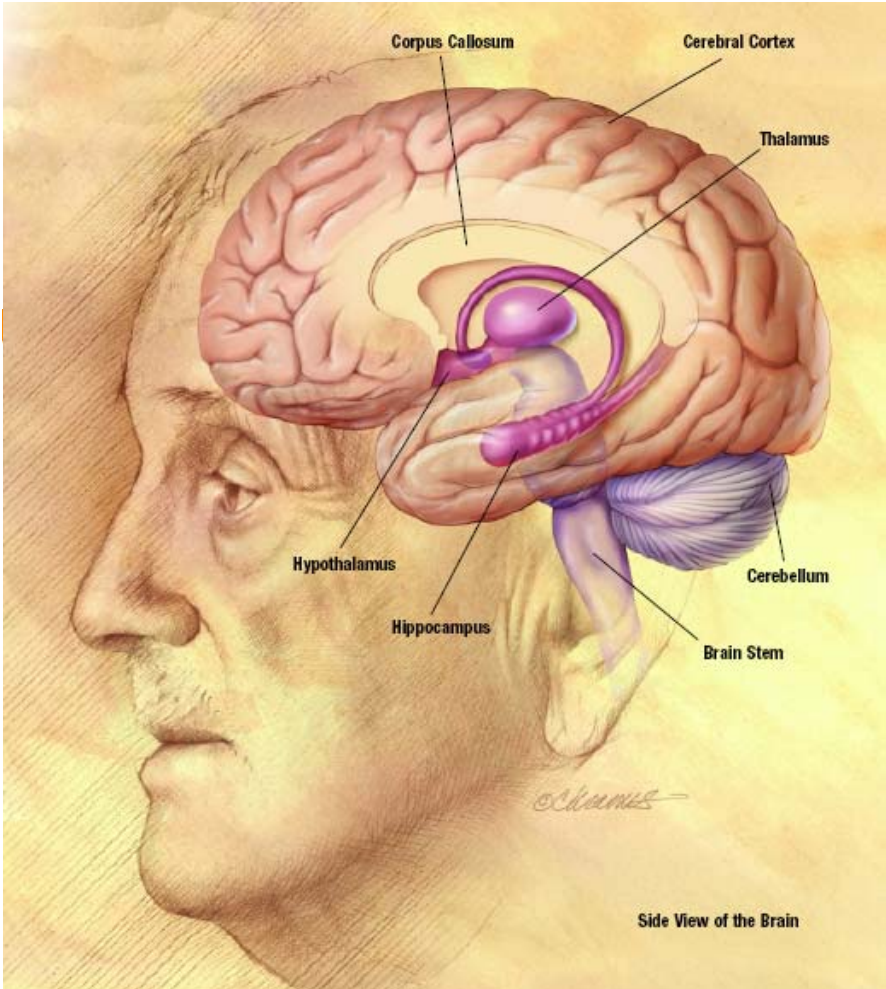


cea

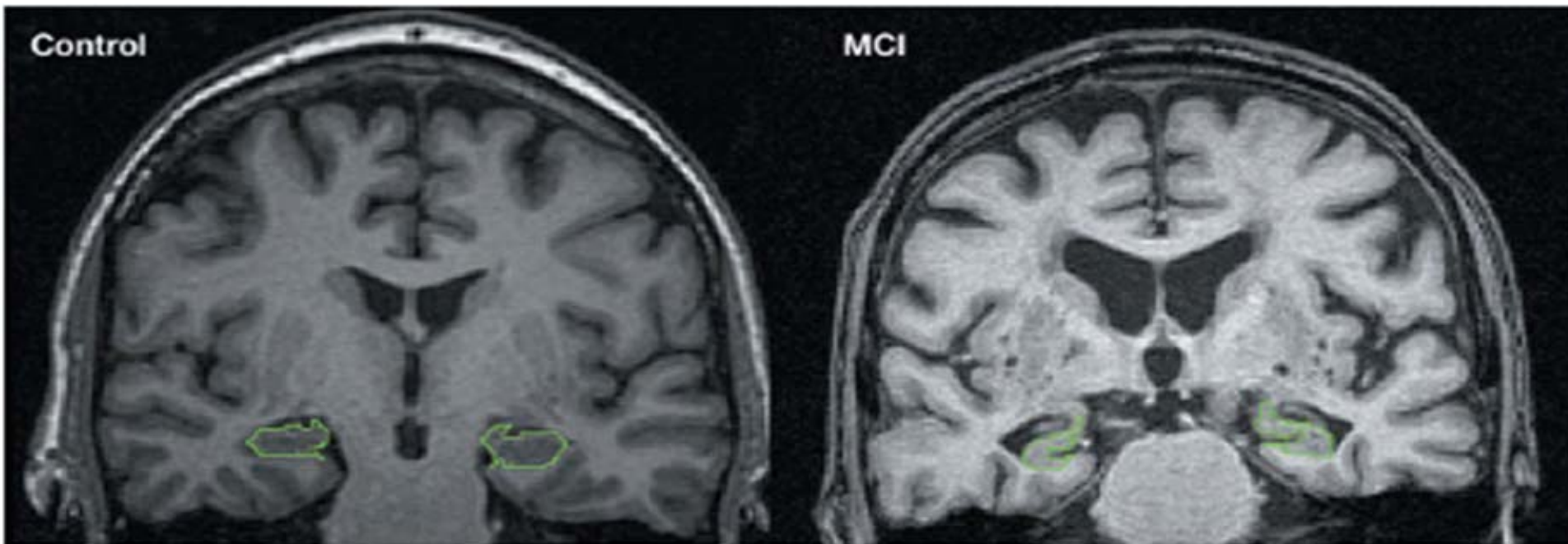


- Les lésions et atteintes cérébrales principales associées à la maladie d'Alzheimer
- Histoire naturelle... Une maladie en 3 étapes
 - ❖ Amyloïde beta
 - ❖ Tau
 - ❖ Cascade des progressions
 - ❖ Nouvelles Cibles
- Thérapies actuelles et pistes thérapeutiques
 - ❖ Thérapies actuelles
 - ❖ De la recherche fondamentale à la thérapie
 - ❖ Etat des lieux des pistes thérapeutiques actuelles
- Nouvelles pistes thérapeutiques: exemple de l'immunothérapie
- Vers une détection précoce pour une thérapie précoce

Le cerveau humain



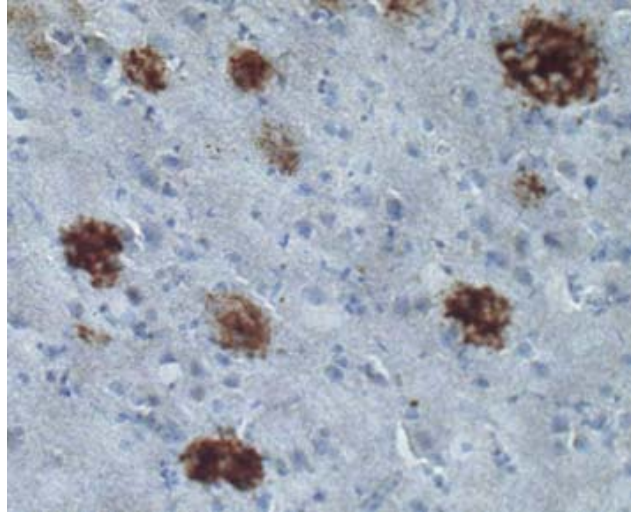
Dégénérescence cérébrale



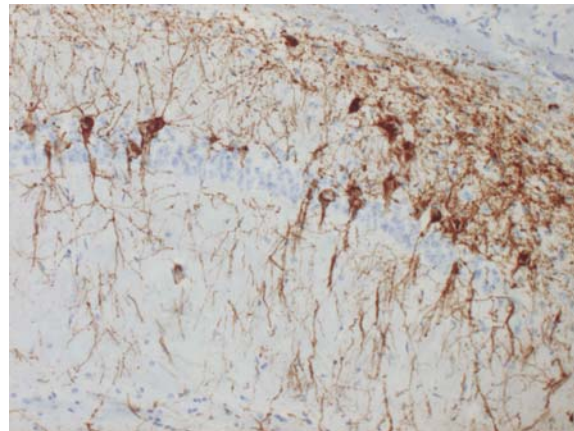
Principales lésions microscopiques



- **Plaques amyloïdes constituées de protéines amyloïdes (beta-A4)**



- **Dégénérescences neurofibrillaires (constituées de protéines Tau phosphorylées)**



Diagnostic de certitude

Détection précoces des lésions par IRM



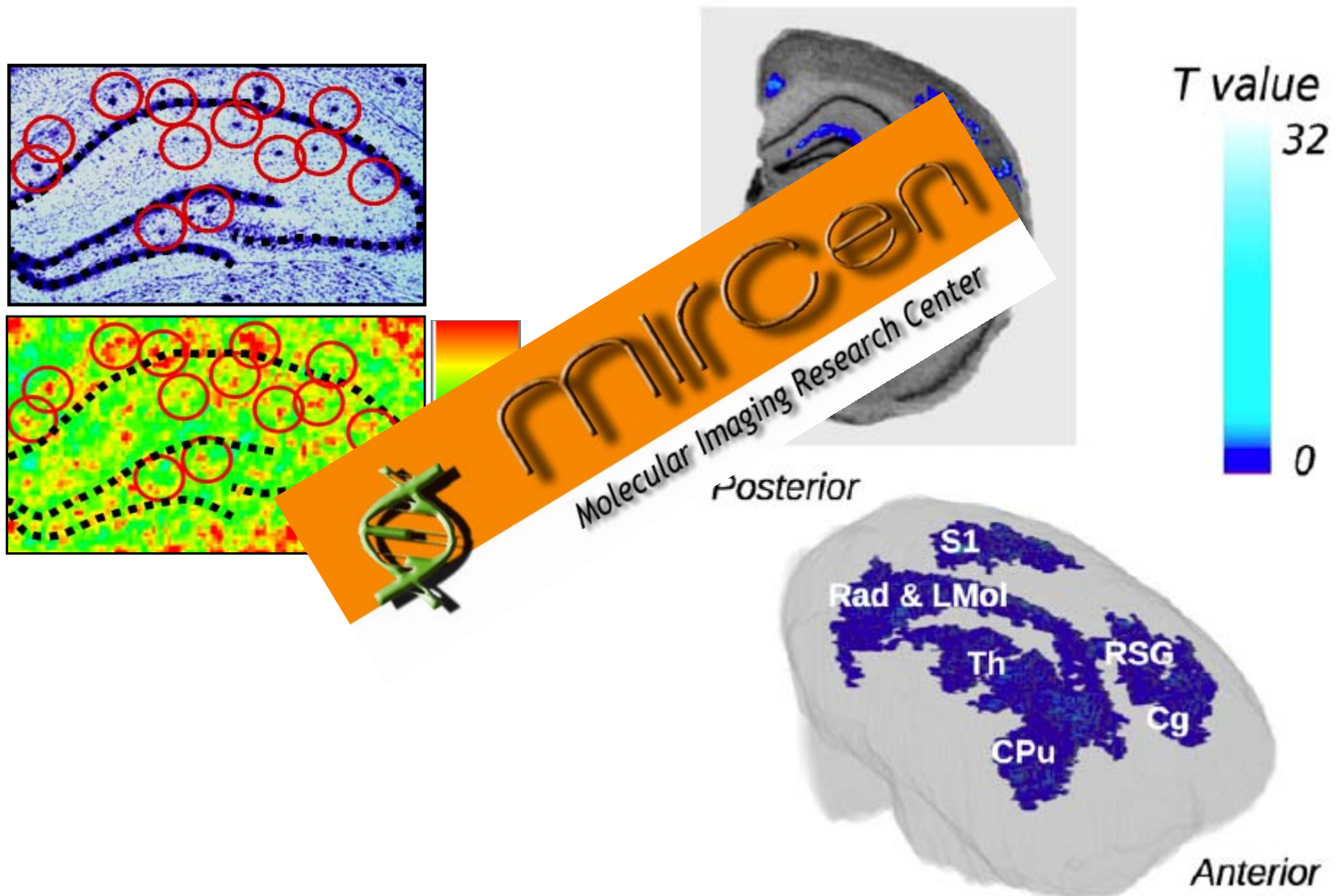
Influence des plaques amyloïdes sur le cerveau

cea

cnrs

mirCen
Molecular Imaging Research Center

- Réorganisation du fonctionnement cérébral

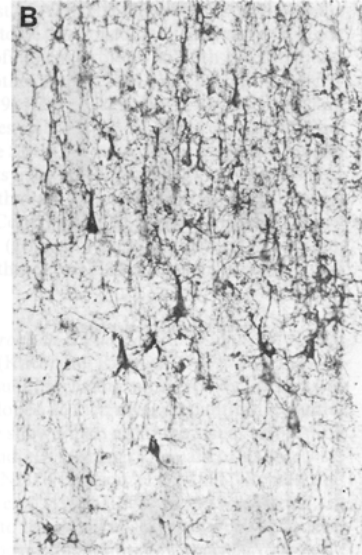


Dégénérescence cérébrale

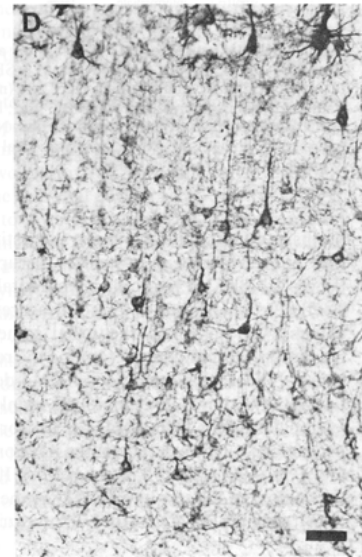


Contrôle

Alzheimer

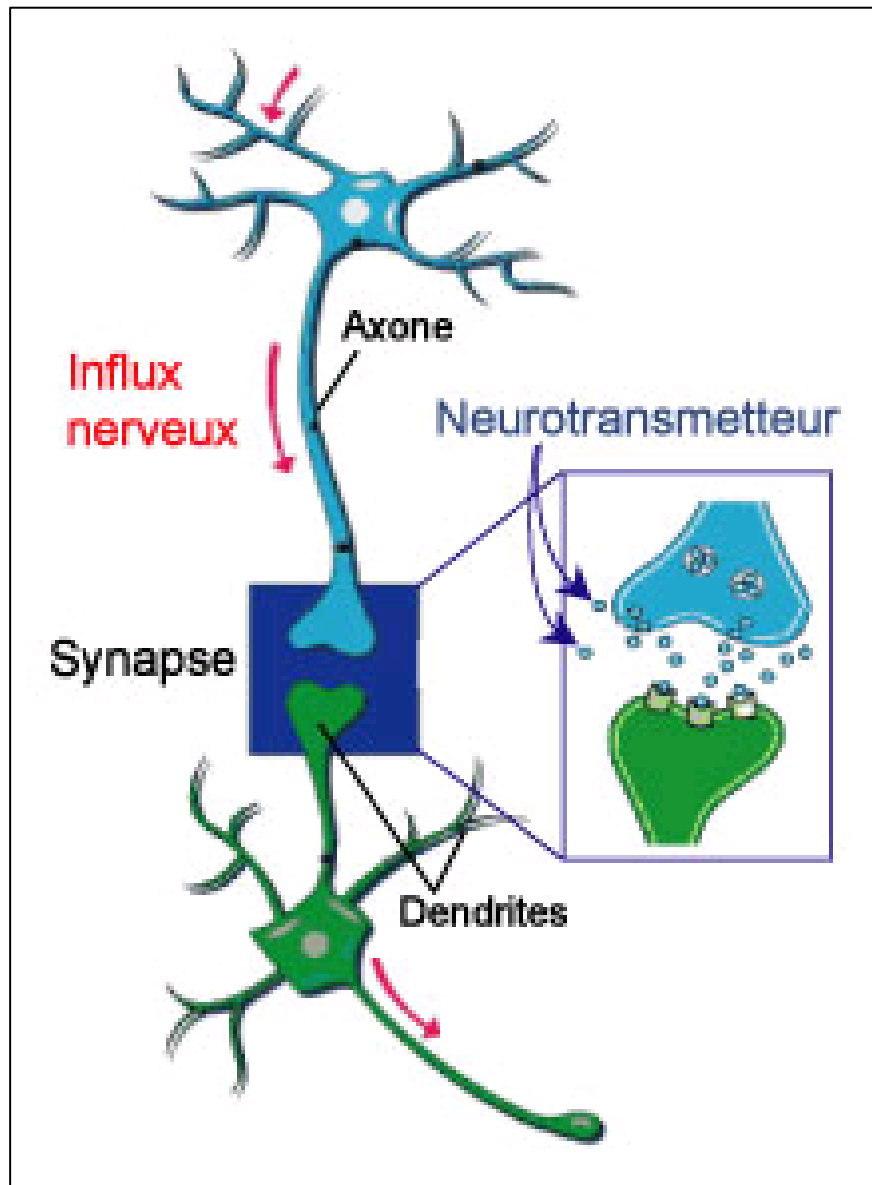


Couche corticale III



Couche corticale V

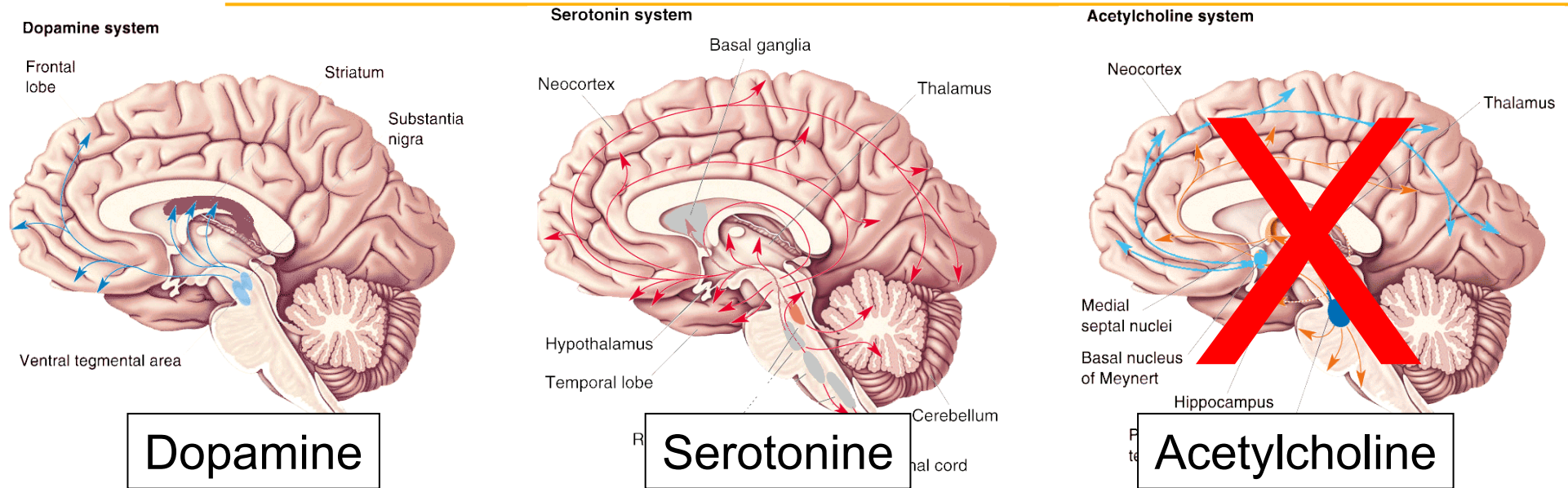
Atteinte des neurotransmetteurs



- Substances chimiques libérées dans la jonction synaptique

- Permettent à l'influx nerveux de passer d'un neurone à l'autre

Atteinte des neurotransmetteurs



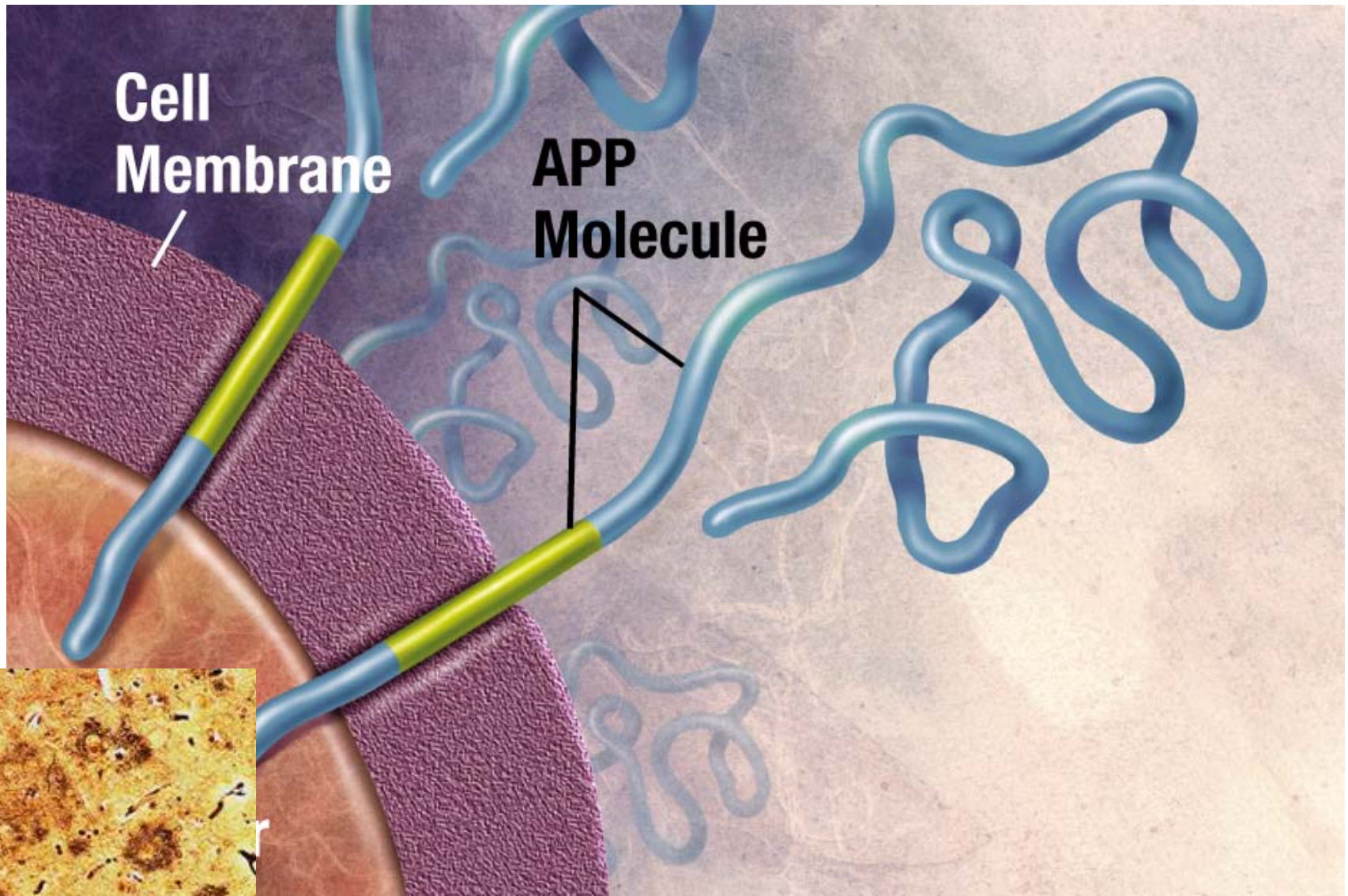
Atteinte prioritaire des neurones à acétylcholine (cholinergiques)

Plan de la présentation

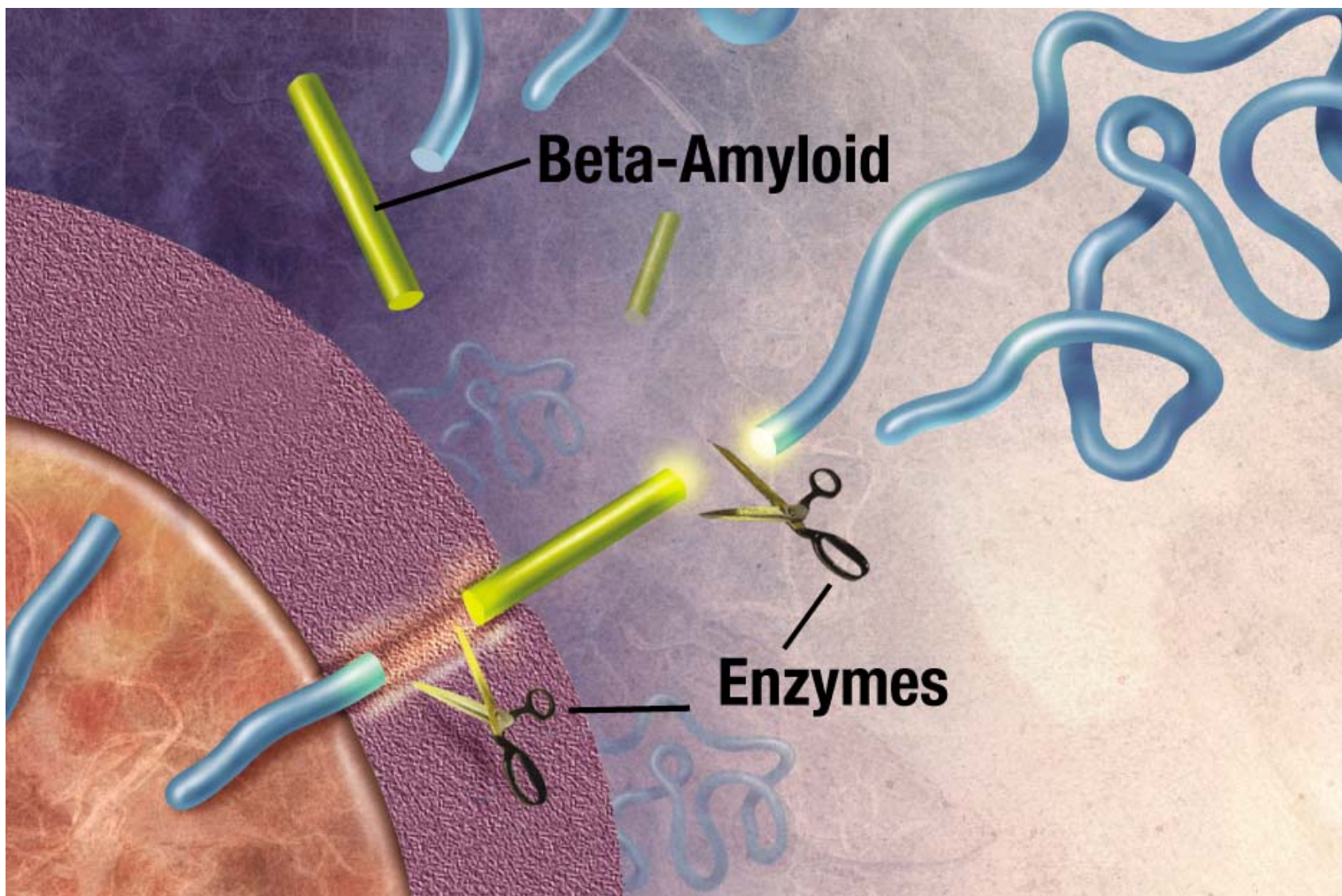
The logo for CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) consists of the letters 'cea' in a stylized, lowercase font.

- Les lésions et atteintes cérébrales principales associées à la maladie d'Alzheimer
- Histoire naturelle... Une maladie en 3 étapes
 - ❖ Amyloïde beta
 - ❖ Tau
 - ❖ Cascade des progressions
 - ❖ Nouvelles Cibles
- Thérapies actuelles et pistes thérapeutiques
 - ❖ Thérapies actuelles
 - ❖ De la recherche fondamentale à la thérapie
 - ❖ Etat des lieux des pistes thérapeutiques actuelles
- Nouvelles pistes thérapeutiques: exemple de l'immunothérapie
- Vers une détection précoce pour une thérapie précoce

Métabolisme de l'amyloïde



Métabolisme de l'amyloïde

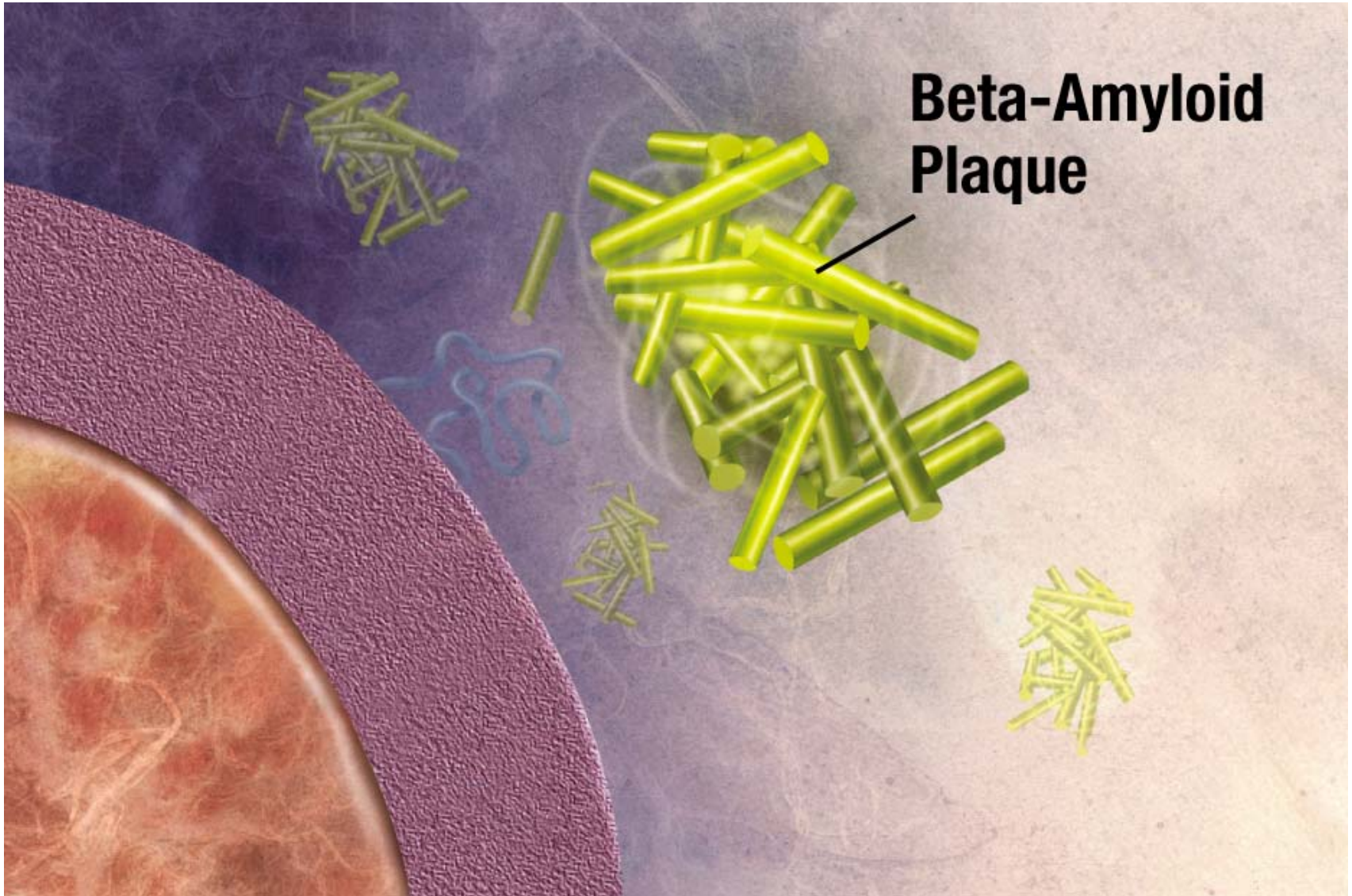


Métabolisme de l'amyloïde

cea



mirCen
Molecular Imaging Research Center



Raisons de l'accumulation de l'amyloïde

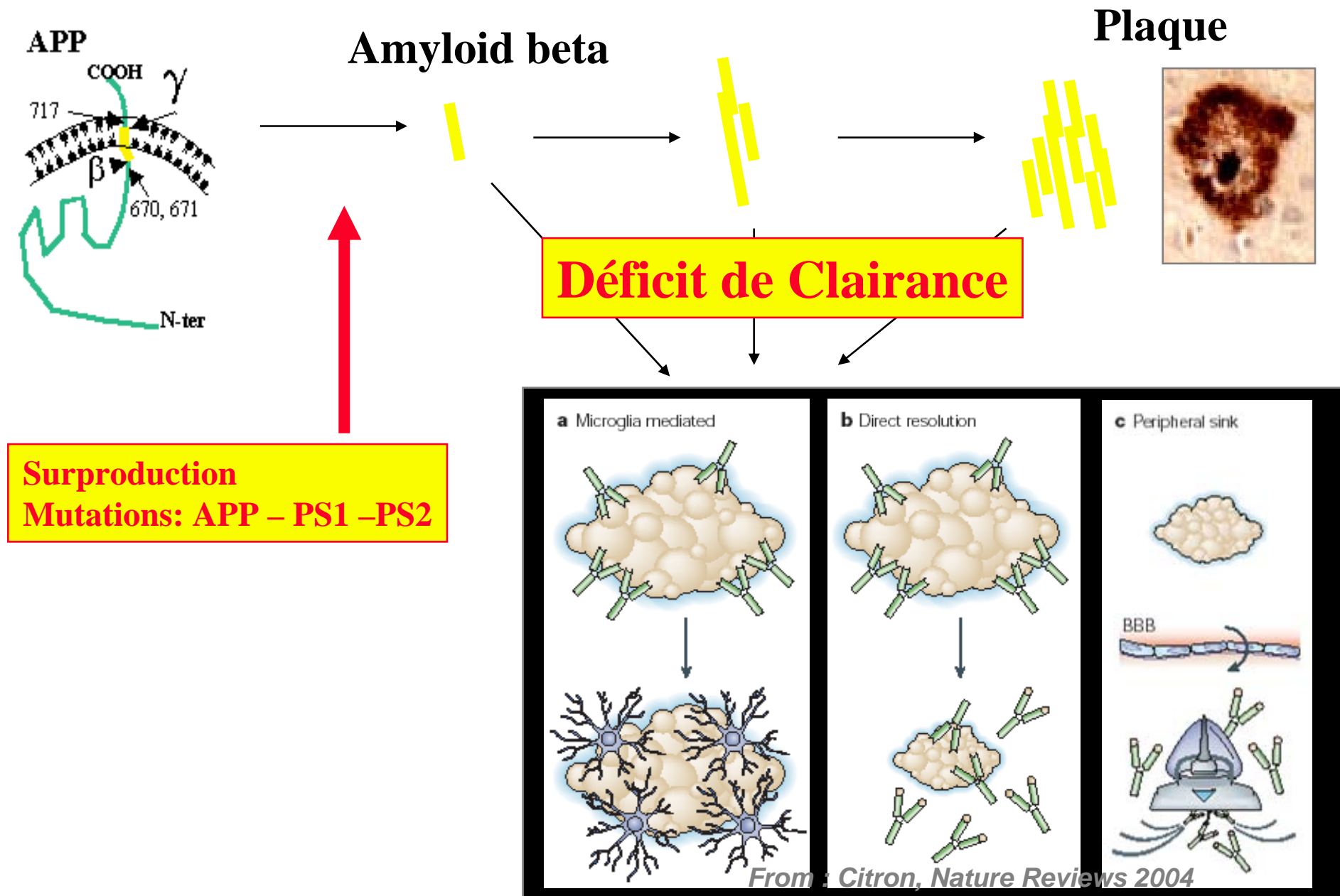
The logo for CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique) consists of the letters 'cea' in a stylized, lowercase font.The logo for mirCen (Molecular Imaging Research Center) includes the text 'mirCen' in a bold, lowercase font next to a small icon, with 'Molecular Imaging Research Center' written in smaller text below.

- Surproduction
 - ❖ Mutations du gène de l'APP
 - ❖ Mutations de protéines intervenant dans le métabolisme de l'APP

- Altération de son catabolisme

- Sous-élimination (déficit de clairance)
 - ❖ Altération des enzymes qui la dégradent
 - ❖ Altérations vasculaires
 - ❖ ...

Causes for amyloid accumulation



Plan de la présentation

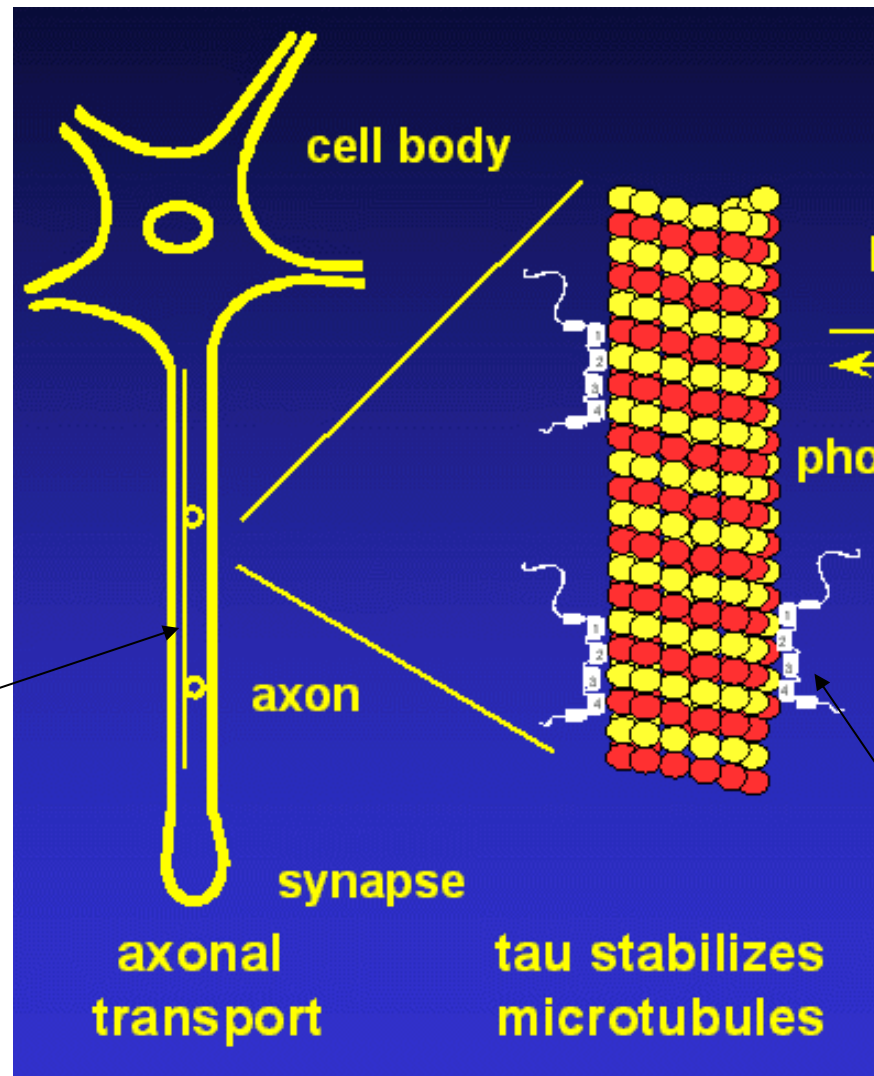


cea



- Les lésions et atteintes cérébrales principales associées à la maladie d'Alzheimer
- Histoire naturelle... Une maladie en 3 étapes
 - ❖ Amyloïde beta
 - ❖ Tau
 - ❖ Cascade des progressions
 - ❖ Nouvelles Cibles
- Thérapies actuelles et pistes thérapeutiques
 - ❖ Thérapies actuelles
 - ❖ De la recherche fondamentale à la thérapie
 - ❖ Etat des lieux des pistes thérapeutiques actuelles
- Nouvelles pistes thérapeutiques: exemple de l'immunothérapie
- Vers une détection précoce pour une thérapie précoce

Microtubule et protéine tau (tubulin associated unit)



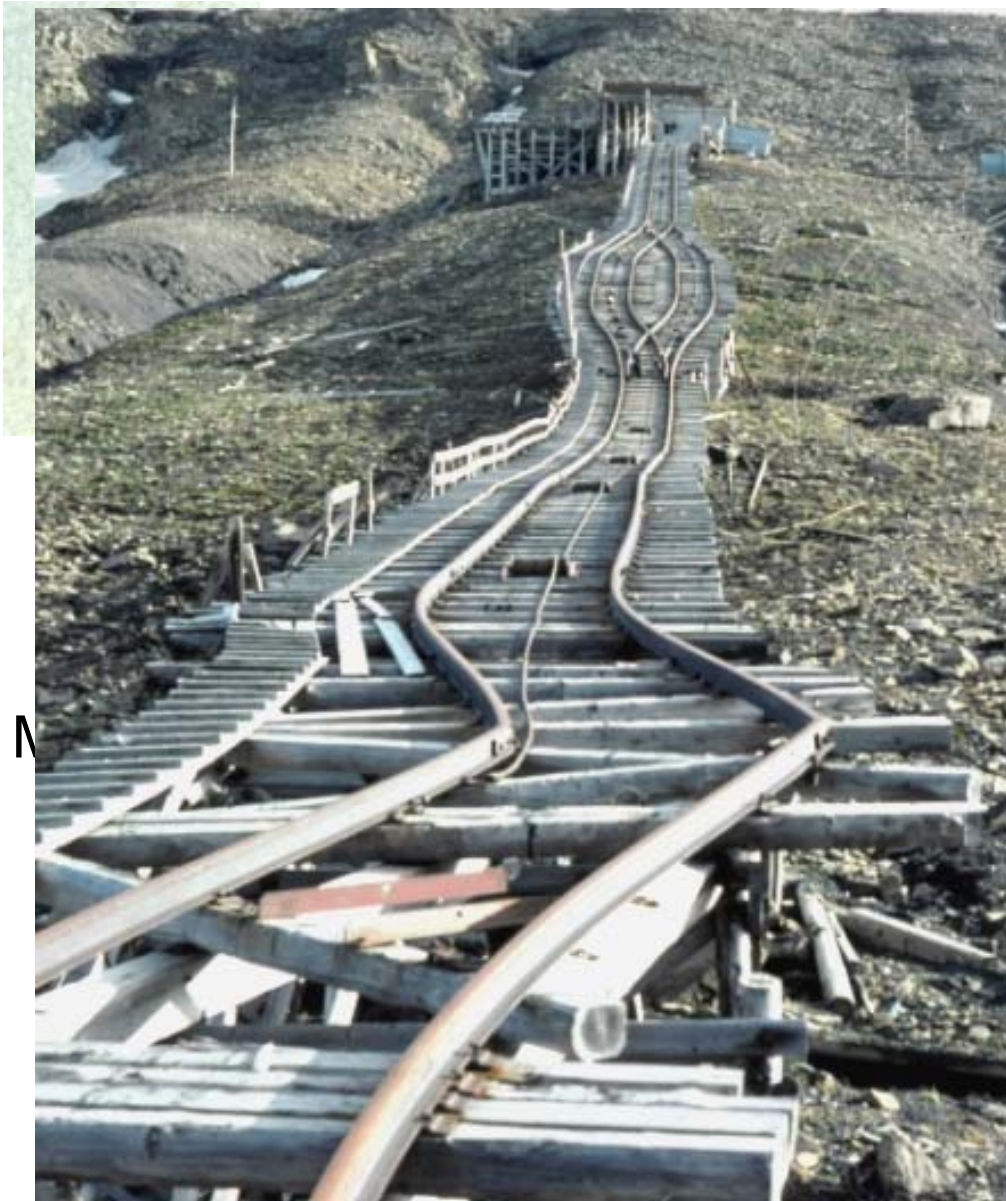
Microtubules



Tau

- Un élément essentiel pour le transport axonal

Microtubule et protéine tau (tubulin associated unit)



stabilizes
microtubules

Tau

per le transport axonal

Une colonisation progressive du cerveau par la taupathie

cea



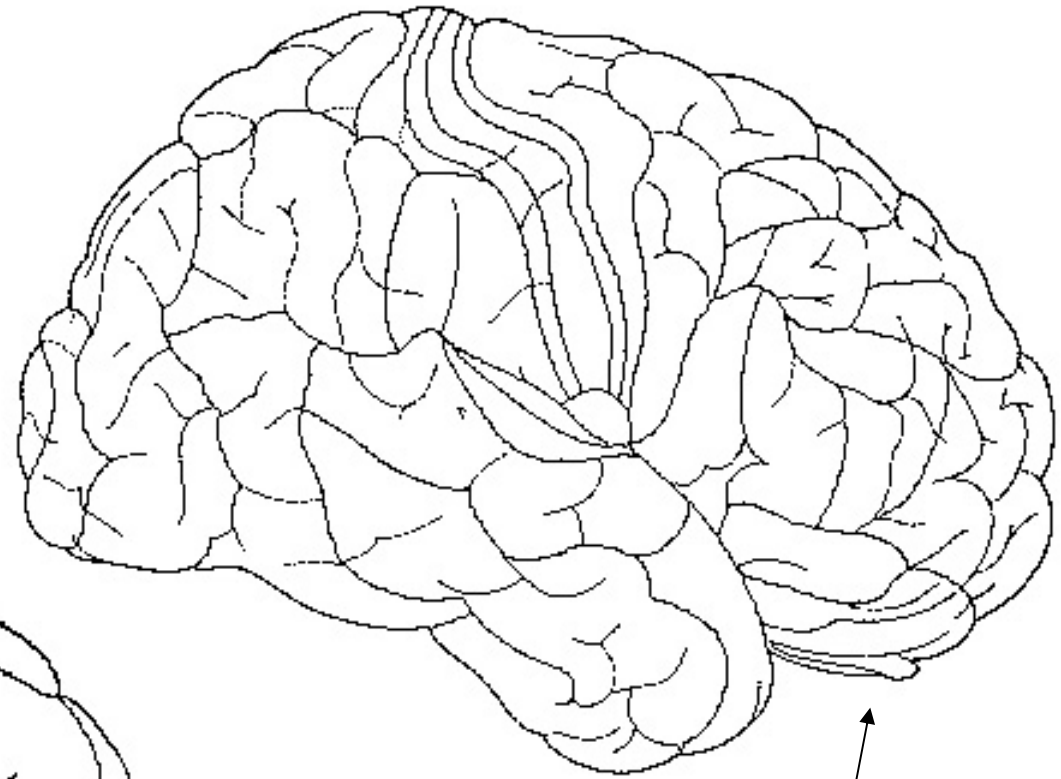
mirCen
Molecular Imaging Research Center

- Corrélation avec l'atrophie cérébrale
- Corrélation avec l'importance des troubles cognitifs

Stade 0

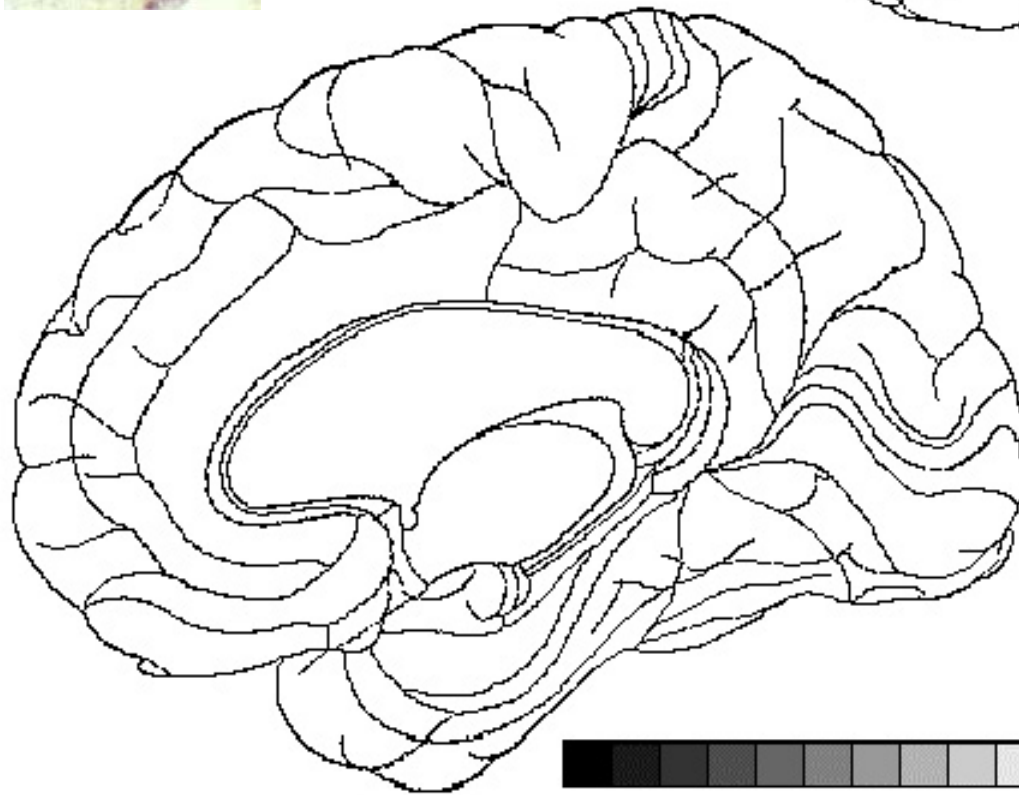


Occipital →



Face externe

↑
Frontal

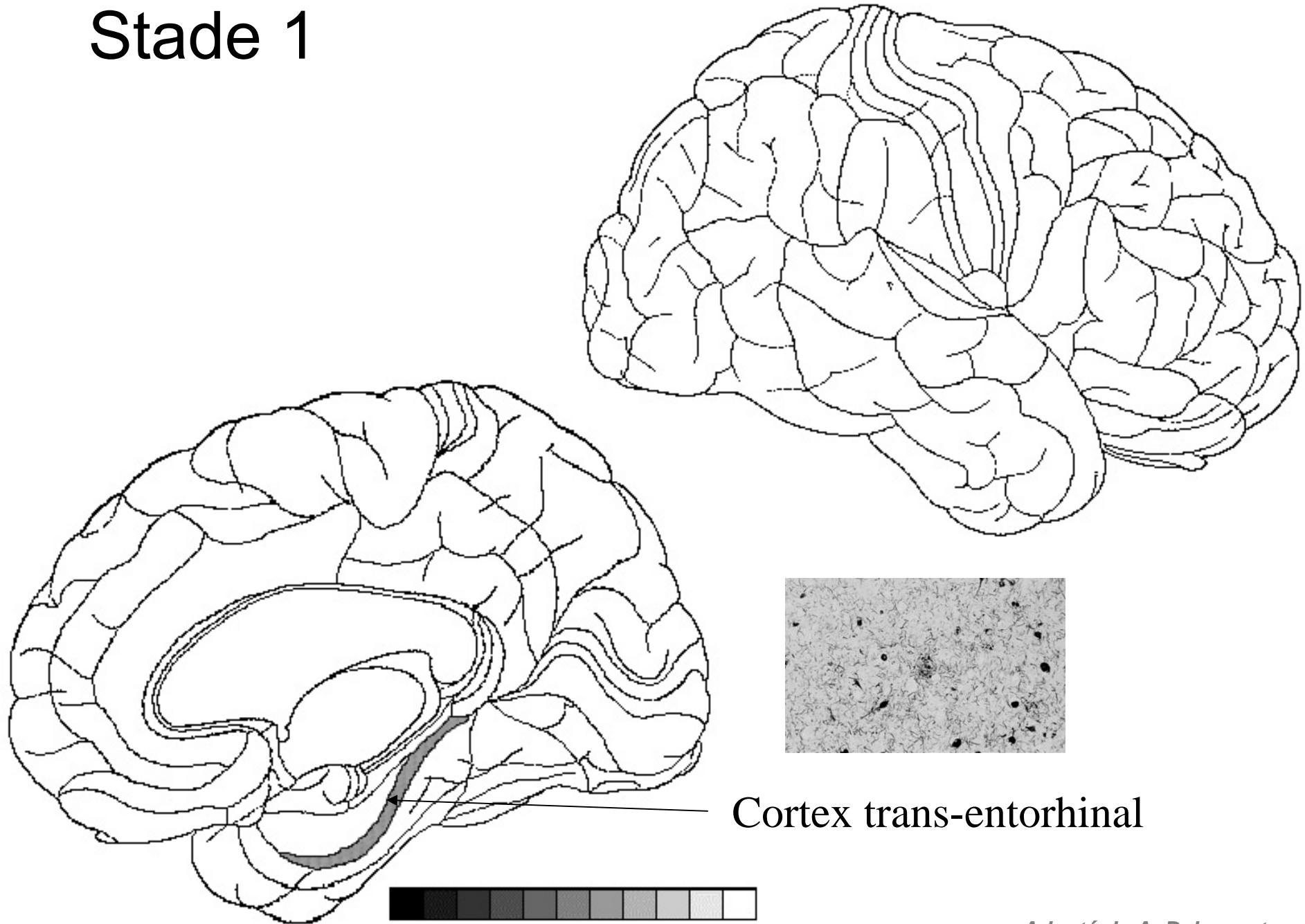


Face interne

Adapté de A. Delacourte

Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 1

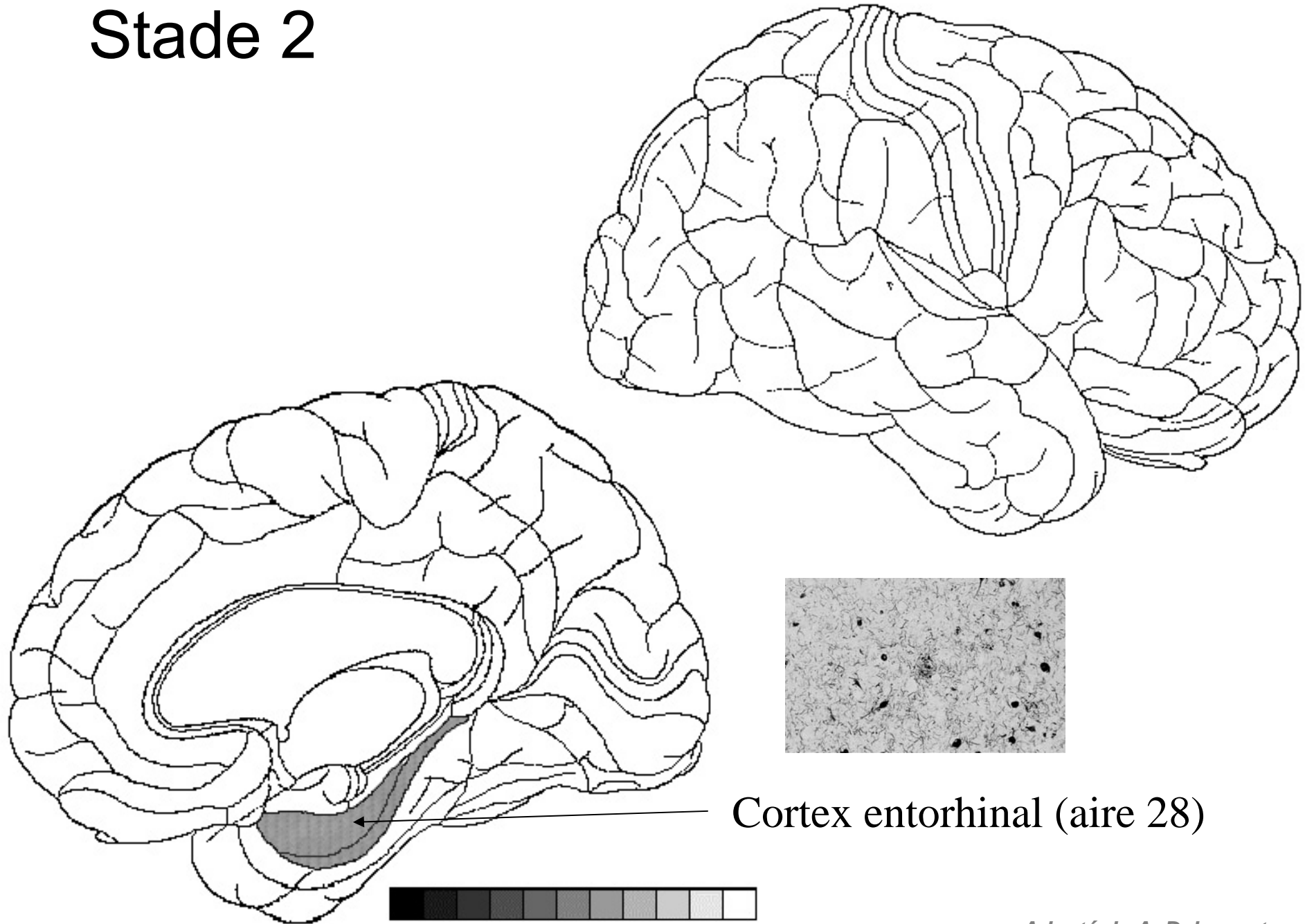


Cortex trans-entorhinal

Adapté de A. Delacourte

Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 2



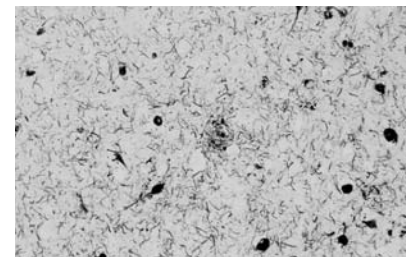
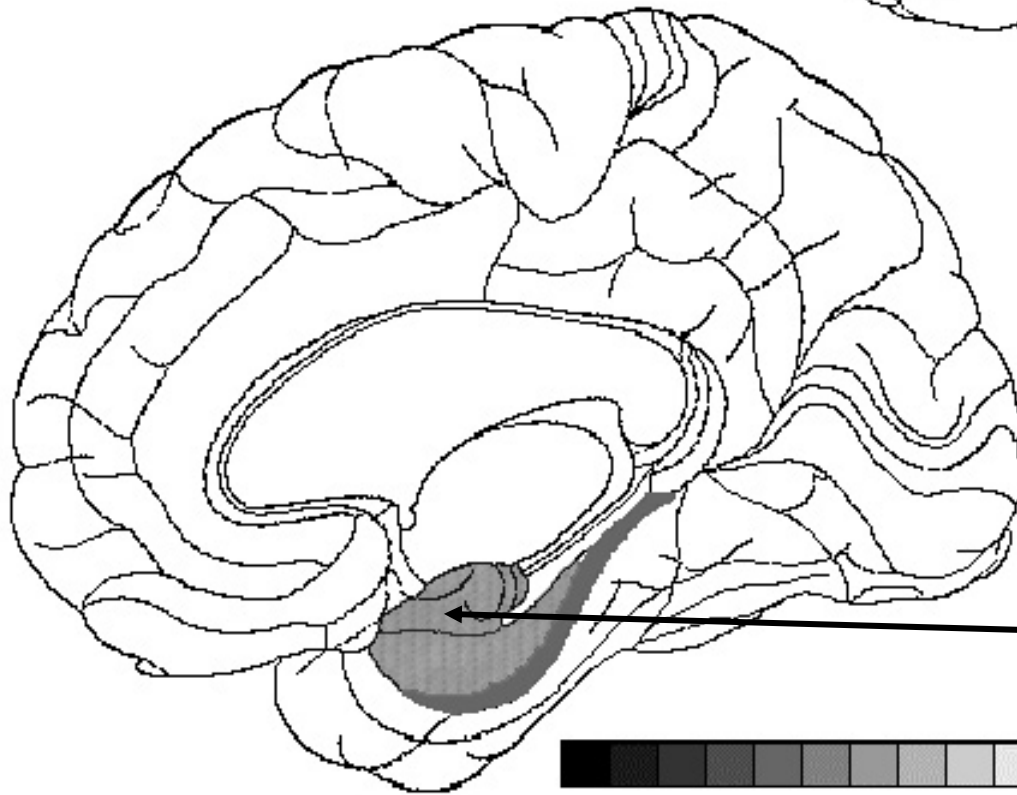
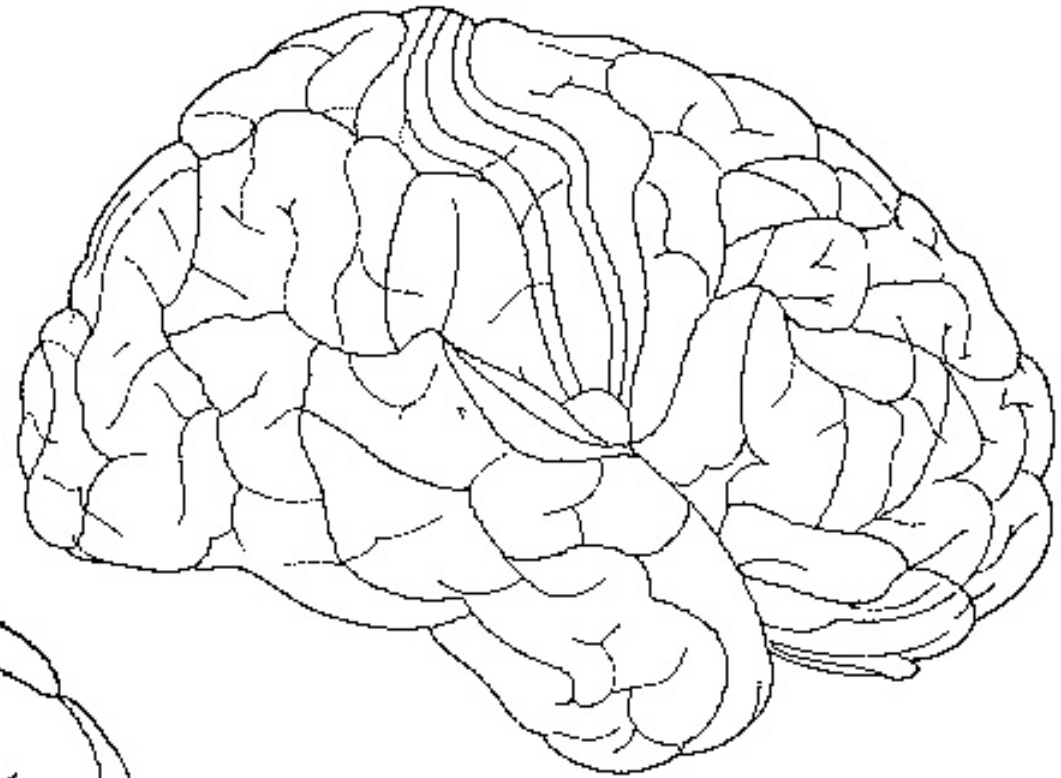
Cortex entorhinal (aire 28)

Adapté de A. Delacourte

Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 3

MCI possible



Hippocampe



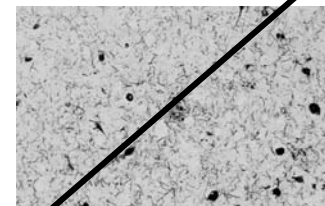
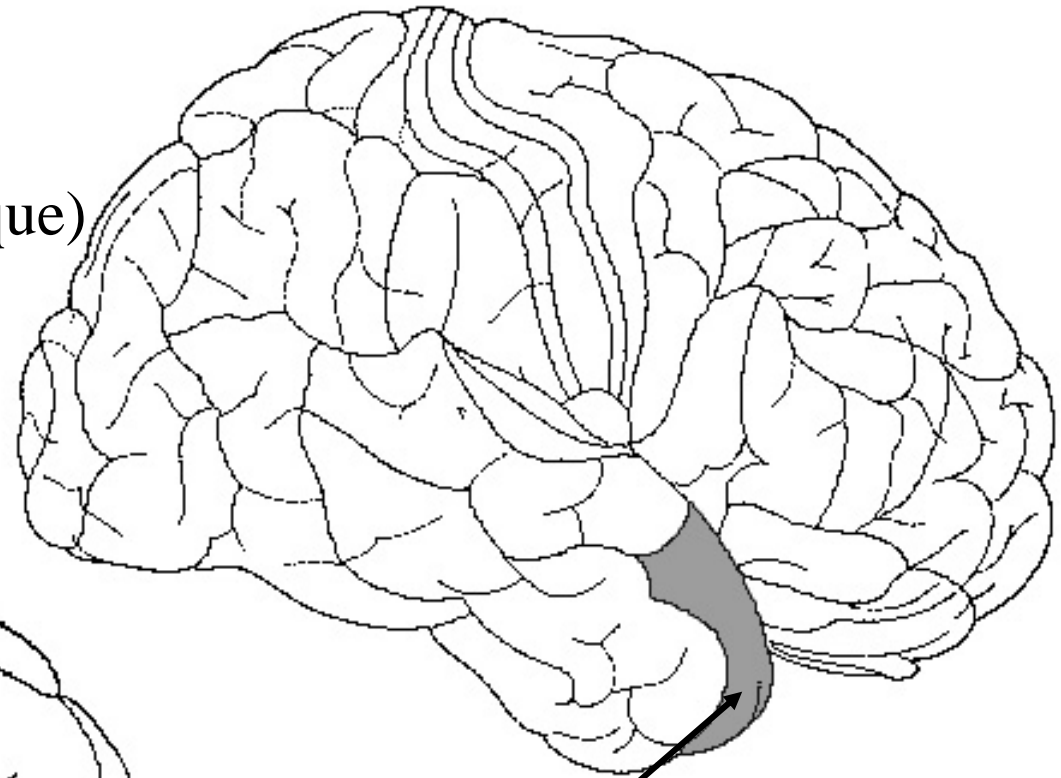
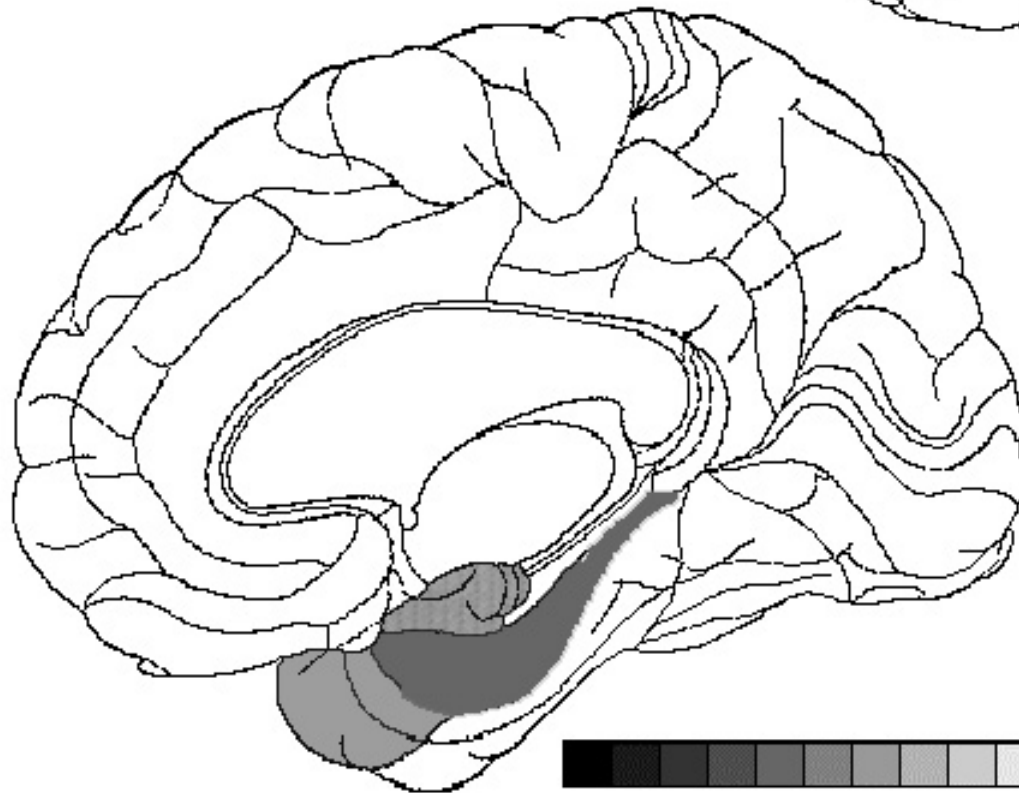
Adapté de A. Delacourte

Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 4

MCI probable (quasi-systématique)

Dépôts discrets (diffus ?) de substance amyloïde



Cortex temporal antérieur

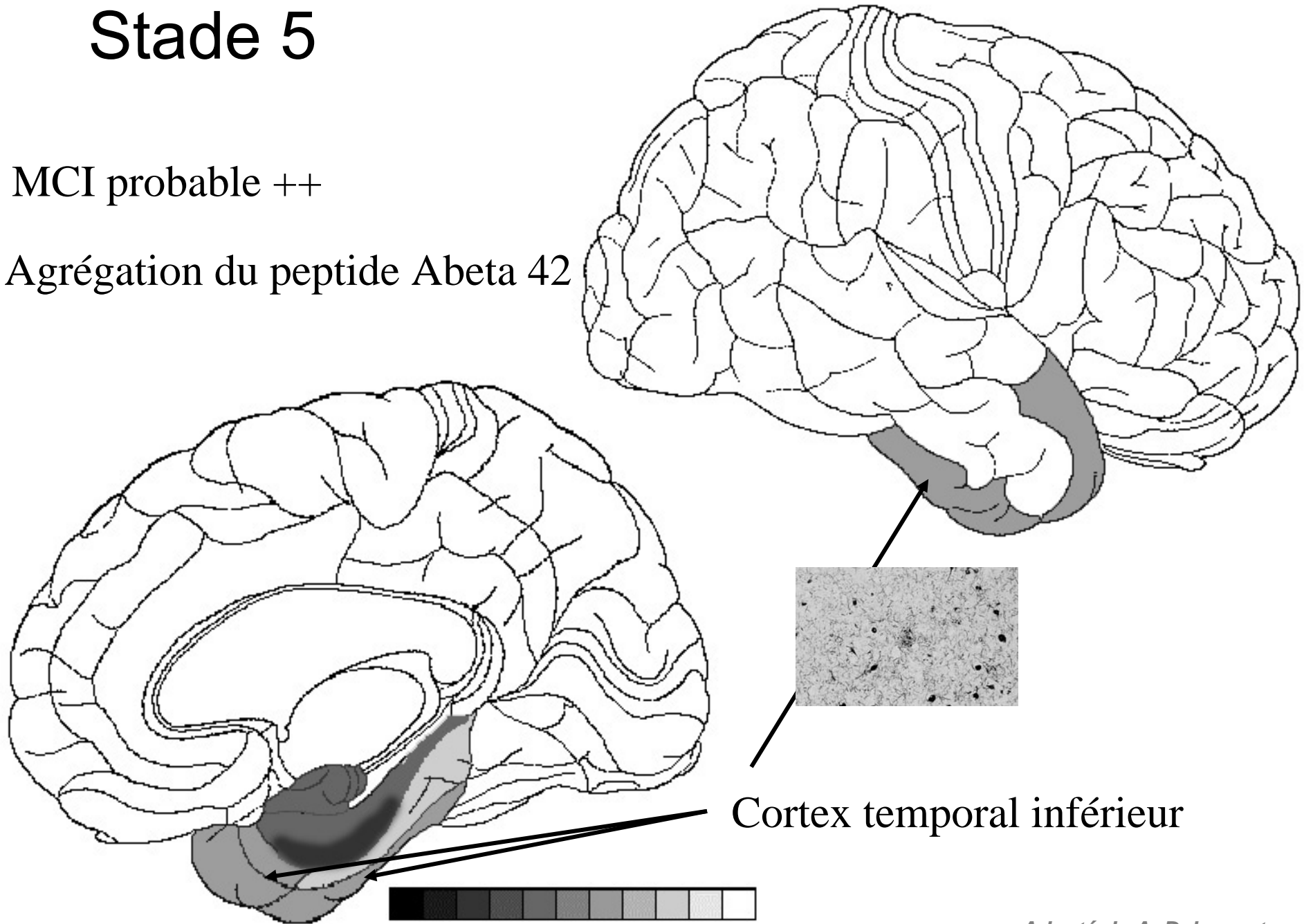
Adapté de A. Delacourte

Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 5

MCI probable ++

Agrégation du peptide Abeta 42

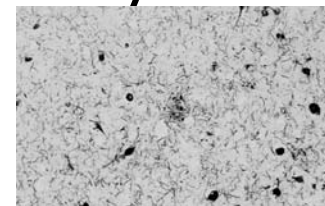
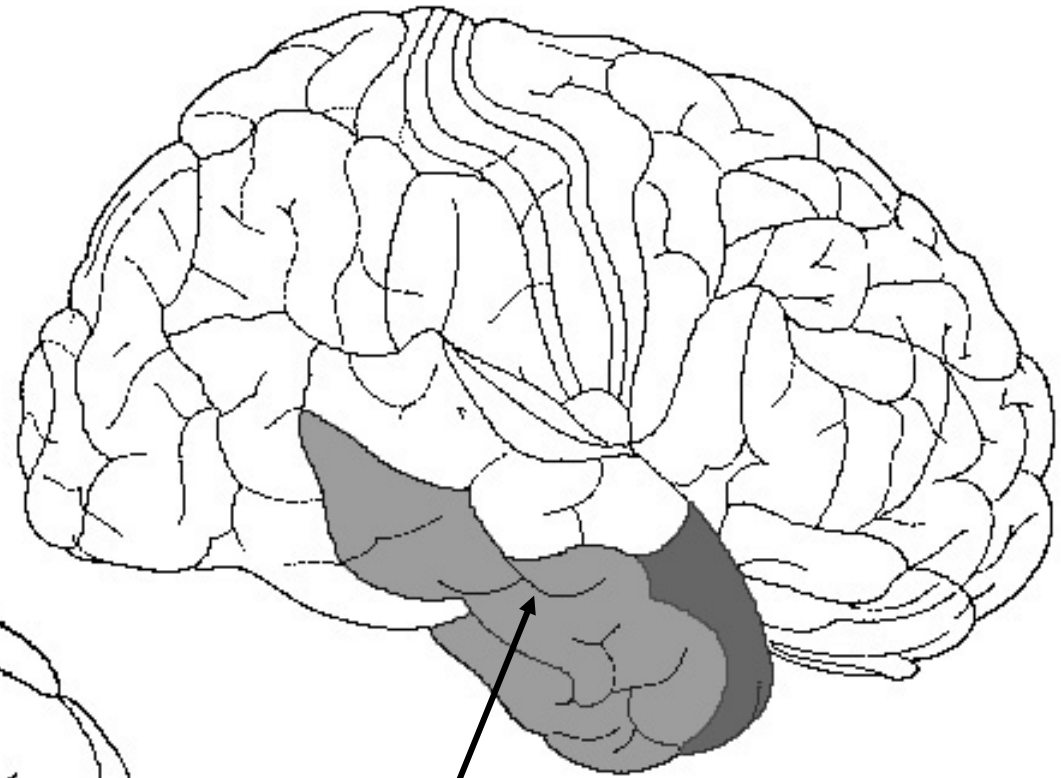
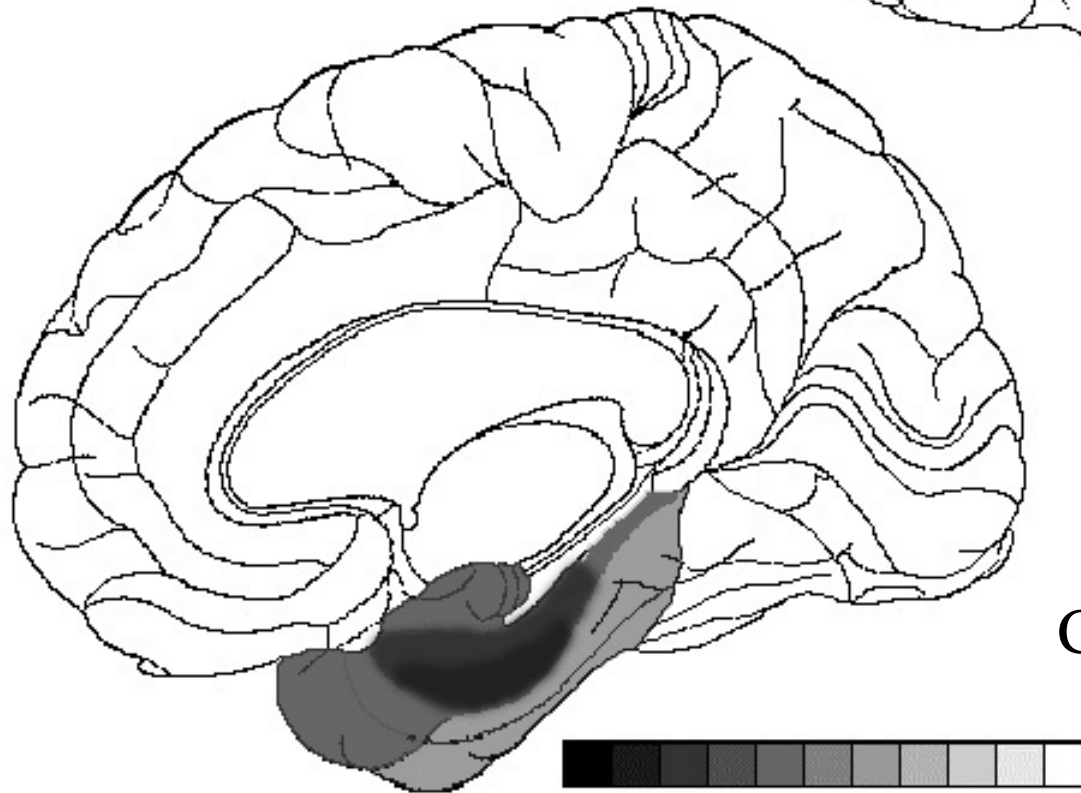


Adapté de A. Delacourte

Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 6

Troubles cognitifs débutants
(mémoire, langage, praxies)



Cortex temporal moyen

Adapté de A. Delacourte

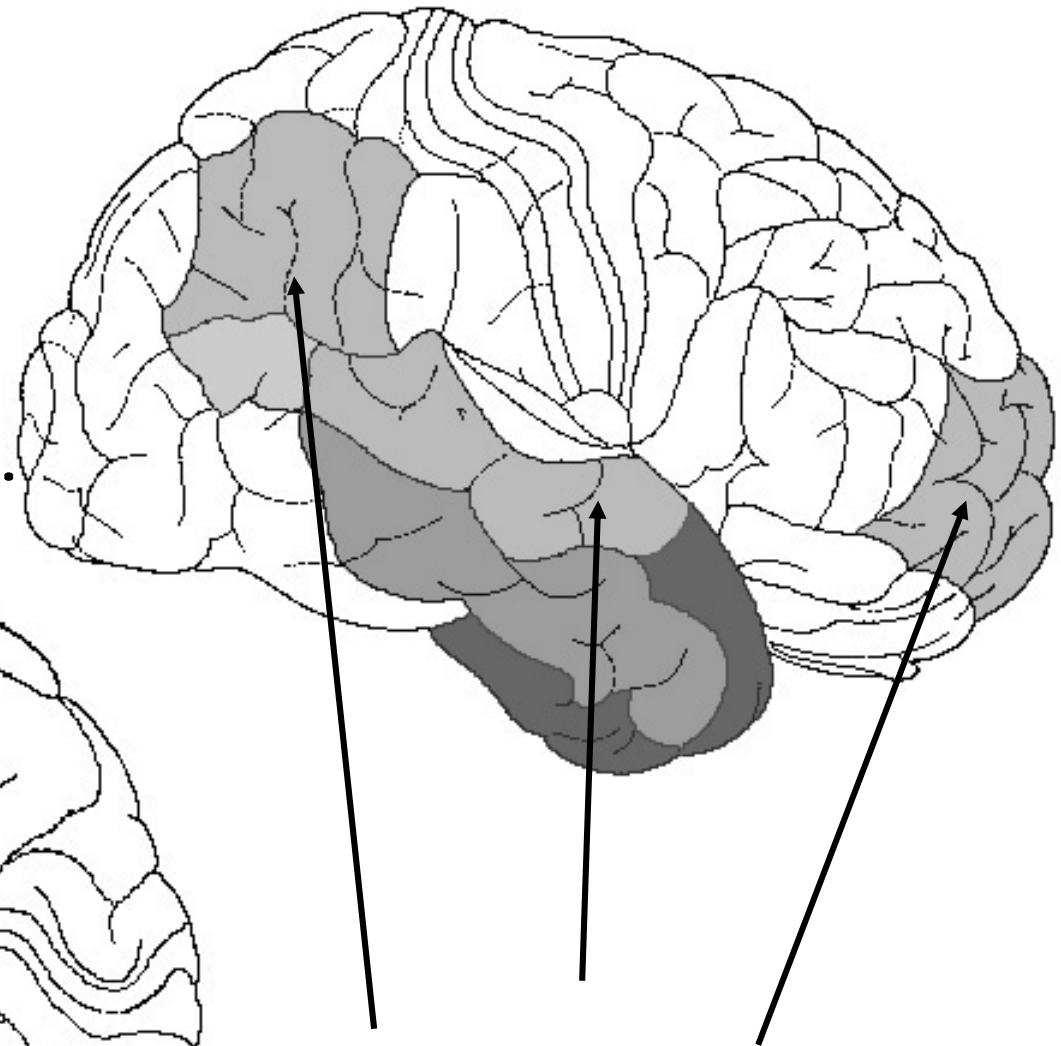
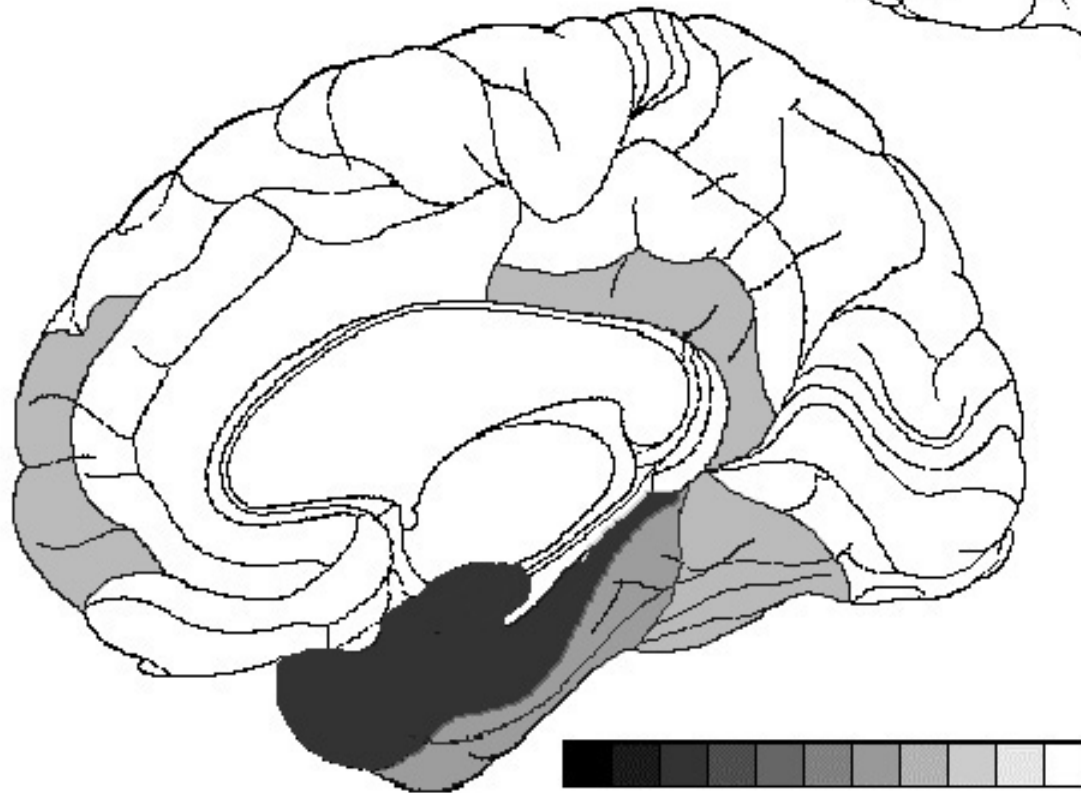
Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 7

Aires associatives:

langage, praxie affectés

Démence débutante poss.



Cortex polymodal
associatif

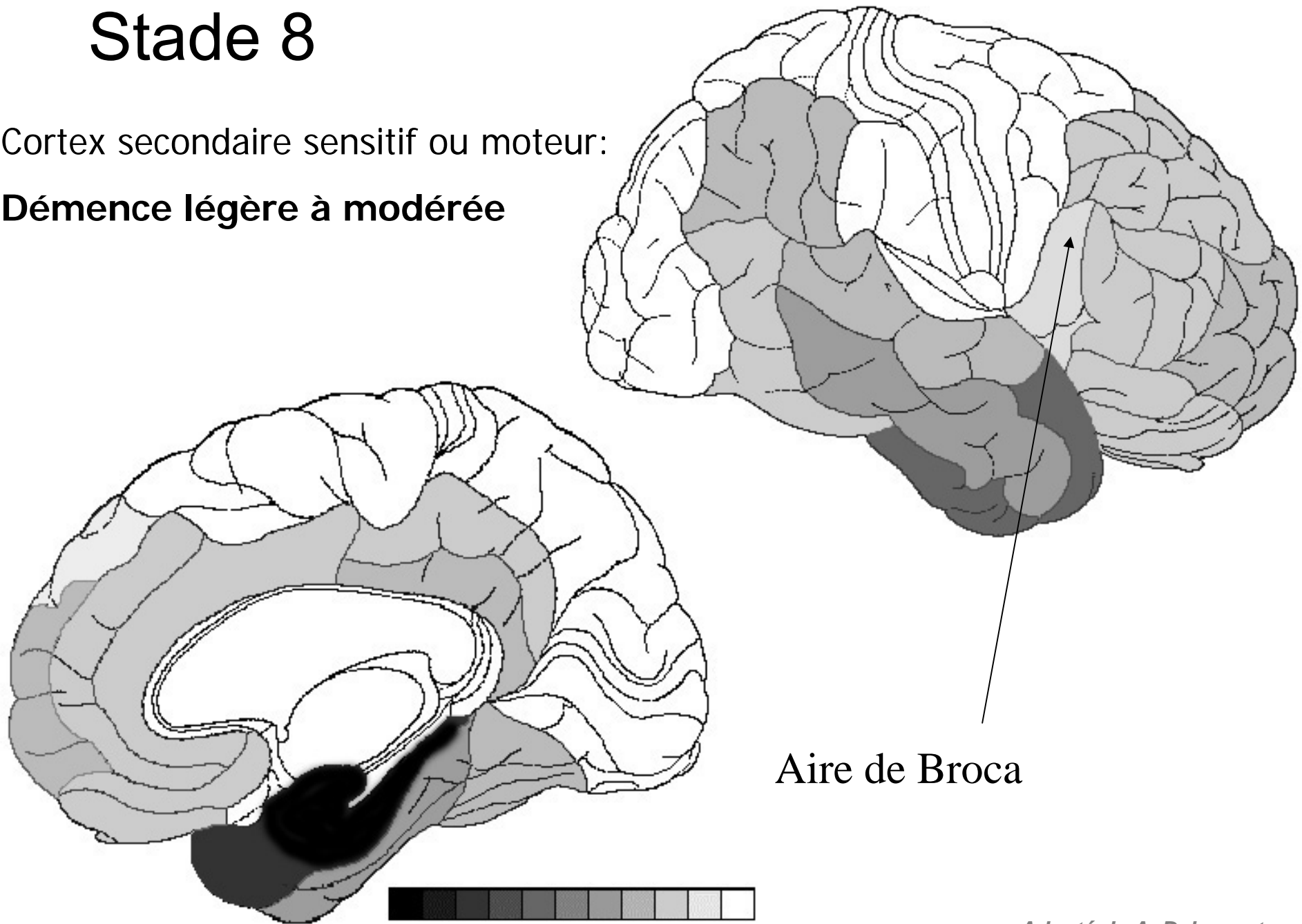
Adapté de A. Delacourte

Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 8

Cortex secondaire sensitif ou moteur:

Démence légère à modérée



Aire de Broca

Adapté de A. Delacourte

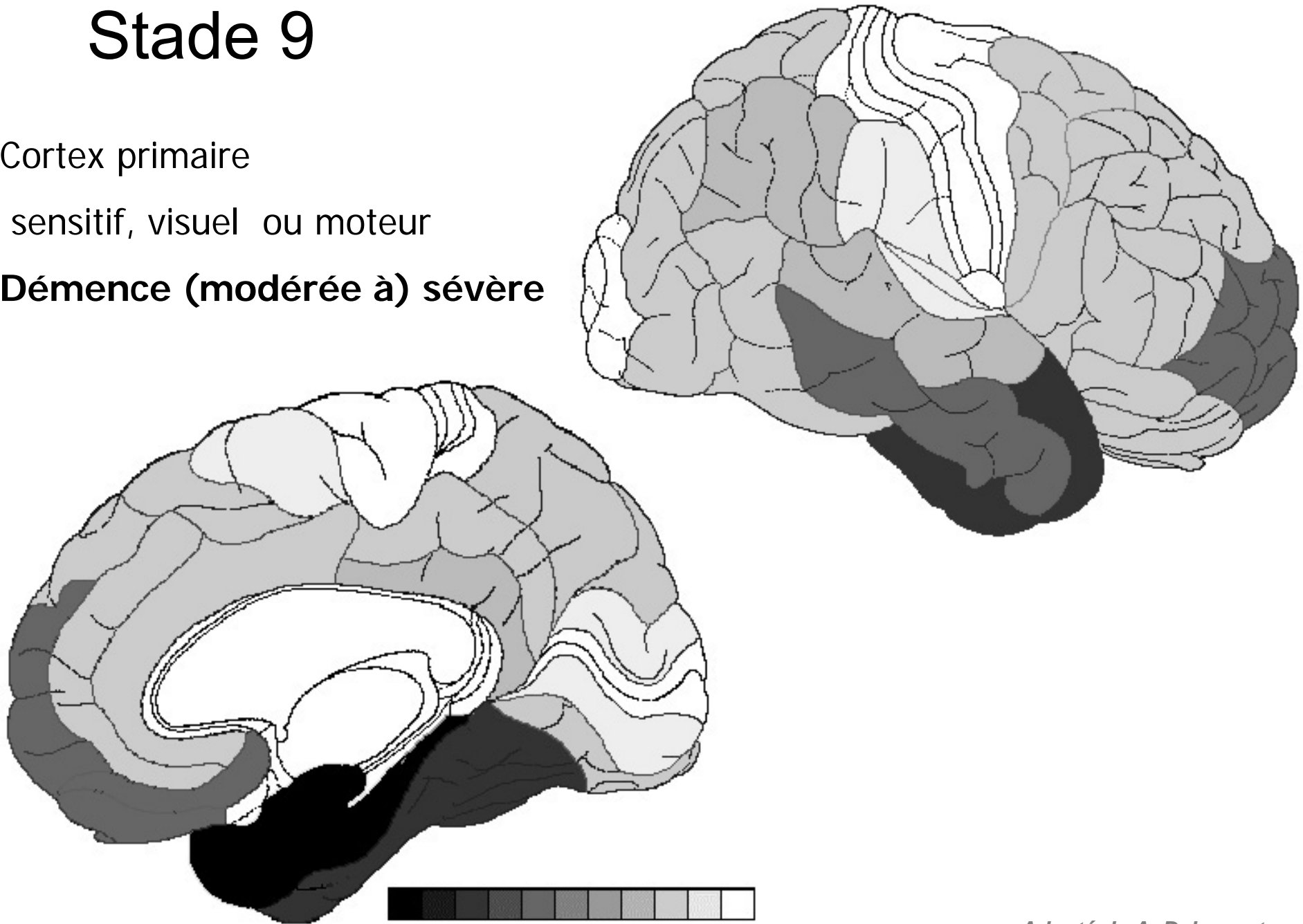
Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 9

Cortex primaire

sensitif, visuel ou moteur

Démence (modérée à) sévère



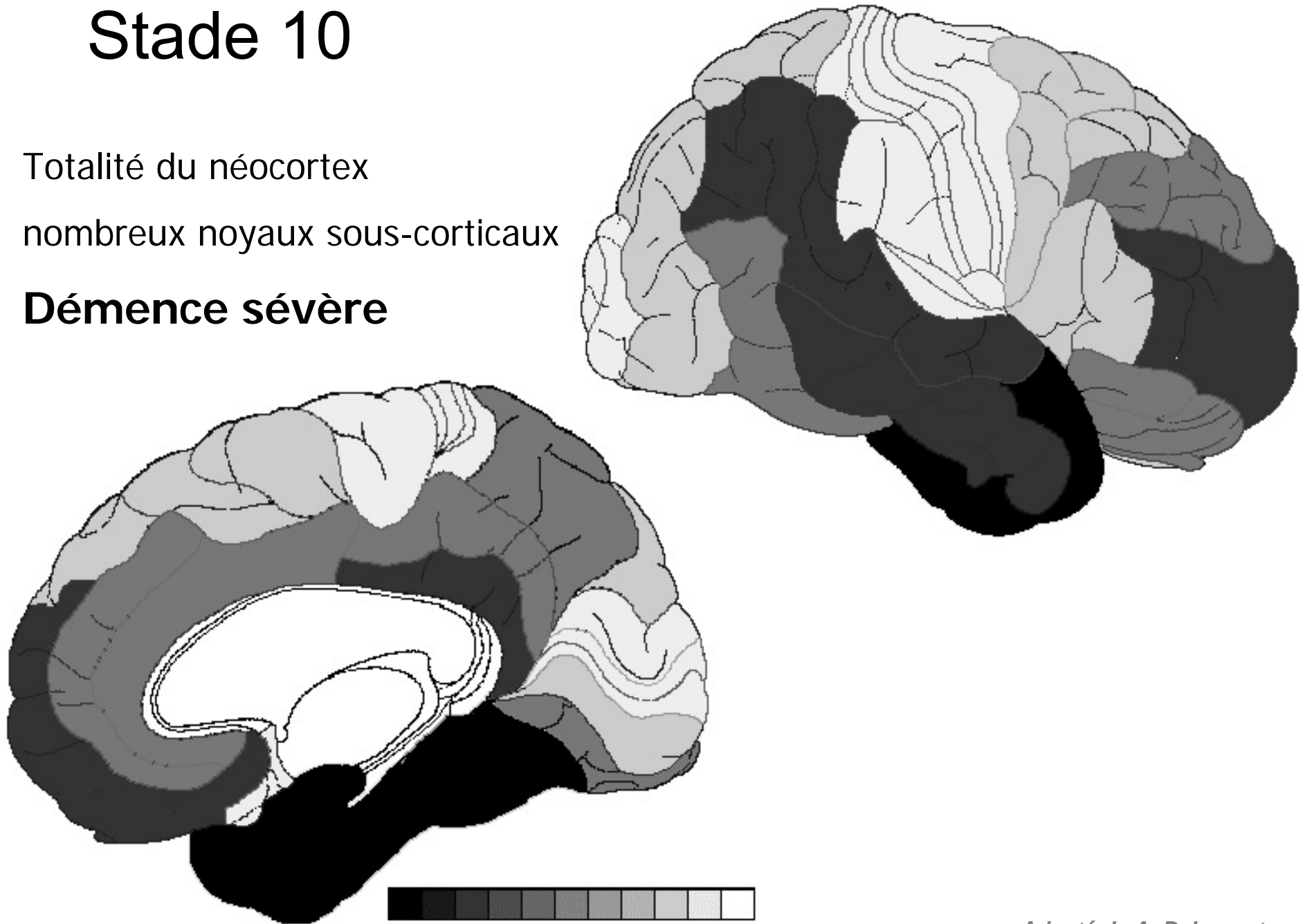
Adapté de A. Delacourte

Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Stade 10

Totalité du néocortex
nombreux noyaux sous-corticaux

Démence sévère



Adapté de A. Delacourte

Marc DHENAIN / JPO FAR / Octobre 2011

Plan de la présentation



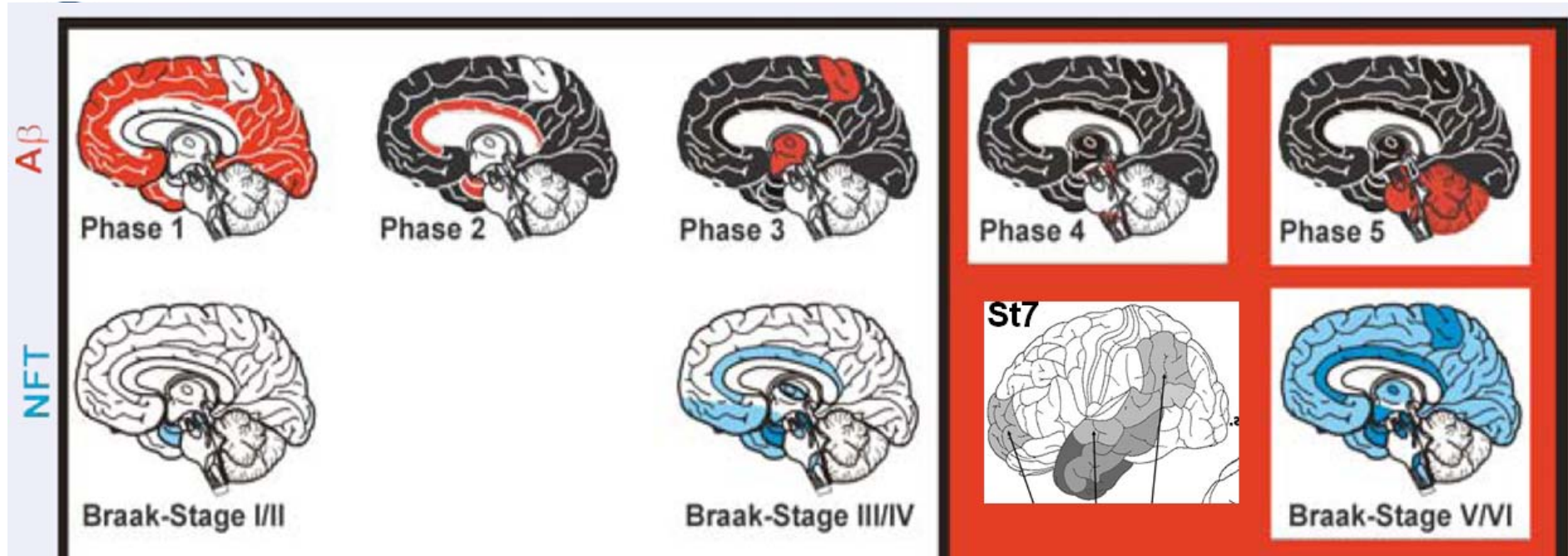
cea



mirCen
Molecular Imaging Research Center

- Les lésions et atteintes cérébrales principales associées à la maladie d'Alzheimer
- Histoire naturelle... Une maladie en 3 étapes
 - ❖ Amyloïde beta
 - ❖ Tau
 - ❖ Cascade des progressions
 - ❖ Nouvelles Cibles
- Thérapies actuelles et pistes thérapeutiques
 - ❖ Thérapies actuelles
 - ❖ De la recherche fondamentale à la thérapie
 - ❖ Etat des lieux des pistes thérapeutiques actuelles
- Nouvelles pistes thérapeutiques: exemple de l'immunothérapie
- Vers une détection précoce pour une thérapie précoce

Vers un vision intégrée de la maladie

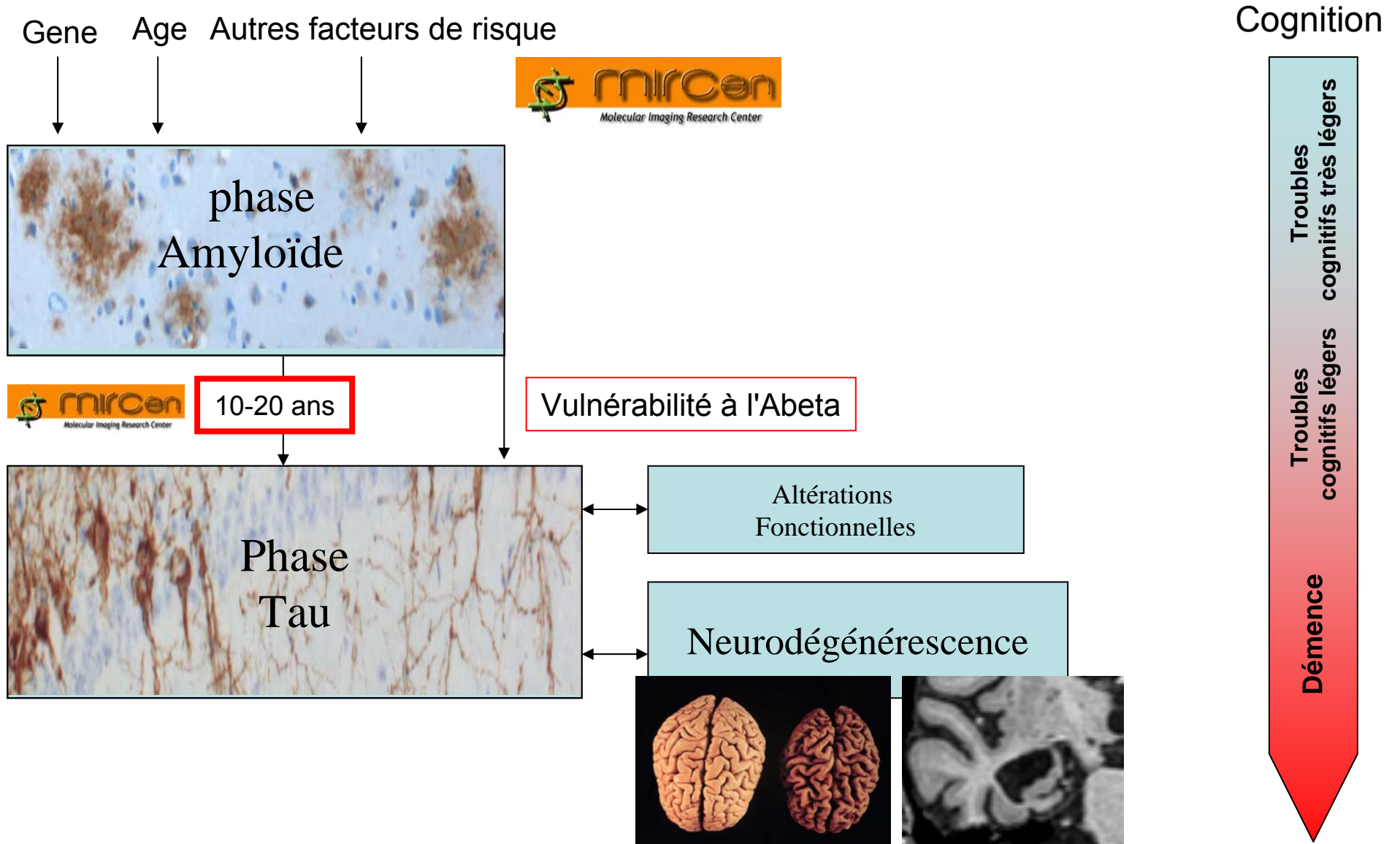


Temps

Non dément

Maladie d'Alzheimer

La cascade amyloïde

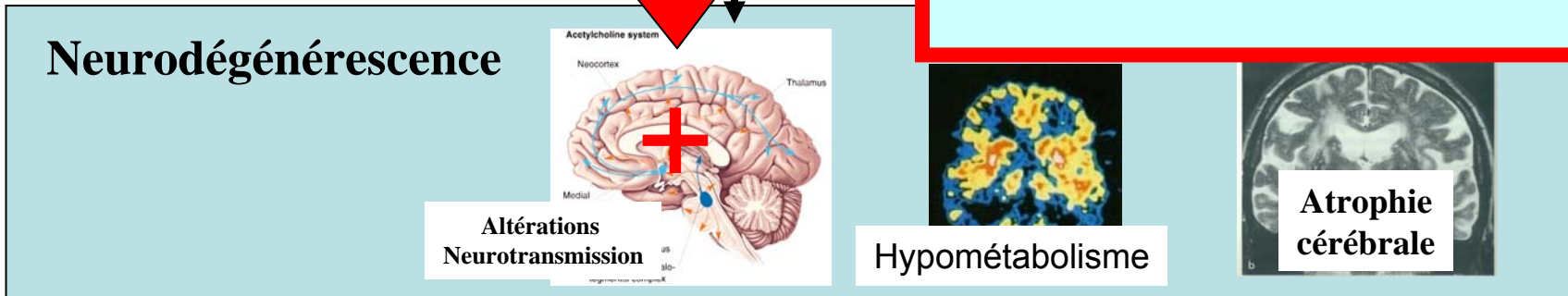
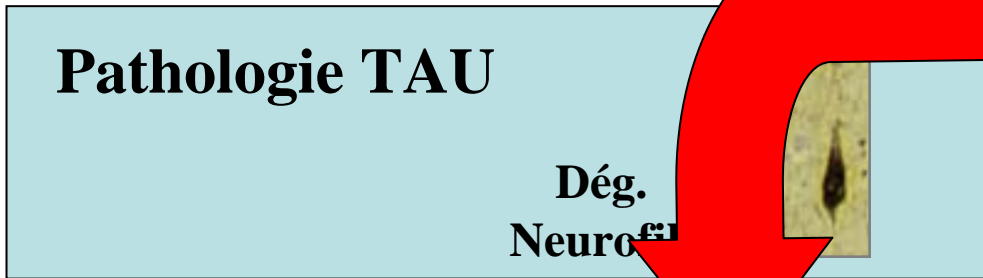
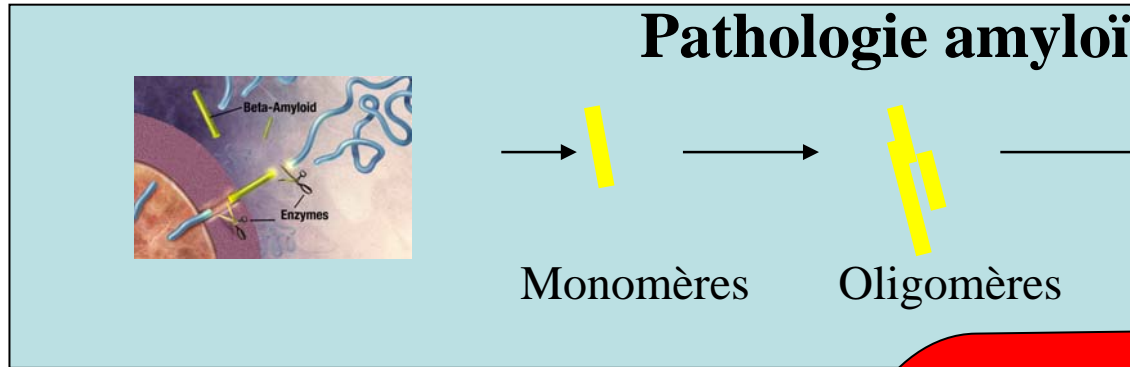


Plan de la présentation

The logo for CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) consists of the letters 'cea' in a stylized, lowercase font.

- Les lésions et atteintes cérébrales principales associées à la maladie d'Alzheimer
- Histoire naturelle... Une maladie en 3 étapes
 - ❖ Amyloïde beta
 - ❖ Tau
 - ❖ Cascade des progressions
 - ❖ Nouvelles Cibles
- **Thérapies actuelles et pistes thérapeutiques**
 - ❖ Thérapies actuelles
 - ❖ De la recherche fondamentale à la thérapie
 - ❖ Etat des lieux des pistes thérapeutiques actuelles
- Nouvelles pistes thérapeutiques: exemple de l'immunothérapie
- Vers une détection précoce pour une thérapie précoce

Traitements actuels de la maladie



Démence

Modulateurs Neurotransmission	
Inhibiteur de l'acétylcholinestérase	
Novartis	Rivastigmine = ENA713 (Exelon™)
Eisai Incorporated, Pfizer	Donepezil (Aricept™)
Johnson & Johnson	Galantamine (Reminyl™)
OTL Pharma	Tacrine (Cognex™)
TorreyPines Therapeutics	
Bloqueurs des récepteurs NMDA	
Merz / Forest Laboratories	Memantine (Ebixa™, Namenda™, Axura™)

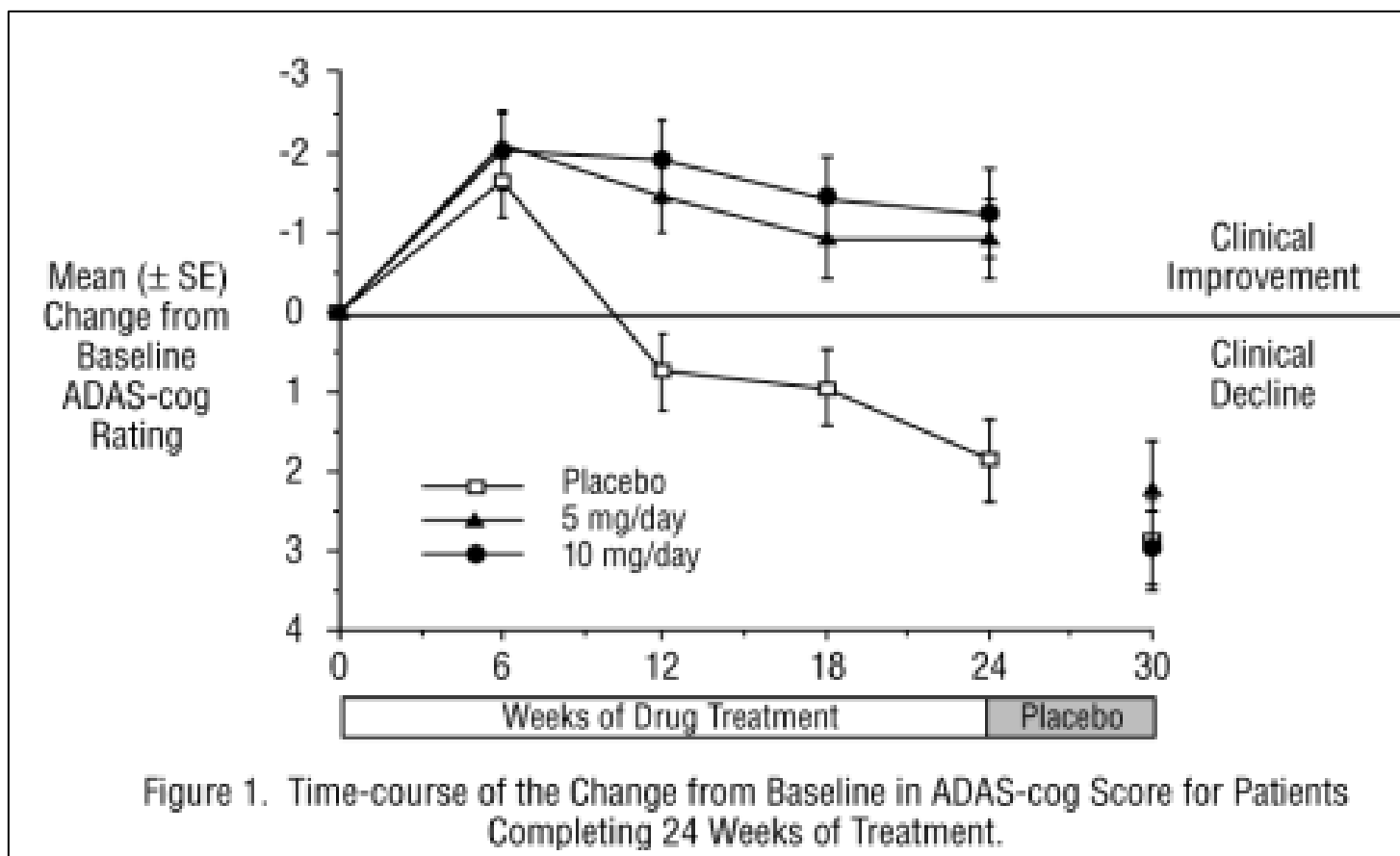
Traitements actuels de la maladie

cea



mirCen
Molecular Imaging Research Center

Effet typique du traitement sur les capacités mnésiques
Exemple de Donepezil (Aricept)



Plan de la présentation



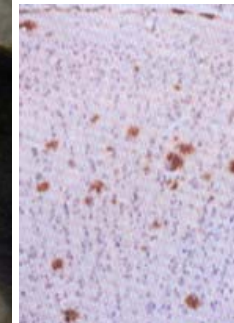
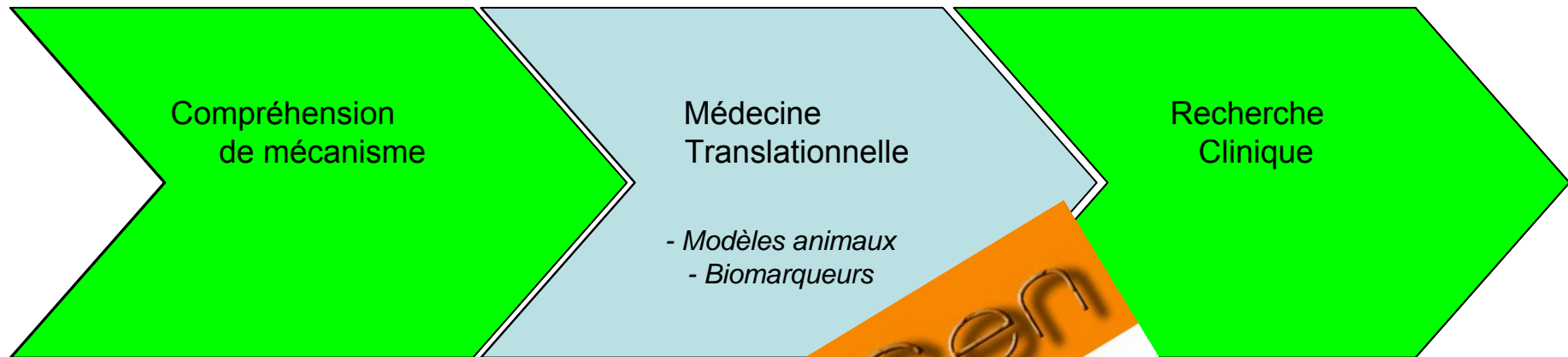
cea



mirCen
Molecular Imaging Research Center

- Les lésions et atteintes cérébrales principales associées à la maladie d'Alzheimer
- Histoire naturelle... Une maladie en 3 étapes
 - ❖ Amyloïde beta
 - ❖ Tau
 - ❖ Cascade des progressions
 - ❖ Nouvelles Cibles
- Thérapies actuelles et pistes thérapeutiques
 - ❖ Thérapies actuelles
 - ❖ De la recherche fondamentale à la thérapie
 - ❖ Etat des lieux des pistes thérapeutiques actuelles
- Nouvelles pistes thérapeutiques: exemple de l'immunothérapie
- Vers une détection précoce pour une thérapie précoce

De la recherche fondamentale à la thérapie



Plan de la présentation



cea



mirCen
Molecular Imaging Research Center

- Les lésions et atteintes cérébrales principales associées à la maladie d'Alzheimer
- Histoire naturelle... Une maladie en 3 étapes
 - ❖ Amyloïde beta
 - ❖ Tau
 - ❖ Cascade des progressions
 - ❖ Nouvelles Cibles
- Thérapies actuelles et pistes thérapeutiques
 - ❖ Thérapies actuelles
 - ❖ De la recherche fondamentale à la thérapie
 - ❖ Etat des lieux des pistes thérapeutiques actuelles
- Nouvelles pistes thérapeutiques: exemple de l'immunothérapie
- Vers une détection précoce pour une thérapie précoce

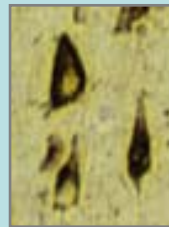
→ 3 Cibles Thérapeutiques principales

Pathologie amyloïde



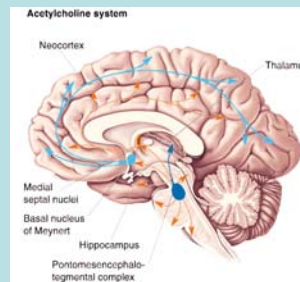
- Diminution de sa production
- Diminution de son agrégation
- Augmentation de sa clairance

Pathologie TAU



- Modulation de la phosphorylation
- Inhibition de l'agrégation
ou Favoriser la désagrégation

Neurodégénérescence



- Protection mitochondriale
- Facteurs neurotrophiques
- Facteurs neuroprotecteurs



Démence

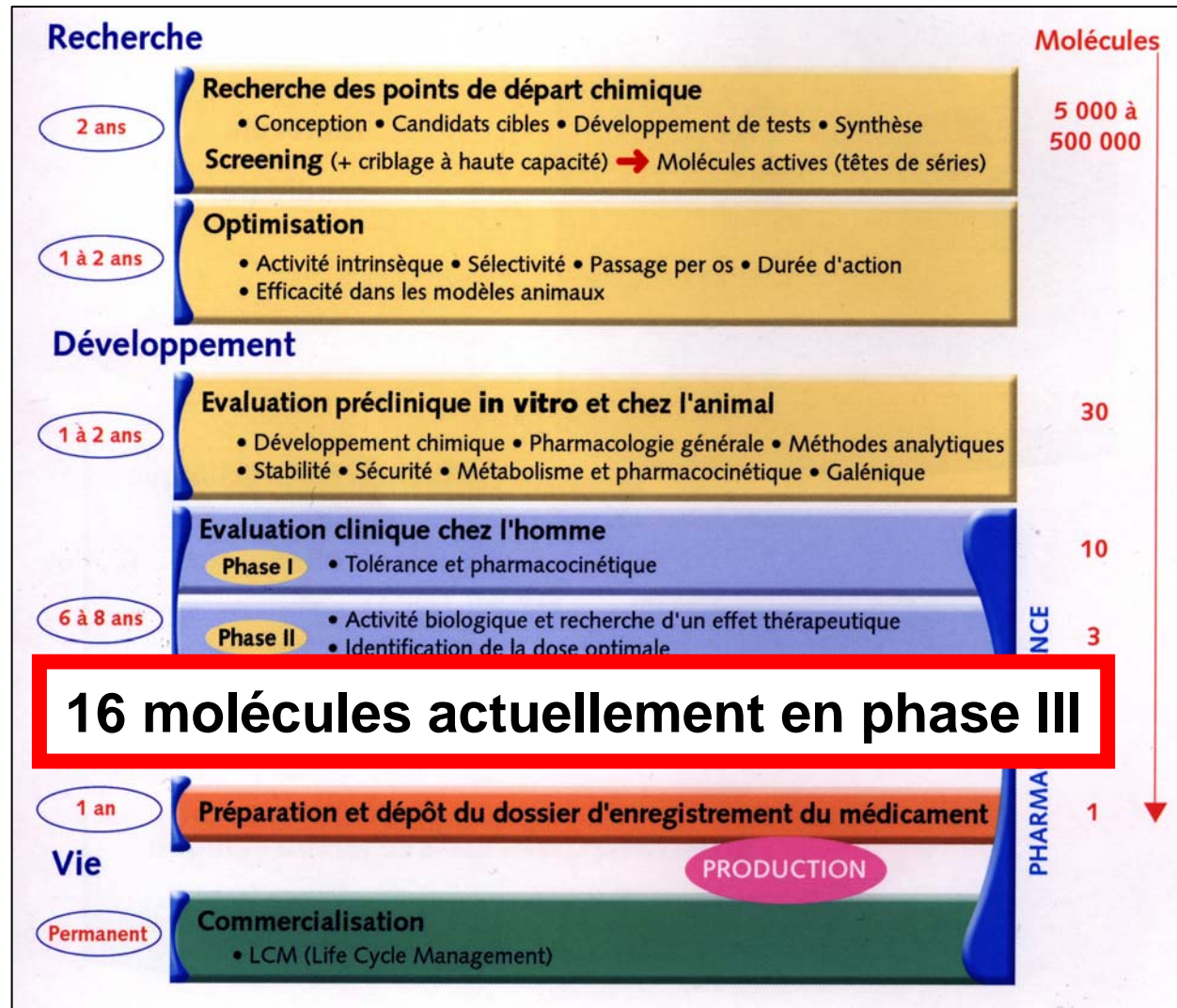
Vers de nouvelles thérapeutiques

Schéma de naissance d'un médicament

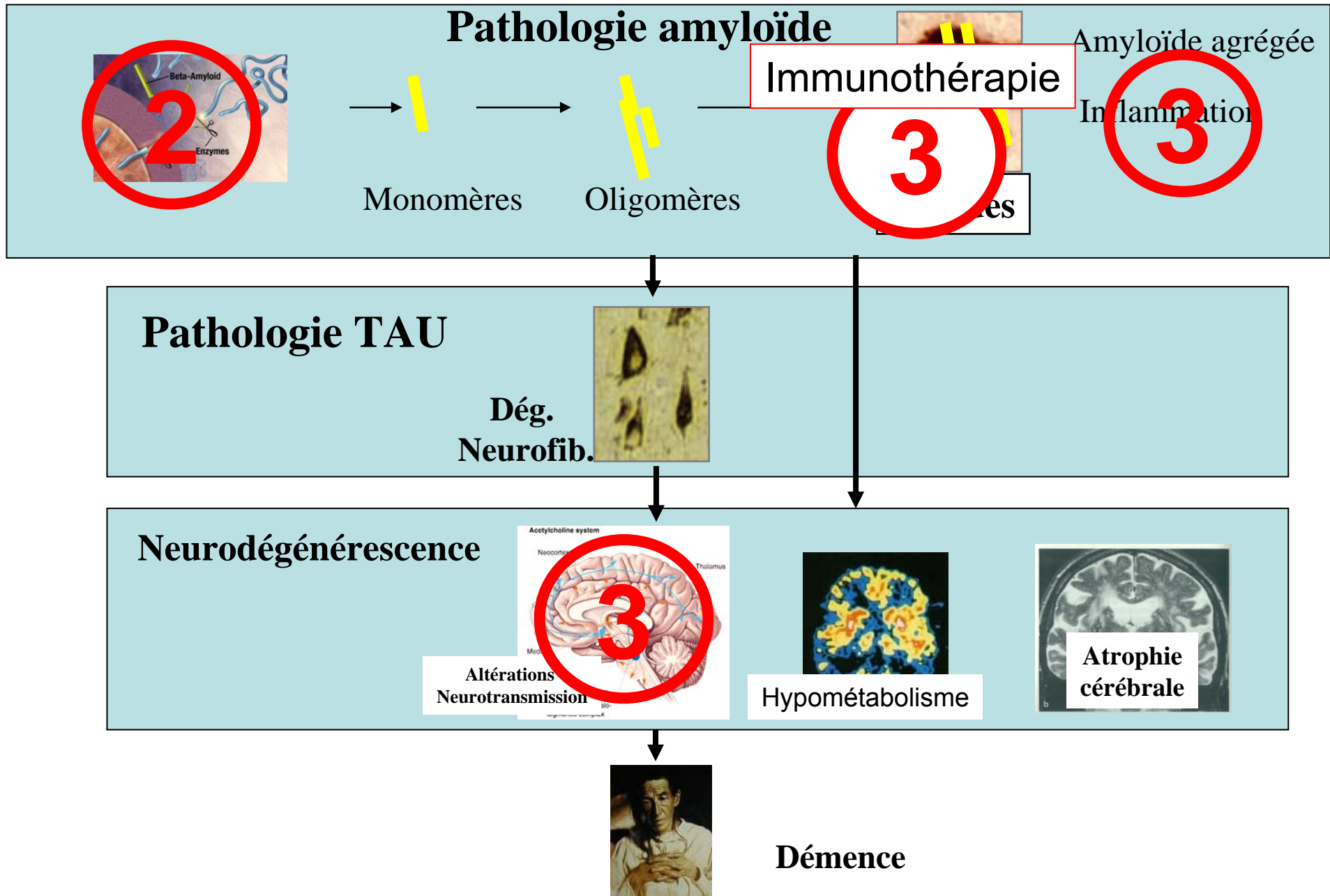
cea



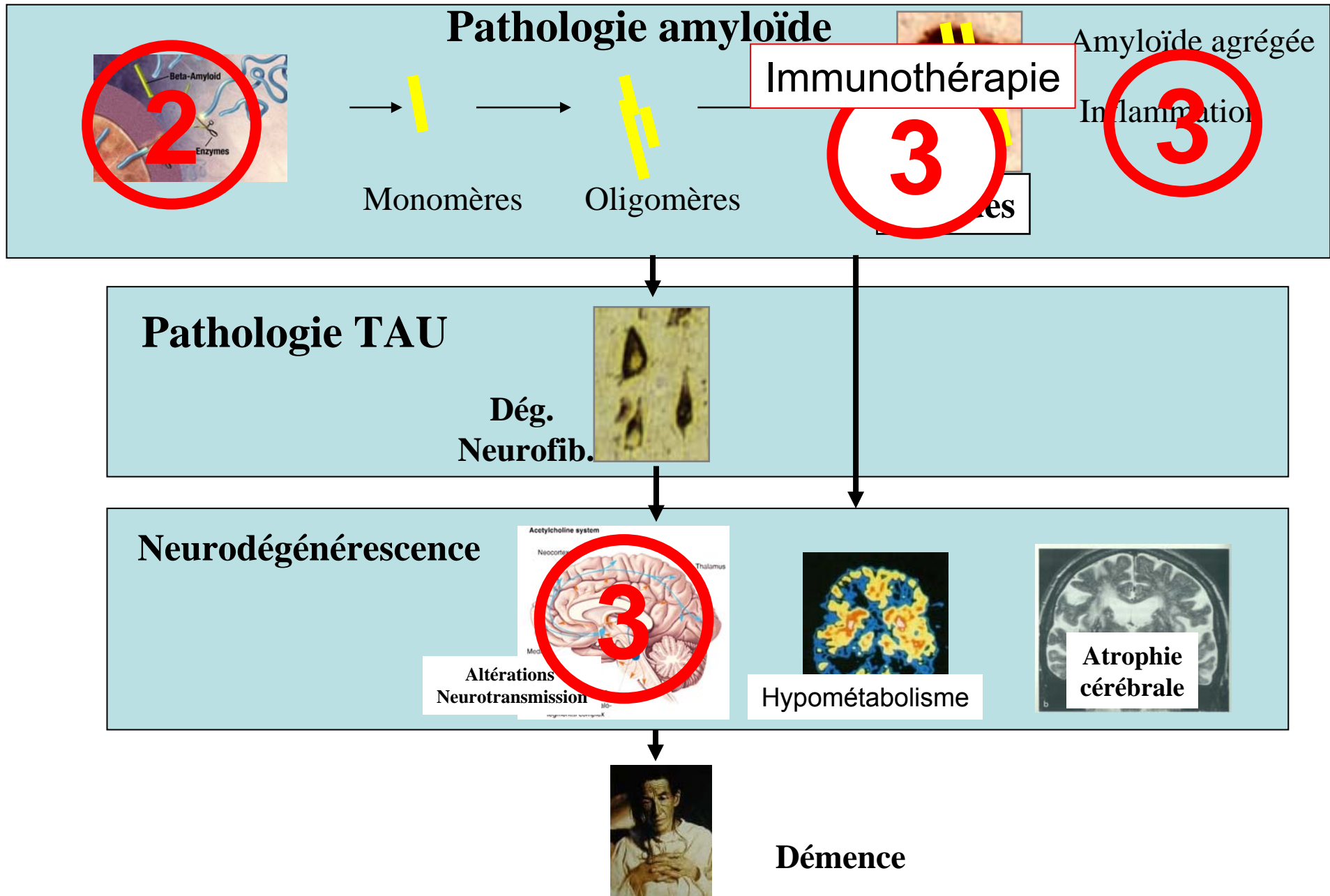
MIRCent
Molecular Imaging Research Center



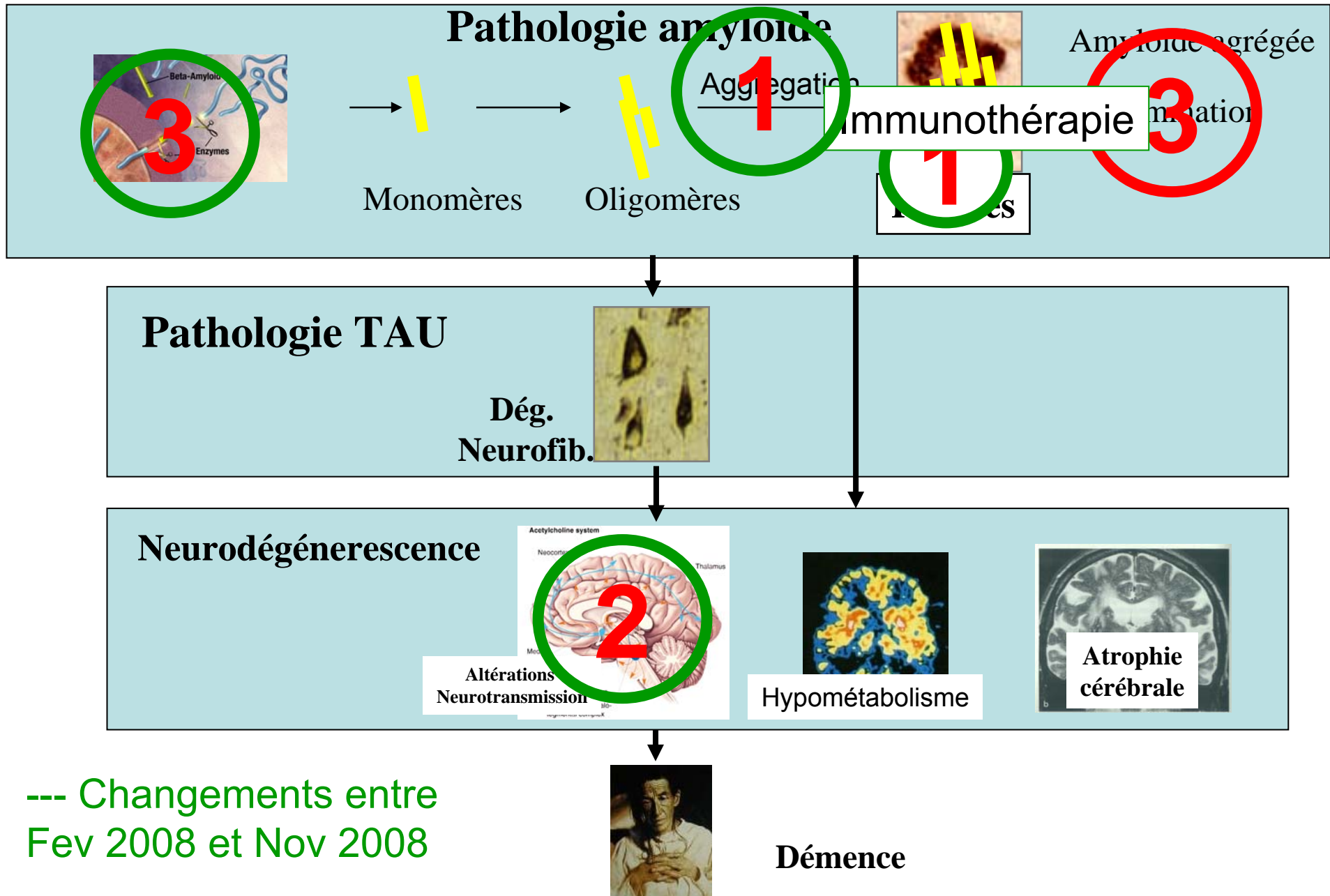
Traitements en phase III



Traitements en phase III (Nov. 2008)



Traitements en phase III (Février 2008)



Plan de la présentation

The logo for CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) consists of the letters 'cea' in a stylized, lowercase font.

- Les lésions et atteintes cérébrales principales associées à la maladie d'Alzheimer
- Histoire naturelle... Une maladie en 3 étapes
 - ❖ Amyloïde beta
 - ❖ Tau
 - ❖ Cascade des progressions
 - ❖ Nouvelles Cibles
- Thérapies actuelles et pistes thérapeutiques
 - ❖ Thérapies actuelles
 - ❖ De la recherche fondamentale à la thérapie
 - ❖ Etat des lieux des pistes thérapeutiques actuelles
- **Nouvelles pistes thérapeutiques: exemple de l'immunothérapie**
- Vers une détection précoce pour une thérapie précoce

Thérapies évaluées



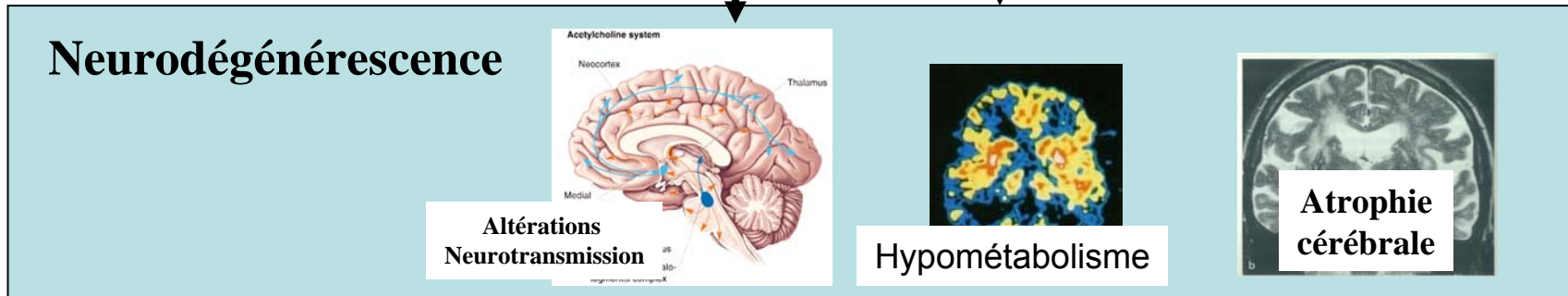
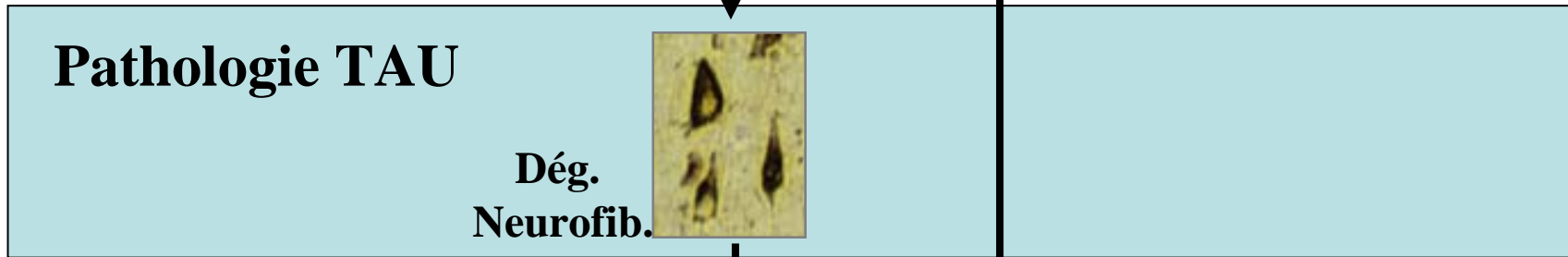
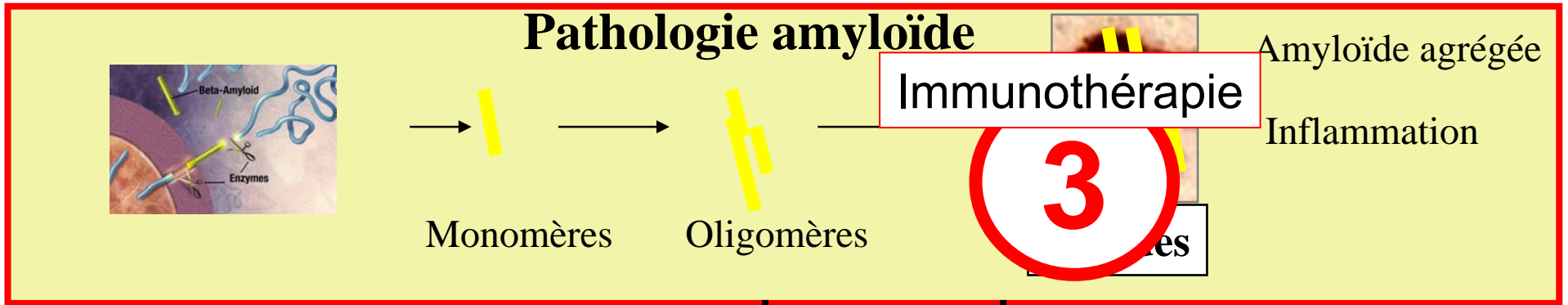
cea



mirCen
Molecular Imaging Research Center

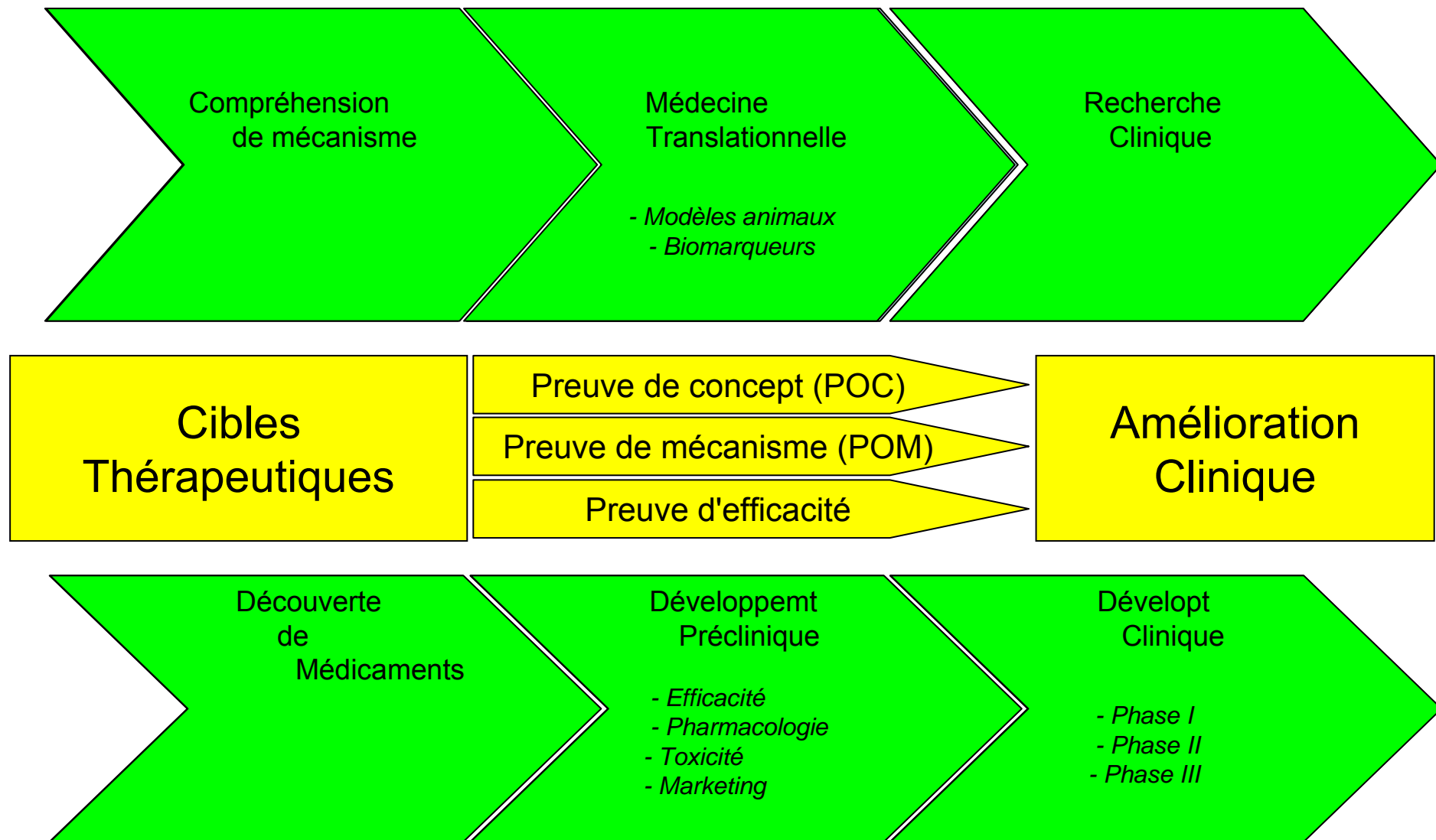
- ❖ Modulation du niveau de vieillissement cérébral
- ❖ Resveratrol
- ❖ Anti-radicalaires
- ❖ Facteurs de croissance
- ❖ Immunothérapies

Traitements contre l'amyloïdose



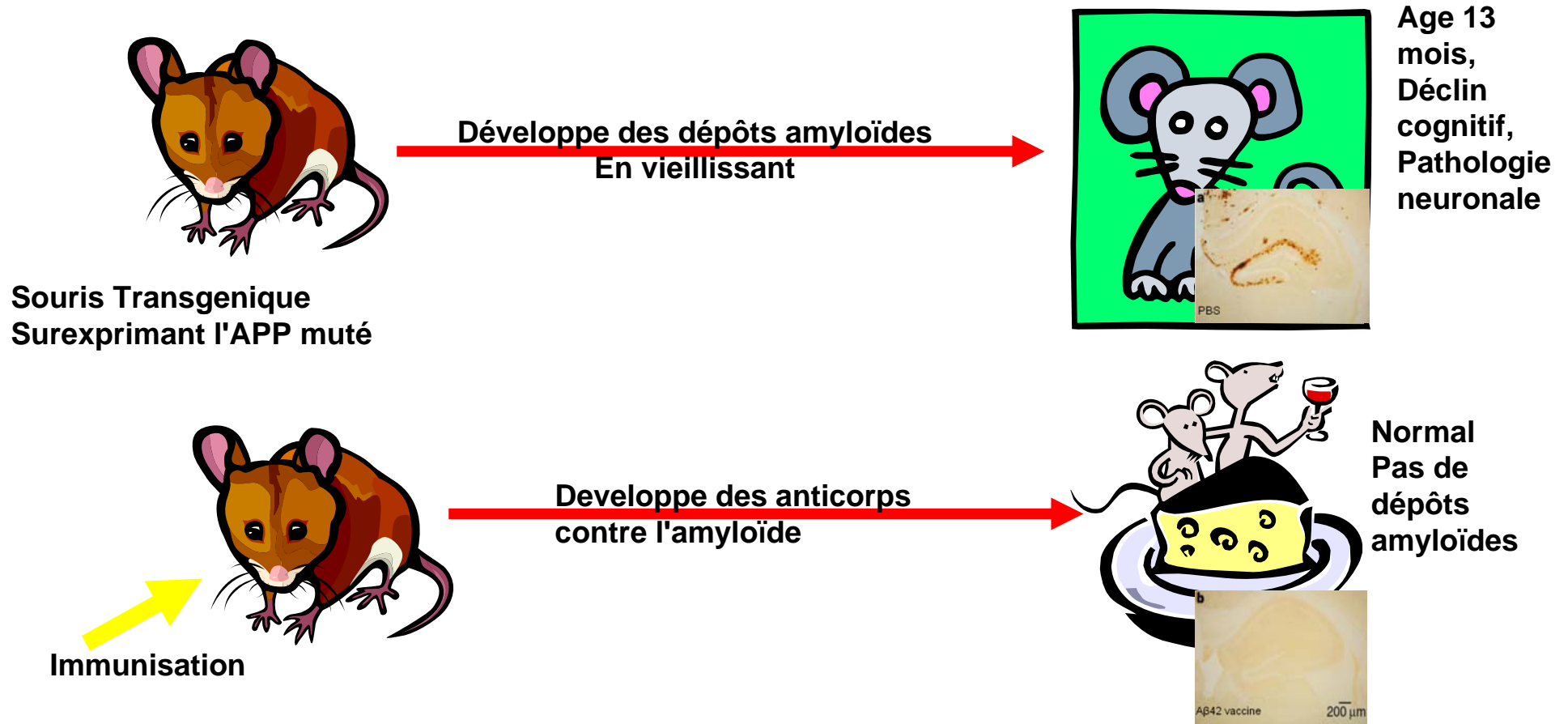
Démence

De la recherche fondamentale à la thérapie



Exemple d'effets d'une immunothérapie

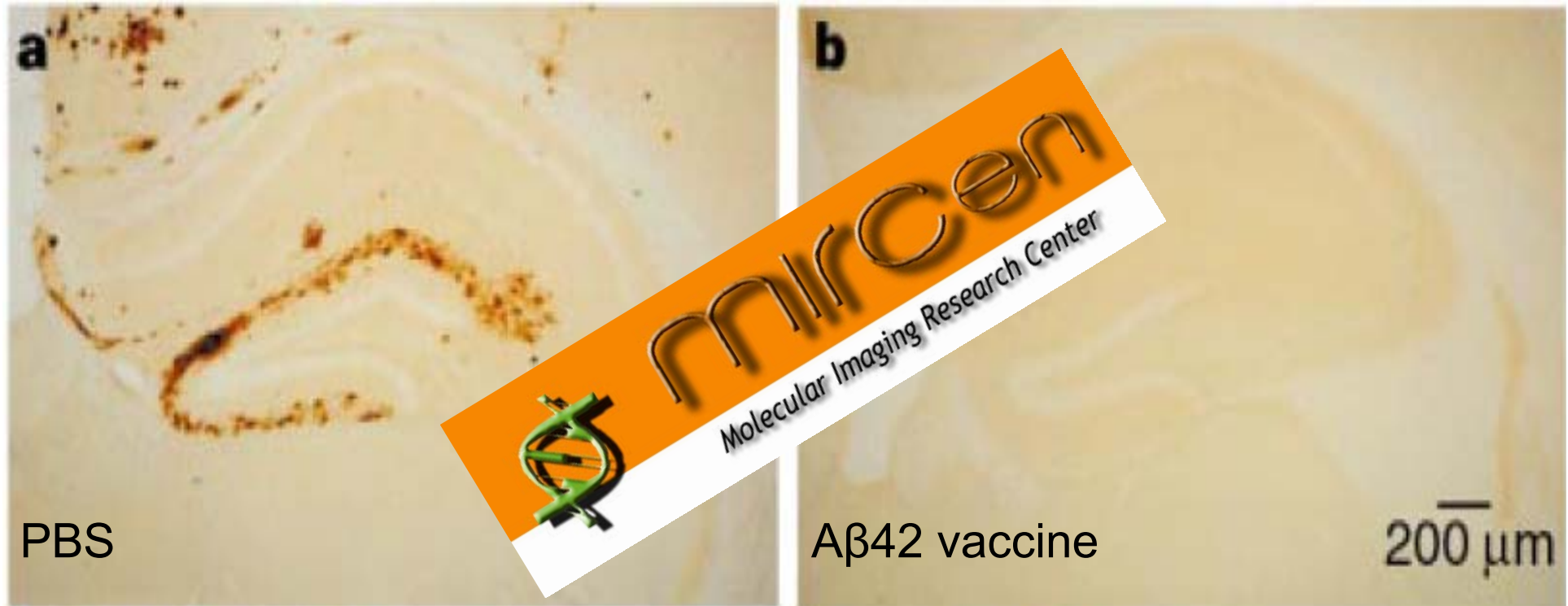
“Vaccination” avec des peptides amyloïdes



Schenk et al. Nature 400: 173-177, 1999

Exemple d'effets d'une immunothérapie

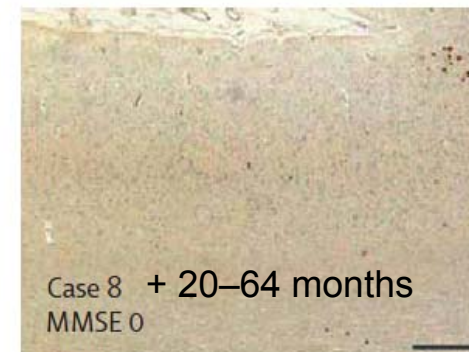
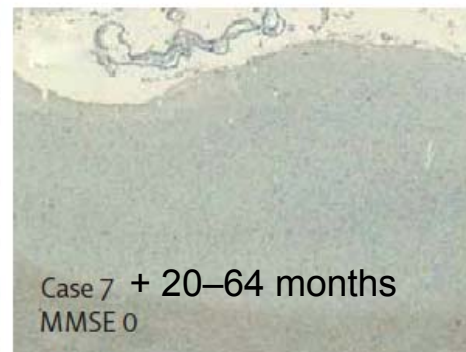
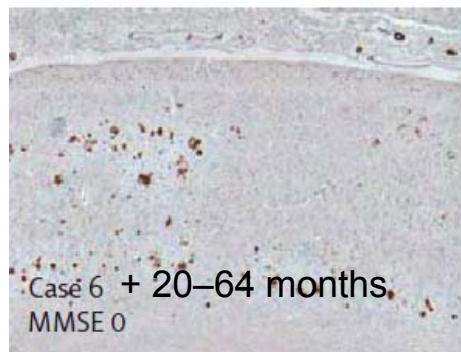
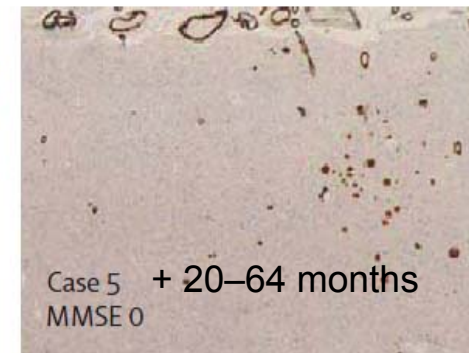
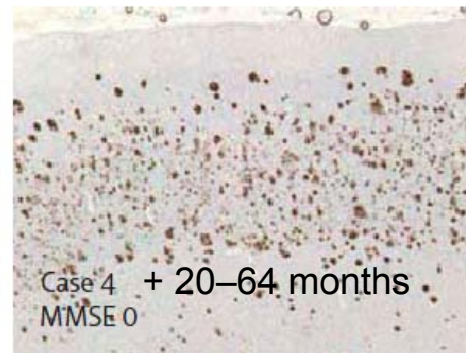
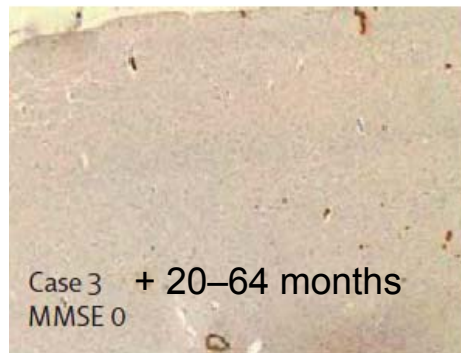
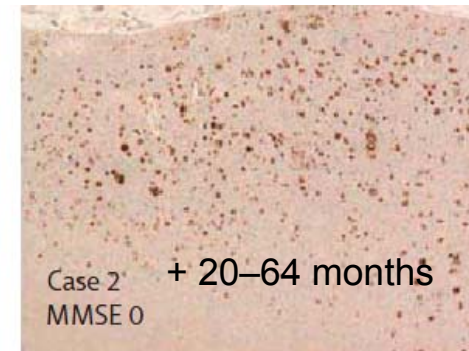
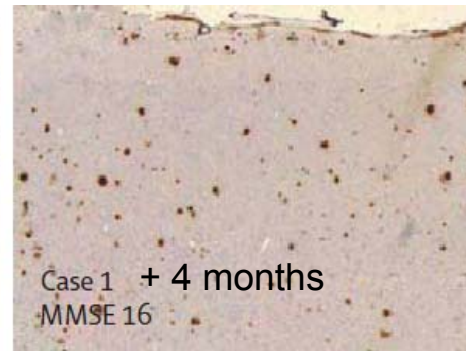
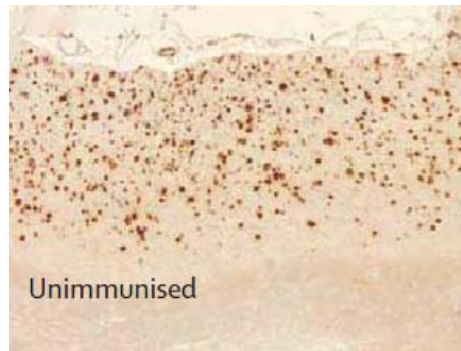
- Effets chez les souris



Schenk, D., Nature 1999

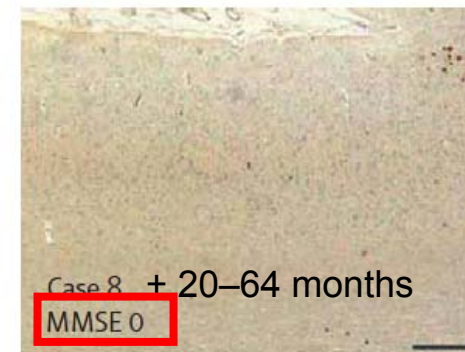
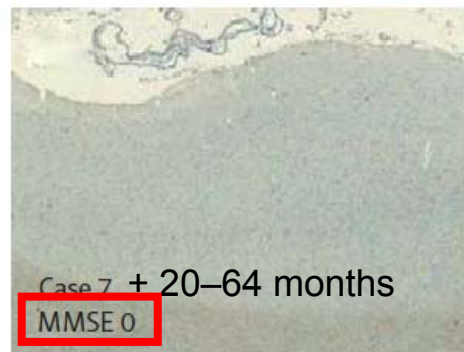
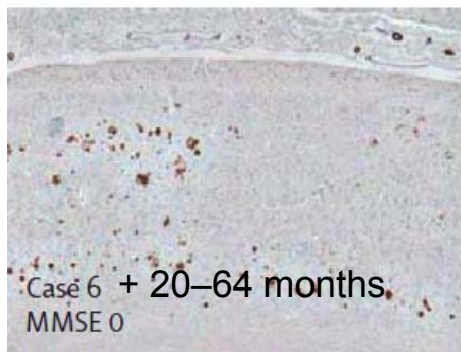
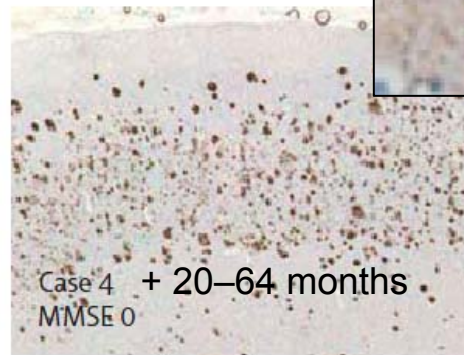
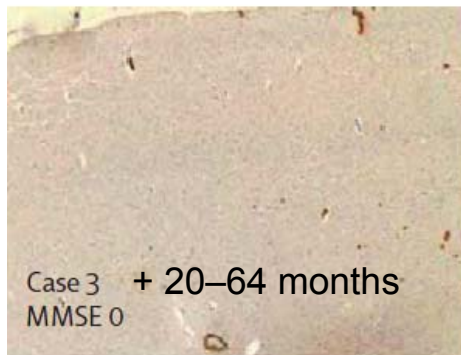
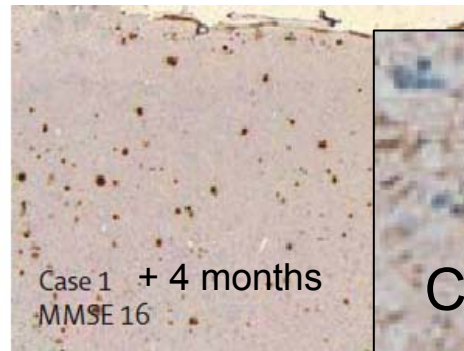
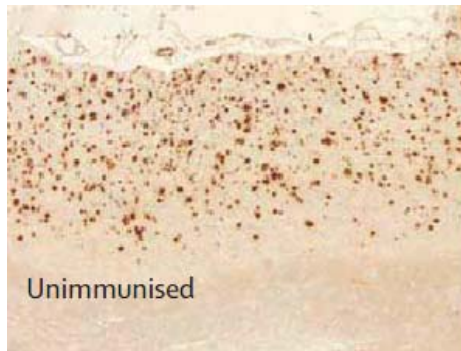
- Amélioration des troubles cognitifs

Et chez l'homme ?



Holmes 2008, Lancet

Et chez l'homme ?



Holmes 2008, Lancet

Pourquoi ?

Normal	Asymptomatique	Mild cognitive impairment (MCI)	Maladie d'Alzheimer Clinique		
			Probable	Possible	Certaine
	8 ans ?	2 ans ?	3 ans	3 ans	3 ans



Patients traités trop tard ?

- Vaccins et adjuvants favorisant une réponse immunitaire toxique (Lymphocytes T) → modulation vers des nouveaux vaccins favorisant un autre type de réaction immunitaire

Immunothérapie les suites



- Explication des causes des encéphalites
- Nouveaux essais sur des stades plus précoces
- 2 types d'immunothérapies
 - ❖ Actives : Dérivés d'amyloïdes
 - ❖ Passifs : Anticorps monoclonaux
- 10 essais en cours
 - ❖ Phases I : 5
 - ❖ Phase II : 2
 - ❖ Phase III : 3

Plan de la présentation

The logo for CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) consists of the letters 'cea' in a stylized, lowercase font.

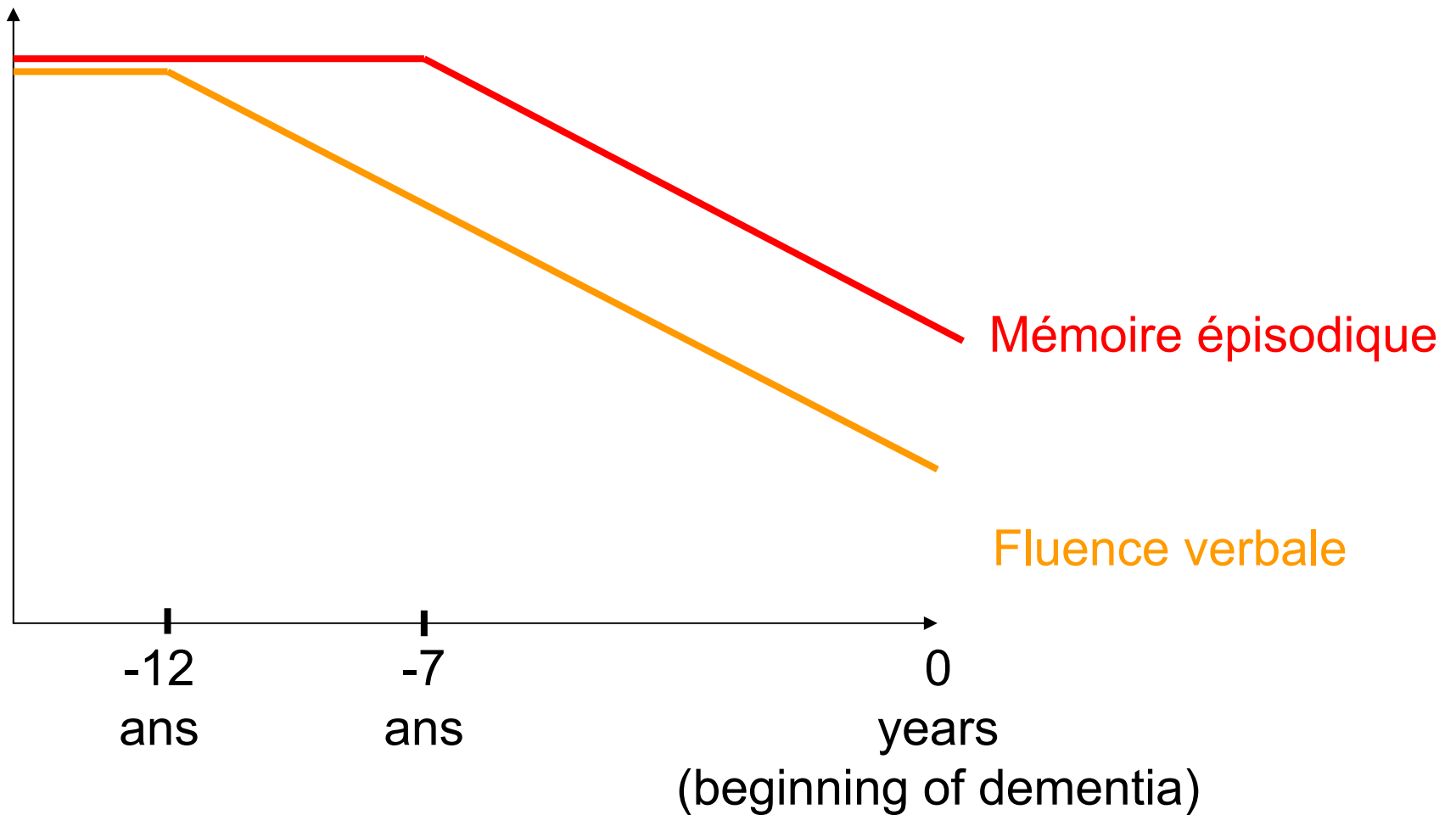
- Les lésions et atteintes cérébrales principales associées à la maladie d'Alzheimer
- Histoire naturelle... Une maladie en 3 étapes
 - ❖ Amyloïde beta
 - ❖ Tau
 - ❖ Cascade des progressions
 - ❖ Nouvelles Cibles
- Thérapies actuelles et pistes thérapeutiques
 - ❖ Thérapies actuelles
 - ❖ De la recherche fondamentale à la thérapie
 - ❖ Etat des lieux des pistes thérapeutiques actuelles
- Nouvelles pistes thérapeutiques: exemple de l'immunothérapie
- Vers une détection précoce pour une thérapie précoce

La maladie d'Alzheimer débute plus de 10 ans avant les premiers symptômes

cea



mirCen
Molecular Imaging Research Center



Vers des biomarqueurs précoces de la maladie

cea



mirCen
Molecular Imaging Research Center

- Utilisation de marqueurs de l'amyloïde en tomographie par émission de positons

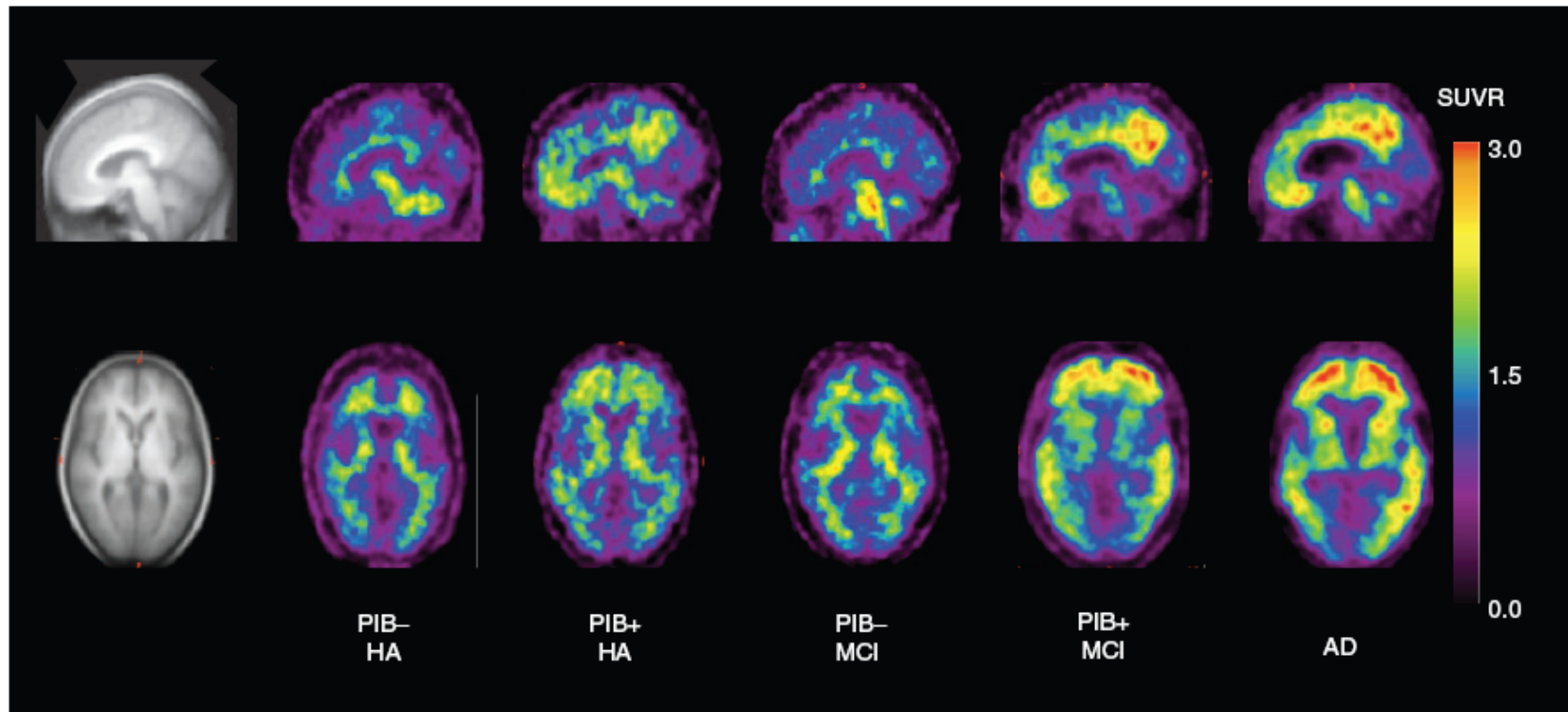


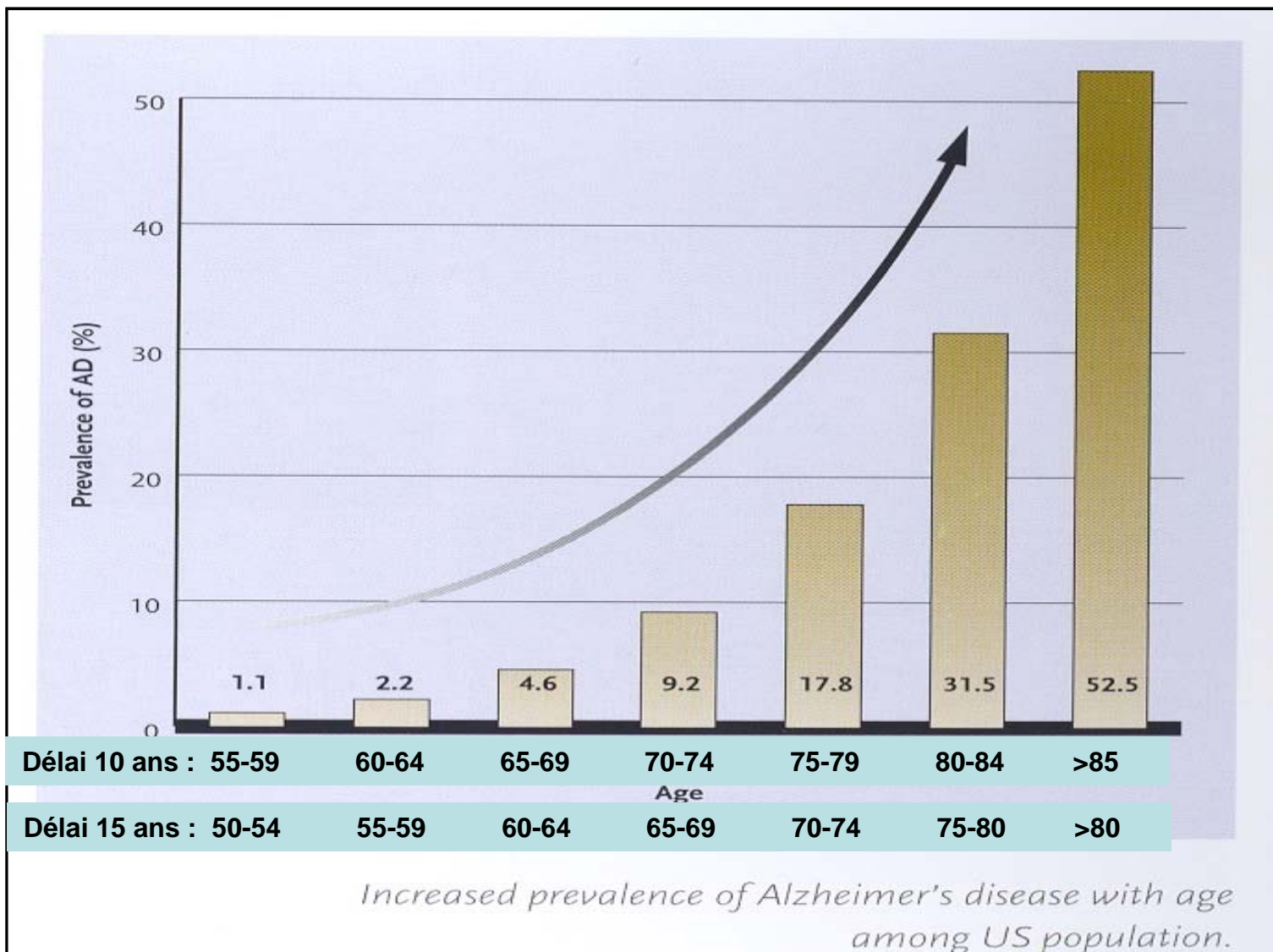
Fig. 2 Typical mid sagittal and transverse ^{11}C -PIB PET images. The scans shown are those of the participant with the median SUVR for the following subgroups: PIB negative HA (SUVR = 1.21), PIB positive HA (SUVR = 1.94), PIB negative MCI (SUVR = 1.25), PIB positive MCI (SUVR = 2.21) and AD (SUVR = 2.36). SUVR is the ratio of standardized uptake value in the neocortex to the cerebellar grey matter reference region and is a measure of neocortical $\text{A}\beta$ burden. The scans have been registered to a standard average MRI (left).

Age de début de la maladie d'Alzheimer

cea



MIRCent
Molecular Imaging Research Center

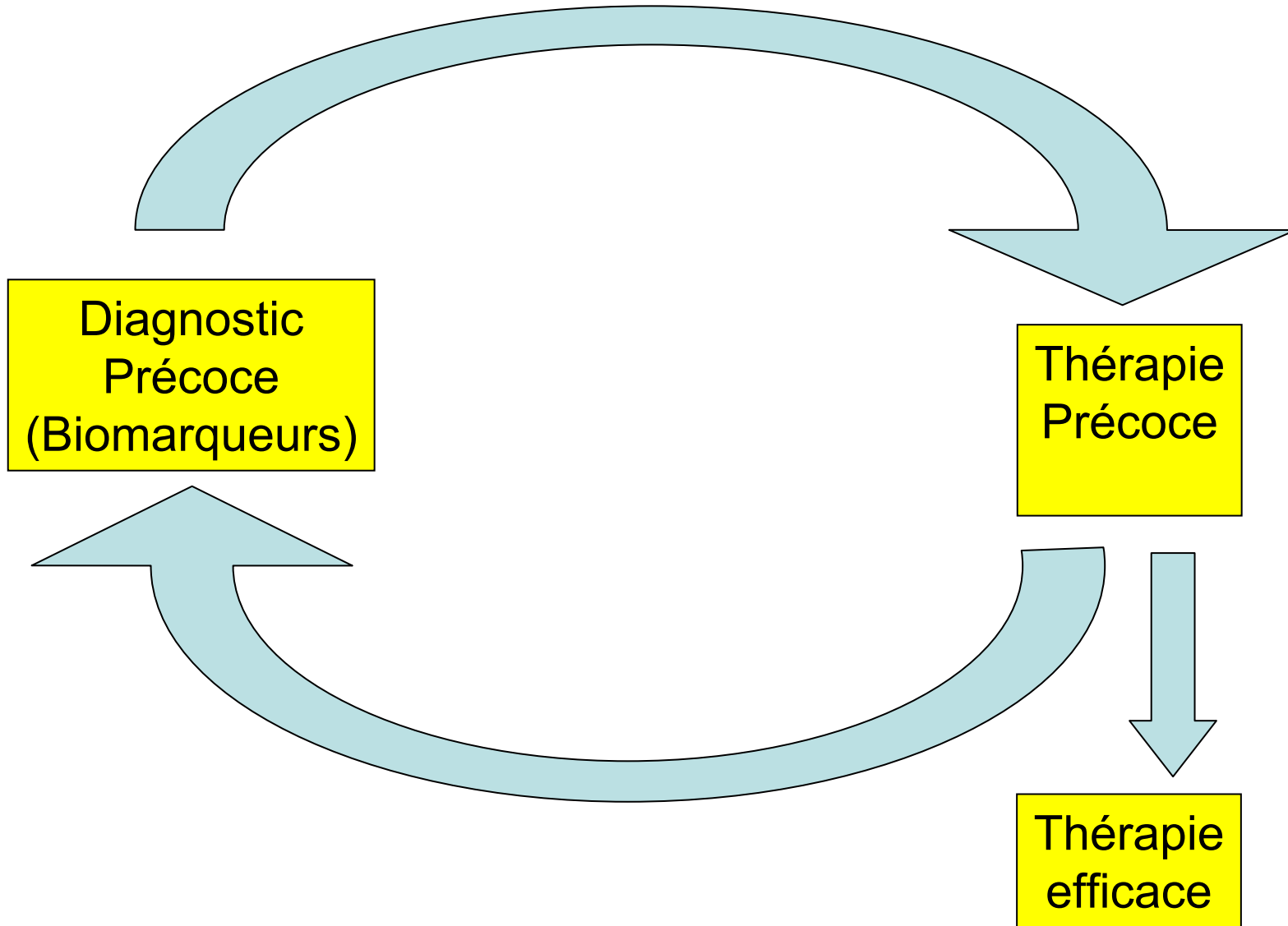


Vers un cercle vertueux contre l'Alzheimer ?

cea



mirCen
Molecular Imaging Research Center



Conclusion

The logo for CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) consists of the letters 'cea' in a stylized, lowercase font.The logo for mirCen (Molecular Imaging Research Center) includes the text 'mirCen' in a bold, lowercase font next to a small icon of a microscope, with 'Molecular Imaging Research Center' written in smaller text below.

- **La recherche sur la maladie d'Alzheimer**
 - ❖ Multiples acteurs avec des rôles complémentaires
- **Que comprend-on de cette maladie ?**
 - ❖ Processus amyloïde débute 10 ans avant les symptômes
 - ❖ Elle induit une pathologie Tau secondaire
- **Quelles sont les pistes diagnostiques?**
 - ❖ Biomarqueurs en IRM
 - ❖ Biomarqueurs des plaques amyloïdes
 - ❖ Biomarqueurs dans les fluides biologiques
 - LCR, Sang ?
- **Quelles sont les pistes thérapeutiques ?**
 - ❖ Immunothérapie ?
 - ❖ Nouvelles cibles en cours d'évaluation (Tau)