

“Et si ce n’était pas Alzheimer ?”

DR BENNYS
CM2R MONTPELLIER



“Et si ce n’était pas Alzheimer ?”

“*LATE syndrome* »

DR BENNYS
CM2R MONTPELLIER



Patiente 82 ans

- La patiente consulte avec son fils.
- Motif d'expertise cognitive en vue d'une habitation familiale.
- Depuis 2019, troubles mnésiques d'évolution progressive et bien compensés, avec amnésie antérograde.
- Maintien global de l'autonomie (ADL 5/6).
- Demande d'APA en cours (IADL 6/8).

BNP

- MMS à 26/30 (-3 rappel; -1 en calcul)
- Discours cohérent, informatif sans manque du mot patent.
- Fonctions instrumentales dans l'ensemble bien préservées.
- Quelques éléments dysexécutifs (flexibilité mentale+ contrôle inhibiteur) BREF 16/18.
- Altération des processus d'encodage -stockage évocation en mémoire épisodique verbale :

BNP

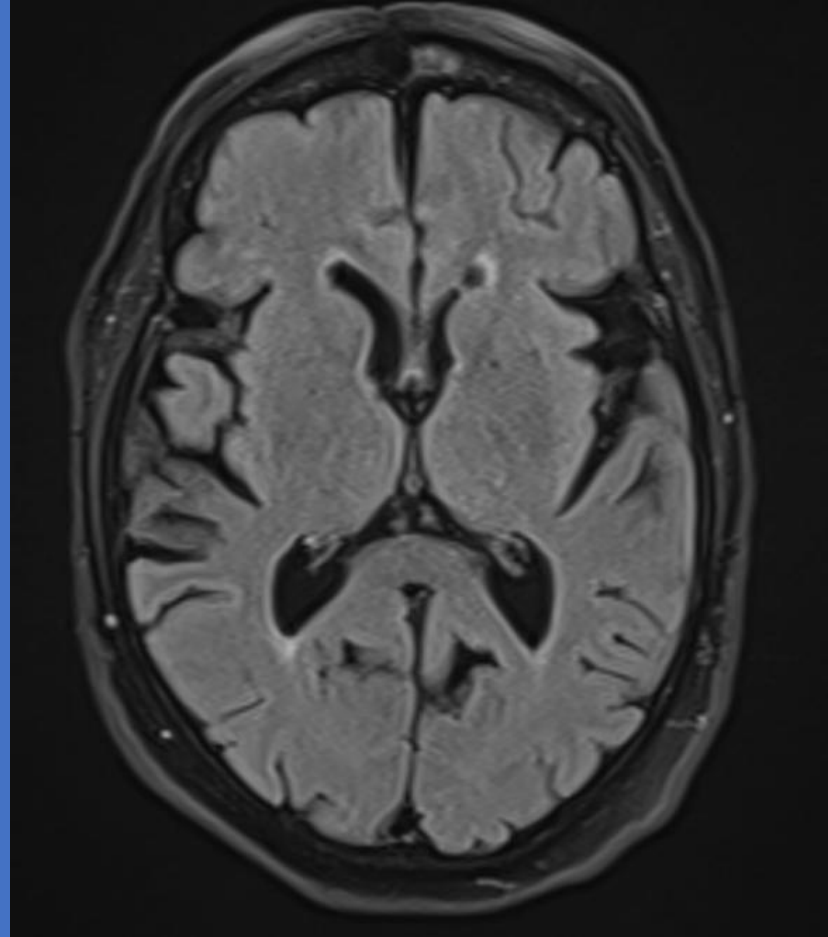
- MMS à 26/30 (-3 rappel; -1 en calcul)
- Discours cohérent, informatif sans manque du mot patent.
- Fonctions instrumentales dans l'ensemble bien préservées.
- Quelques éléments dysexécutifs (flexibilité mentale+ contrôle inhibiteur) BREF 16/18.
- Altération des processus d'encodage -stockage évocation en mémoire épisodique verbale :

• Mémoire épisodique verbale :
- RL/RI 16 (forme 1):

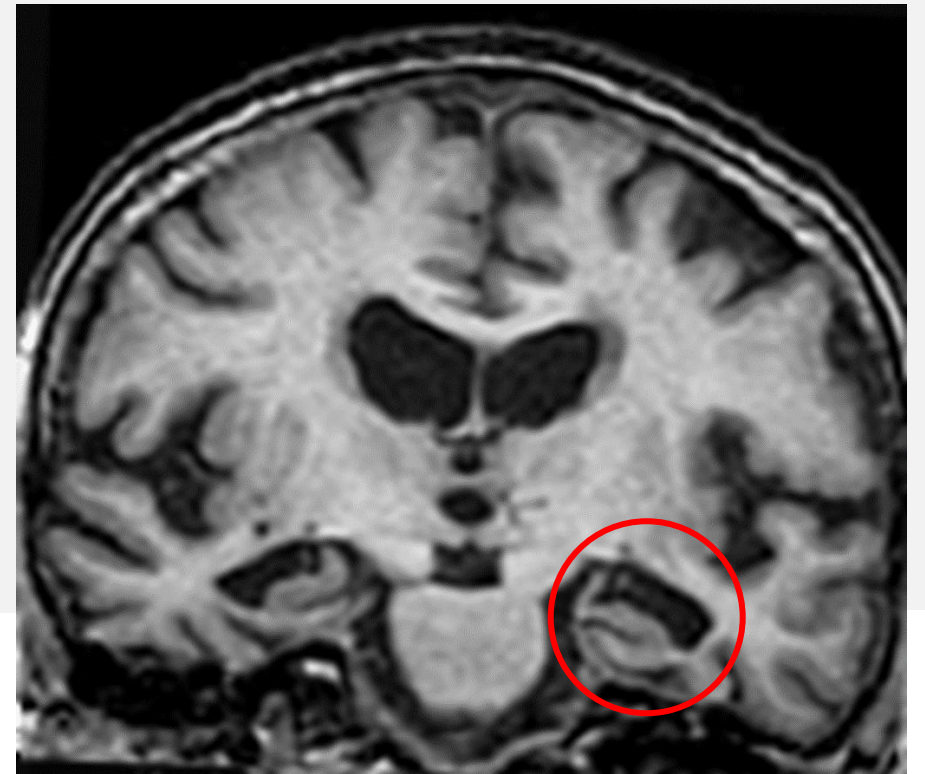
Rappel immédiat : 14/ 16 (c 5-25)

	I	normes	II	normes	III	normes	Diff.	normes
RL. / 16	5	(-1.36)	5	(-1.86)				
R. I / 16	6		arrêt					
R.T. / 16	11	C 1-5						
Recon. : NA	Fausses recon. : NA				Répétit. : 1			
Interférences : 0	Intrusions : 1 RL2				Persévérations : 0			

IRM

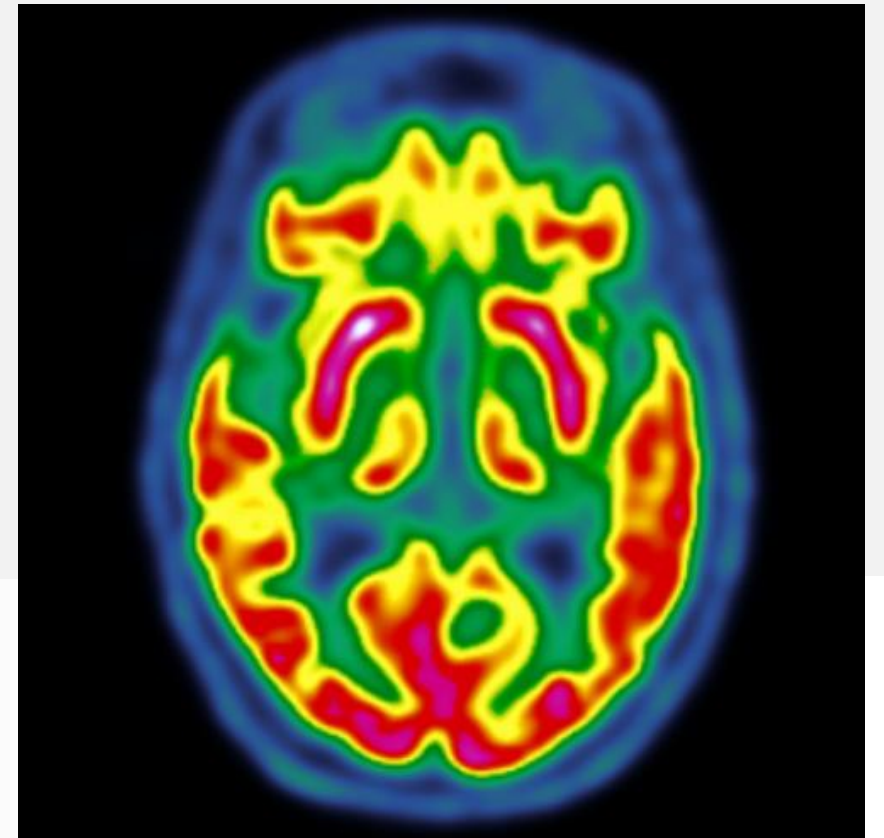
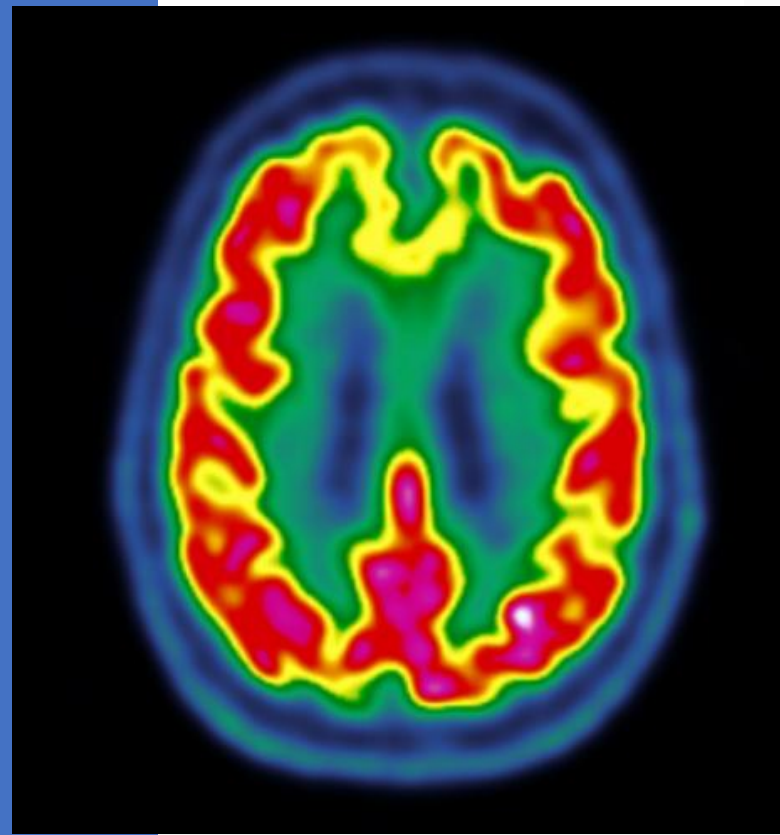


leucopathie vasculaire de grade 1 Fazekas



Scheltens hippocampique à 4 bilatéral

TEP FDG



Absence d'hypométabolisme cortical pathologique à prédominance lobaire

Examens sanguins

Protéine TAU phosphorylée (217) <small>CLEIA (kit CE Fujirebio-Lumipulse G1200)</small>	0.162	pg/mL	(<0.22)
--	-------	-------	---------

Conclusion

Valeur évoquant l'absence d'une amyloïdose cérébrale.

Dans l'étude multicentrique menée au laboratoire (protocole ALZAN, Clinical trials NCT05427448), voir publication « EBioMedicine. 2025 Jun 12;117:105805 », le seuil >0,22 pg/mL permet de détecter une amyloïdose cérébrale avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 85% et un pouvoir prédictif positif de >90%. Un seuil <0,12 pg/mL correspond à un pouvoir prédictif négatif >90% pour l'amyloïdose cérébrale. Ce résultat doit être interprété dans son contexte clinique et en lien avec un médecin.

Biomarqueurs

Examens sur LCR

Peptide Abeta40 <small>CLEIA (kit CE Fujirebio-Lumipulse G1200)</small>	7426	pg/mL	
Peptide Abeta42 <small>CLEIA (kit CE Fujirebio-Lumipulse G1200)</small>	705	pg/mL	
Ratio Abeta42/40	9.5	%	(>7)
Protéine TAU <small>CLEIA (kit CE Fujirebio-Lumipulse G1200)</small>	297	pg/mL	(<400)
Protéine TAU phosphorylée (181) <small>CLEIA (kit CE Fujirebio-Lumipulse G1200)</small>	30	pg/mL	(<60)

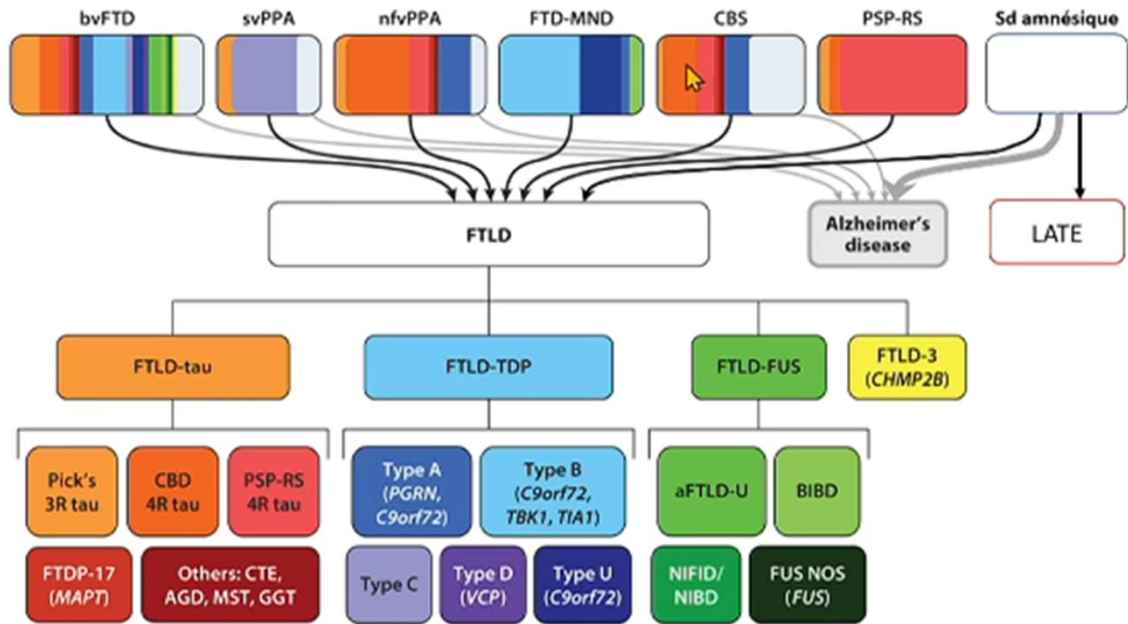
Conclusion

Profil biochimique non compatible avec la maladie d'Alzheimer, avec un amyloïdopathie ou avec une atteinte neuronale importante. Ce résultat doit être interprété dans son contexte clinique et en lien avec un médecin.

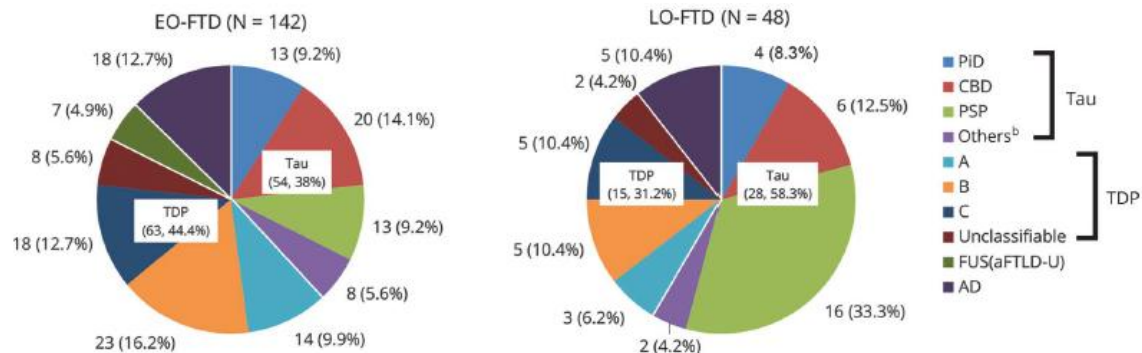
Hypothèses diagnostiques

- Maladie d'Alzheimer ?
- DLFT ?
- Démence mixte ?
- LATE-NC ?
- Sclérose hippocampique
- Autres... ?

Spécificités des DLFT-TDP du sujet âgé



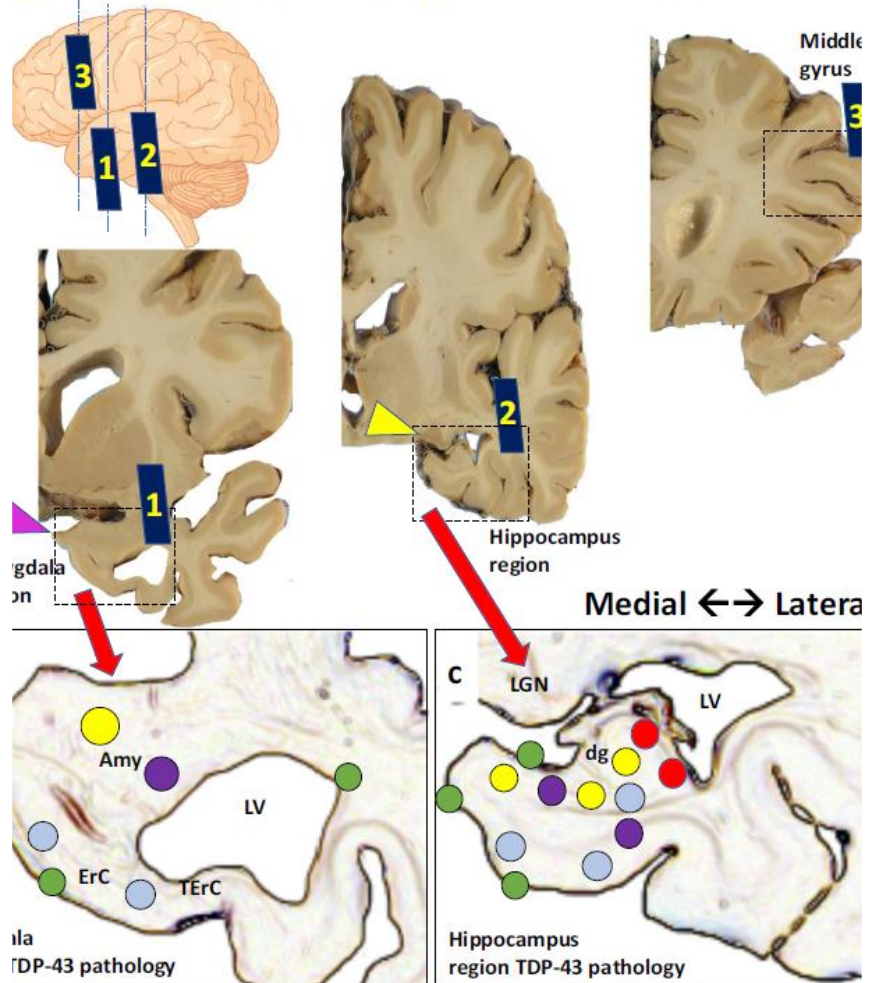
- Pic d'incidence DLFT entre 75 et 79 ans
- **Pattern d'atrophie cérébrale plus diffus**, sans gradient antéropostérieur marqué
- Atrophie **plus temporo-limbique que frontale**
- **Atrophie hippocampique plus marquée** (pouvant faire évoquer à tort une MA dans le contexte)
- Plus de présentations **mnésiques**
- **Formes comportementales plus frustrées** (moins de désinhibition, d'apathie de stéréotypies)



LATE (Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy)

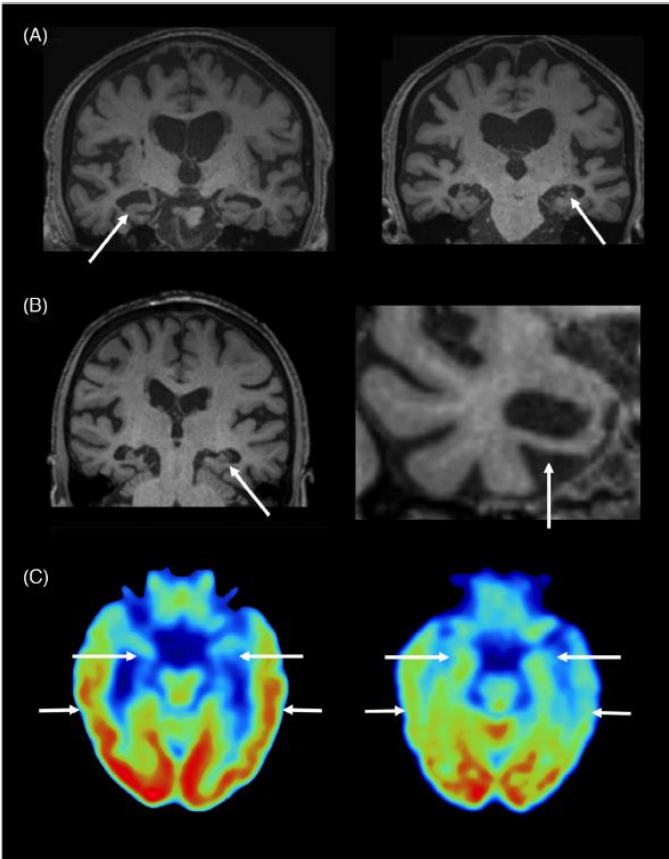
Brain sampling for routine autopsy diagnosis of LATE-N

1. Amygdala; 2. Hippocampus; 3. Middle frontal gyrus



- **TarDopathie** considérée à part des DLFT
- Protéinopathie TDP-43 prédominant dans les **structures limbiques (amygdale, hippocampe, cortex entorhinal)**
- Présentation typique: **amnésie massive isolée, peu évolutive**
- **Atrophie hippocampique marquée (sclérose hippocampique)**
- **Biomarqueurs MA négatifs**
- Forme pure (sans MA ni DLFT) dans 18 à 40% des patients âgés > 75 ans jusqu'à **>60% chez les ≥85 ans** dans certaines cohortes

LANs (Limbic-predominant Amnestic Neurodegenerative Syndrome)



I. Core clinical syndrome^a (1 and 2 required)

1. Primary amnestic syndrome with temporo-limbic memory loss.
2. Other cognitive domains largely spared until much later in the course.
3. May have mild semantic memory impairment.
4. Indolent course with predominant amnestic syndrome present for at least 2 years.
5. Age generally >75 years old.

Probable LATE

Possible LATE

II. Required imaging

Significant hippocampal atrophy (out of proportion to global atrophy)

III. Required supportive features for probable LATE

A negative test of one of the following to rule out amyloid beta ($A\beta$):

- a. Amyloid PET
- b. CSF $A\beta_{42/40}$
- c. CSF p-tau₁₈₁/ $A\beta_{42}$ or t-tau/ $A\beta_{42}$

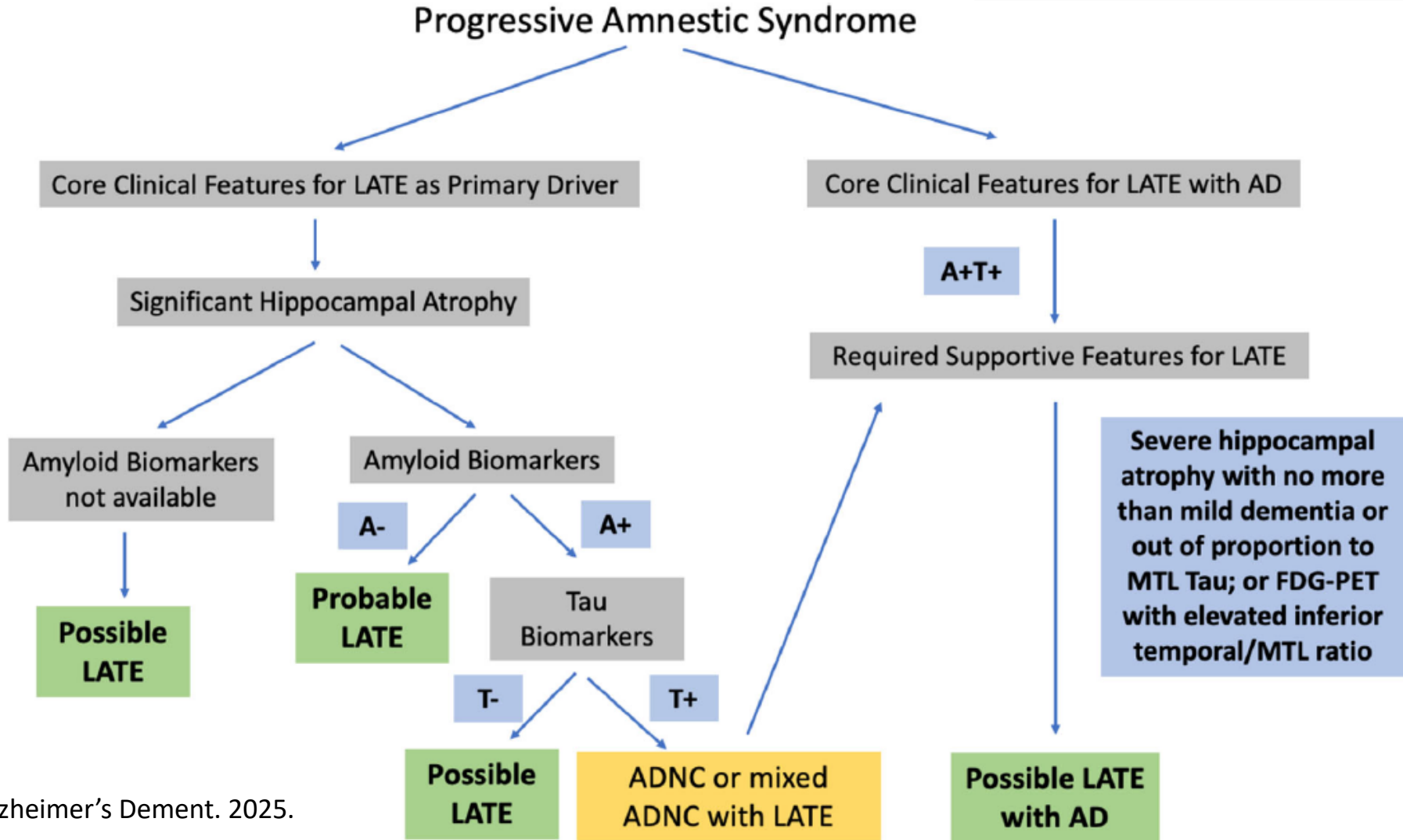
IV. Required additional measures if amyloid positive

If amyloid positive based on III, a negative measure of one of the following tau biomarkers is required:

- a. MTL tau PET (preferred measure)
- b. CSF p-tau₁₈₁

Possible
LATE

LANs (Limbic-predominant Amnestic Neurodegenerative Syndrome)



Wolk et al. Alzheimer's Dement. 2025.

LATE vs AD vs DFT : message clé de différenciation

Caractéristique	FTLD-TDP (DFT)	LATE-NC	Alzheimer (MA)
Protéine principale	TDP-43	TDP-43	Tau + amyloïde β
Distribution initiale	Frontal + temporal antérieur	Amygdale → hippocampe	Hippocampe → cortex temporal médian → pariétal
Extension	Néocorticale fronto-temporale	Progression limbique caudale limitée	Néocorticale diffuse temporo-pariétale
Structures clés	Cortex frontal, temporal antérieur, insula, cingulaire	Amygdale, hippocampe, cortex temporal médian	Hippocampe, précuneus, cortex associatif pariétal
Symétrie	Souvent asymétrique	Plutôt symétrique	Variable, souvent bilatérale progressive
Phénotype clinique	Langage / comportement / exécutif	Amnésique tardif "AD-like"	Amnésique typique progressif
Chevauchement	Possible avec tau / autres FTLD	Souvent comorbidité Alzheimer fréquente	Peut coexister avec LATE chez sujets âgés

Pour conclure..

- Une amnésie hippocampique du sujet âgé n'est pas synonyme de maladie d'Alzheimer.
- La négativité des biomarqueurs Alzheimer doit faire reconsidérer activement le diagnostic.
- Les entités TDP-43 liées à l'âge, notamment le LATE et certaines FTLD tardives, sont probablement largement sous-diagnostiquées.
- L'intégration conjointe des données cliniques, neuropsychologiques, biologiques et d'imagerie est indispensable pour éviter les erreurs diagnostiques, notamment à l'ère des traitements anti-amyloïdes.



Merci

DES QUESTIONS ?

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

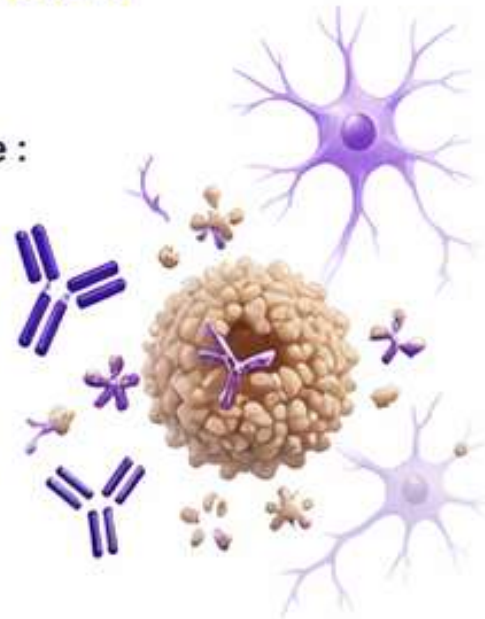
1 Premières thérapies ciblant la physiopathologie

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 :



Cognition
(CDR-SB,
ADAS-Cog)



Fonction
(ADL)



Biomarqueurs
(amyloïde PET,
plasma)

Anti-amyloïde

* Étude de phase 3 CLARITY-AD

3 Médecine de précision et biomarqueurs

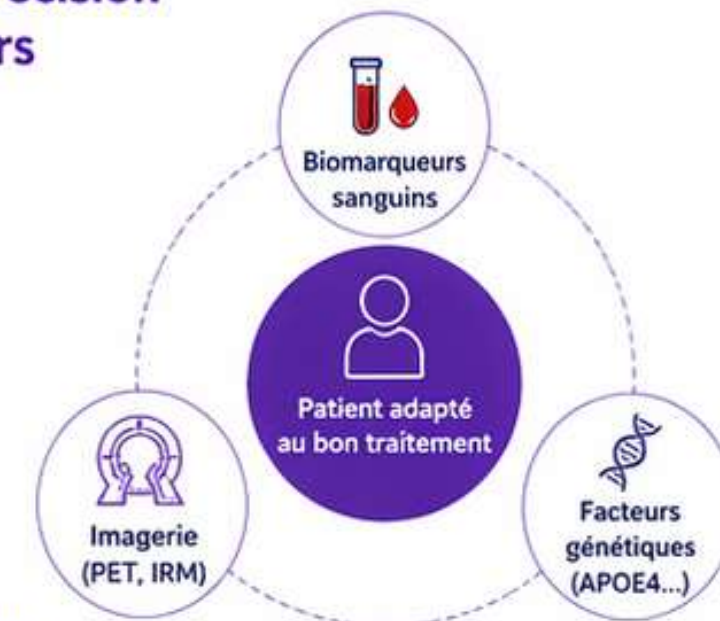
Sélection des patients :

- 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 :



Tau
(tangles neurofibrillaires)



Neuroinflammation
(microglie, cytokines)



Synapses / neuroprotection
(plasticité synaptique)

→ 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
Pas un traitement
curatif



Lecanemab (CLARITY-AD) : résultats clés

Un critère primaire positif sur la progression clinique



Critère primaire : CDR-SB

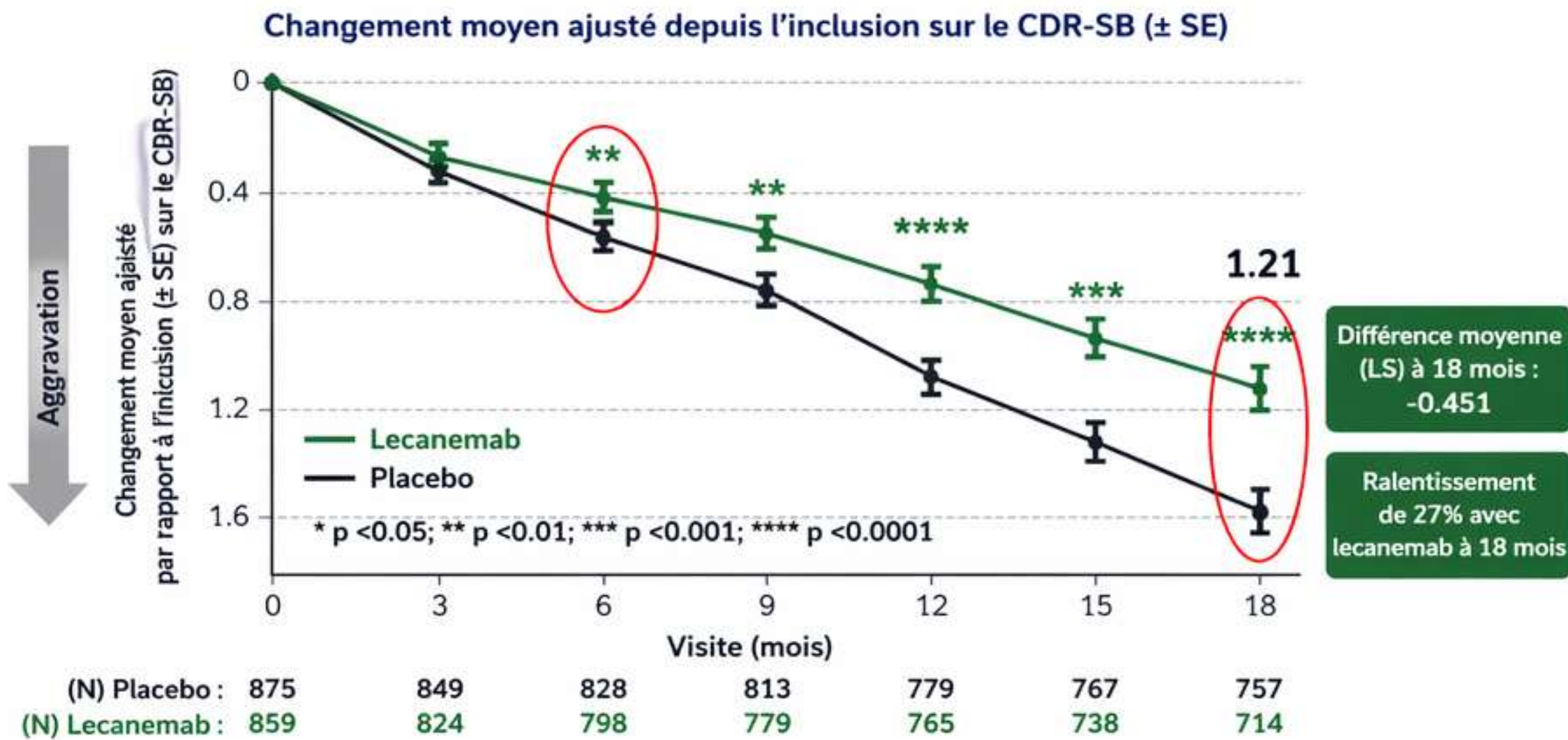
Lecanemab a significativement ralenti la progression de la maladie de 27% à 18 mois et à tous les temps à partir de 6 mois



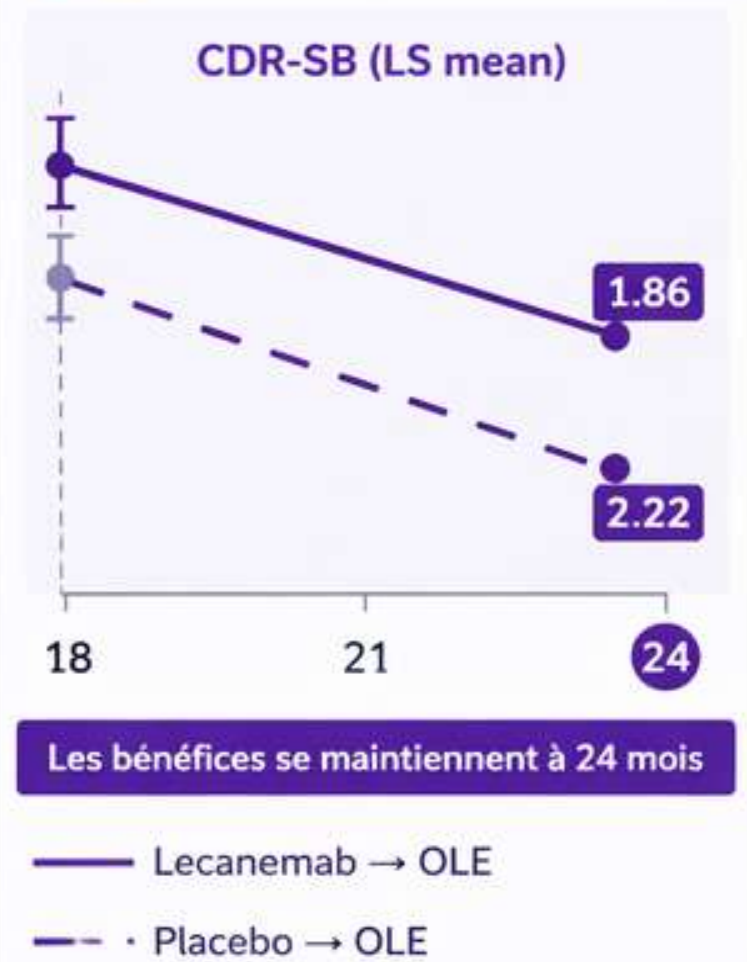
Population
(N = 1 785)

- 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%



Extension en ouvert (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

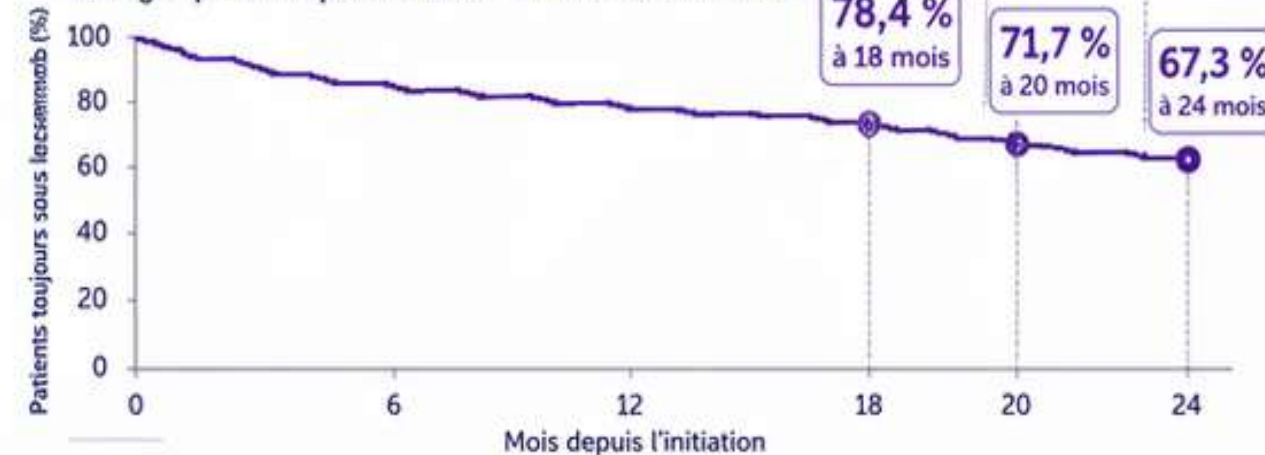


Exposition au traitement

- 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



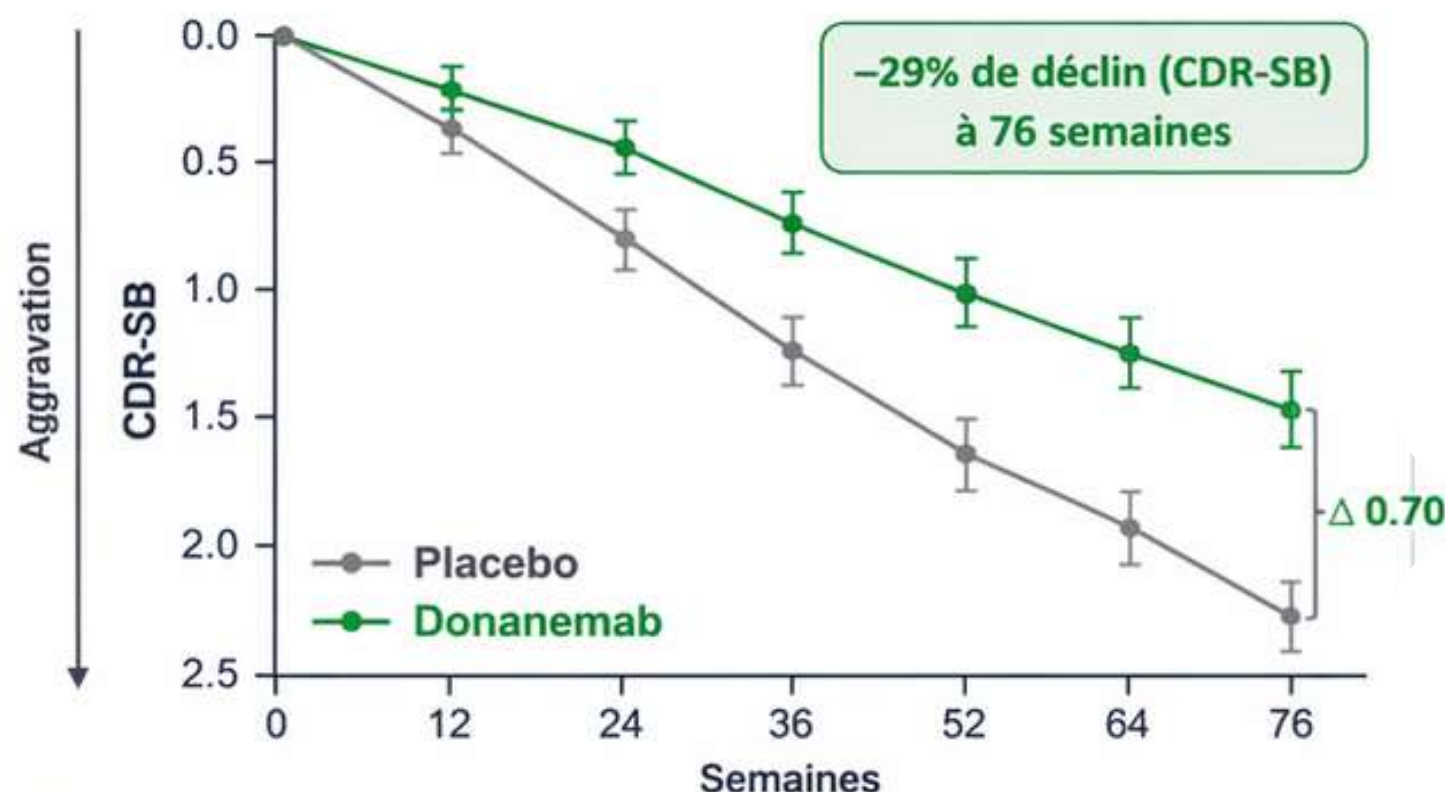
APOE4 porteurs : 69%



Sous traitement
symptomatique : 60%

CDR- SB secondaire

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.



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



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



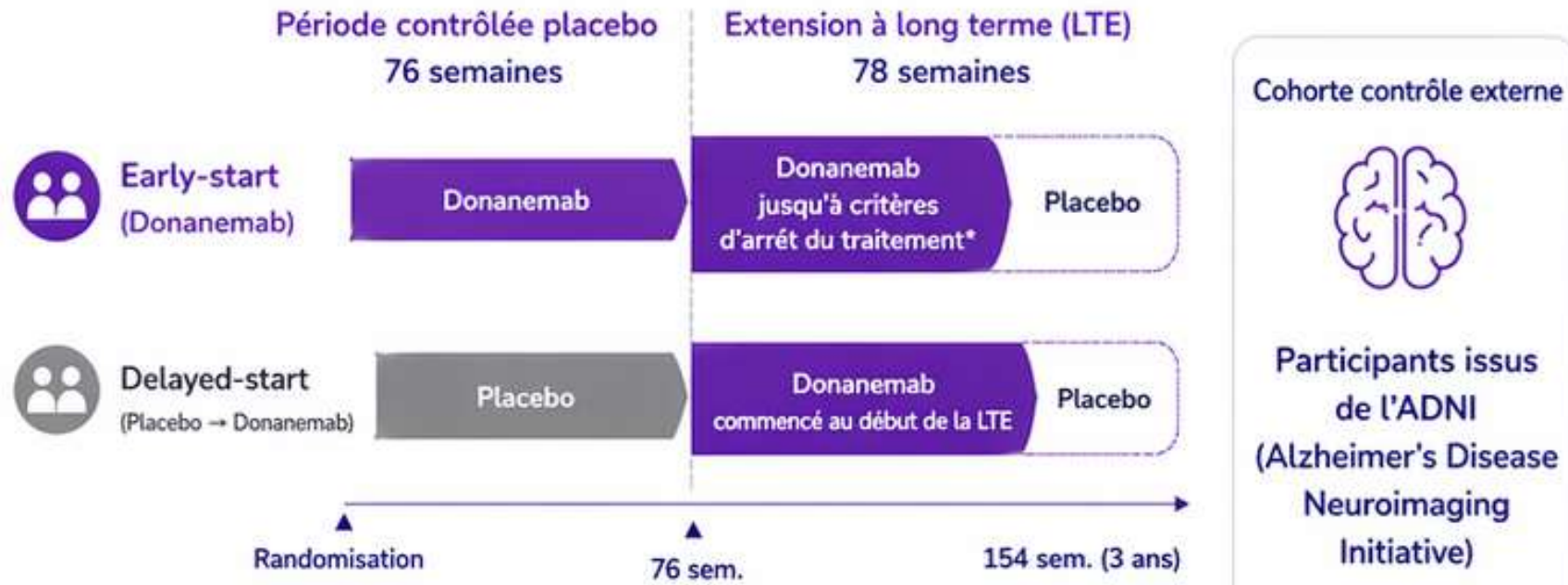
Effets biologiques (secondaires)

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

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

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

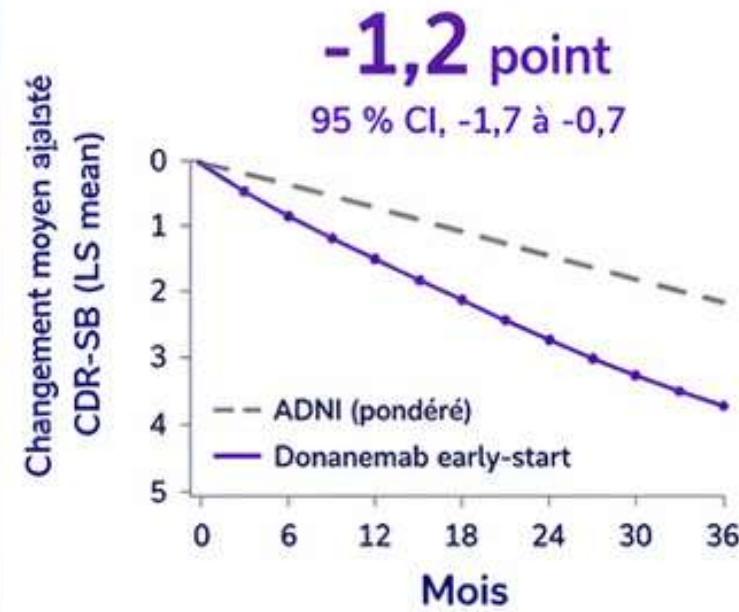
1. ÉTUDE TRAILBLAZER-ALZ 2 : DESIGN



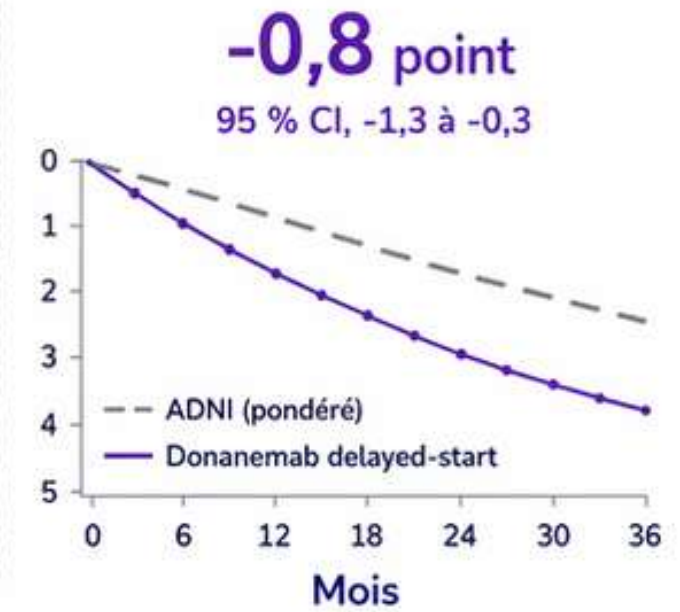
* Critères de fin de traitement liés à l'achèvement du parcours d'amyloïde.

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

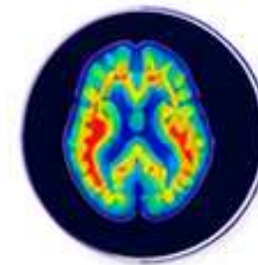


Les participants ayant complété le traitement à 52 semaines ont montré un ralentissement similaire de la progression sur le CDR-SB à 3 ans.



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.

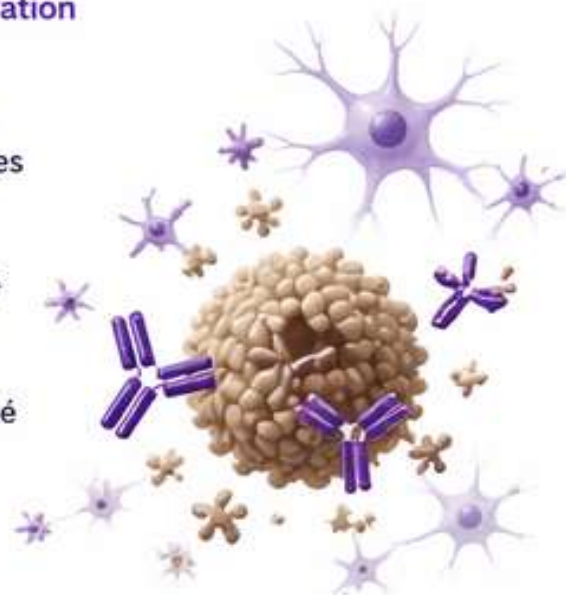
Trontinemab : une nouvelle approche anti-amyloïde avec technologie Brain Shuttle® pour la maladie d'Alzheimer

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

1. TRONTINEMAB : UN ANTICORPS INNOVANT

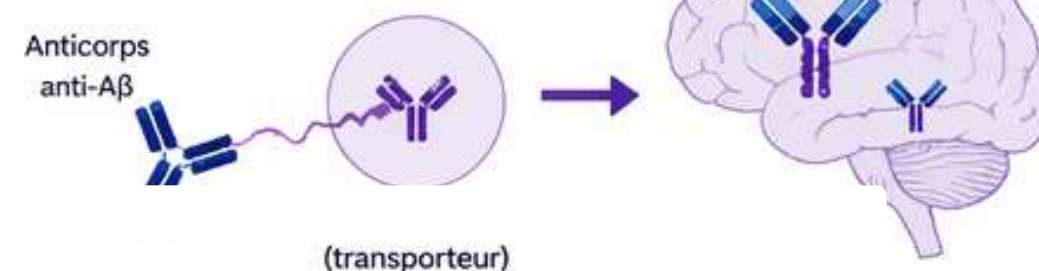
Anti-amyloïde de nouvelle génération

- ✓ 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)



- ✓ Utilise un récepteur endogène exprimé à la surface de la 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

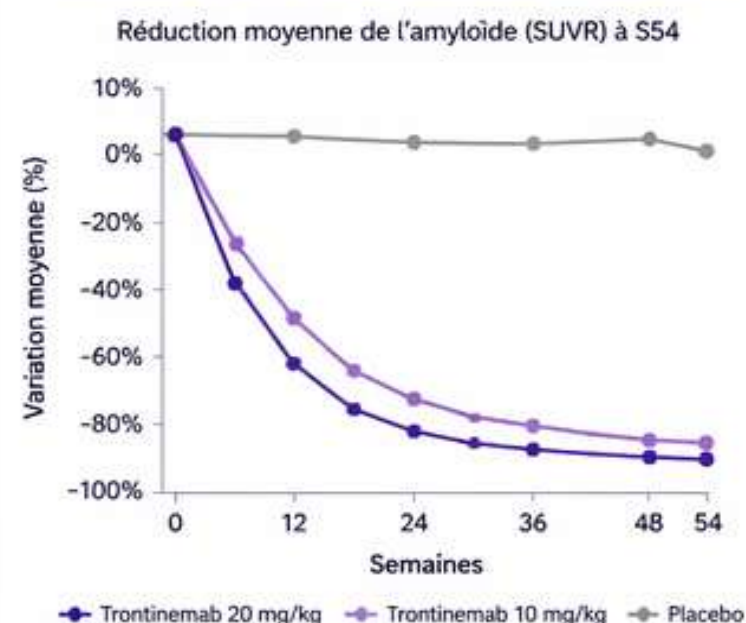
- Objectif**
Évaluer l'efficacité et la sécurité du trontinemab chez des patients à un stade précoce de la MA
- Population**
Stade précoce : MCI dû à la MA ou MA légère
Amyloïde positif (PET ou LCR)
- Traitement**
Trontinemab IV toutes les 4 semaines vs placebo, en complément du traitement standard

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

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

Pour plus d'informations, contactez votre centre investigateur →




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

1. UN CANDIDAT INNOVANT

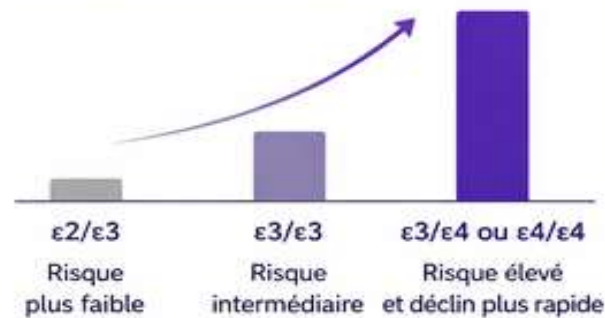
Valiltramiprosate est un modulateur de conformation des protéines (PCFM)

-  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

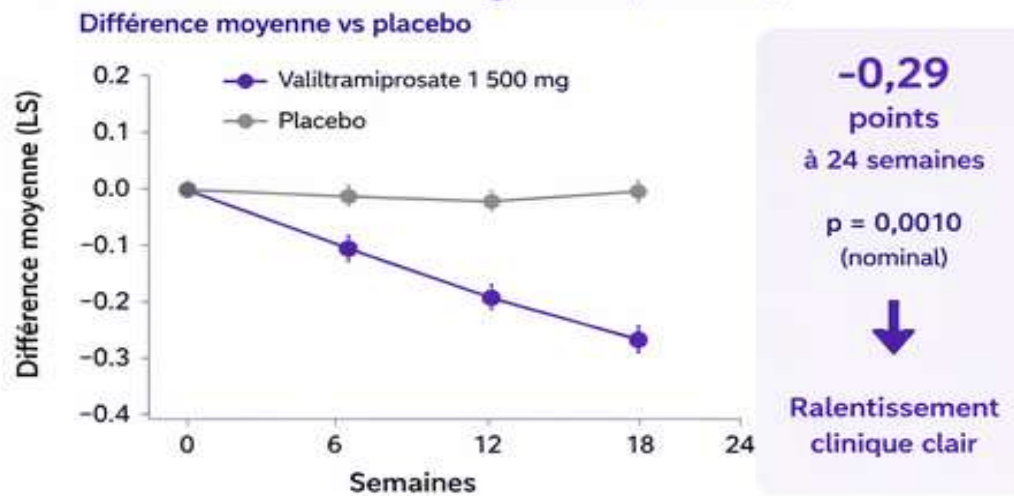
-  **Population**
 - Patients MCI dû à la MA ou MA légère porteurs d'au moins un allèle APOE4
-  **Objectif primaire**
 - CDR-SB à 18 mois
-  **Durée du traitement**
 - 18 mois (extension en ouvert prévue)

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

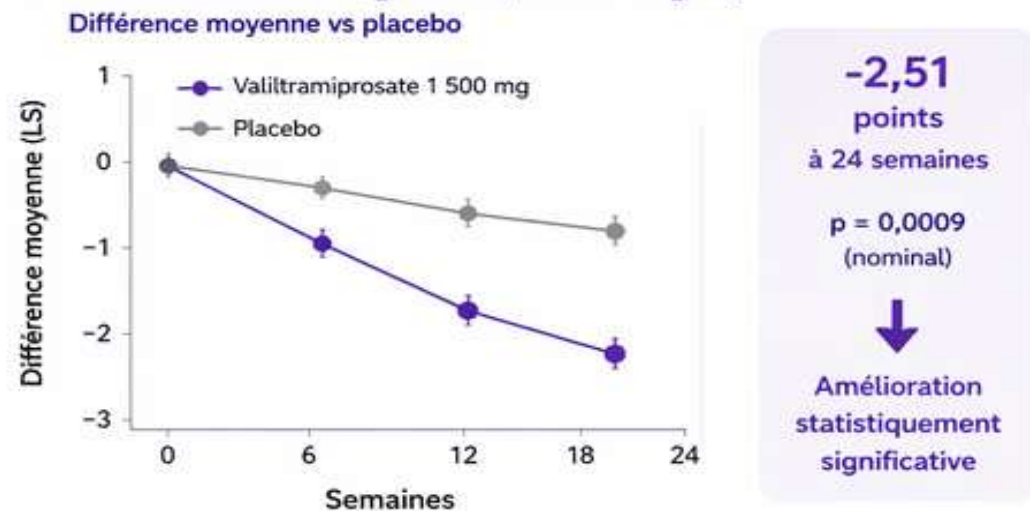
DONT PLUSIEURS CENTRES EN FRANCE

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

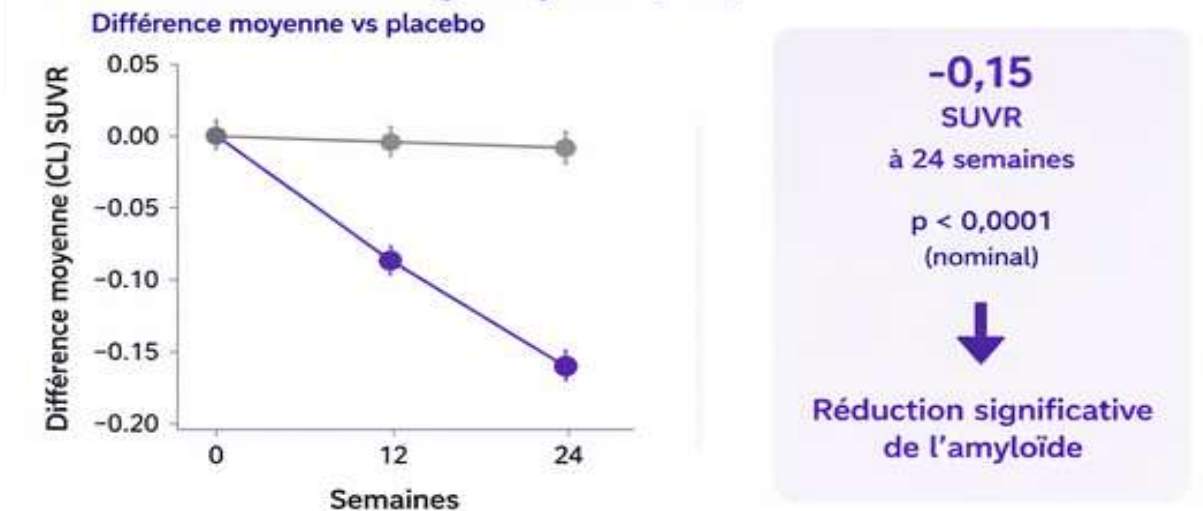
A. Efficacité sur la fonction globale (CDR-SB)



B. Efficacité sur la cognition (ADAS-Cog13)




C. Réduction de la charge amyloïde (PET)




MESSAGE CLÉ

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.



CELIA (NCT05399888): Phase 2 study of BIIB080 (diranersen) in early Alzheimer's disease

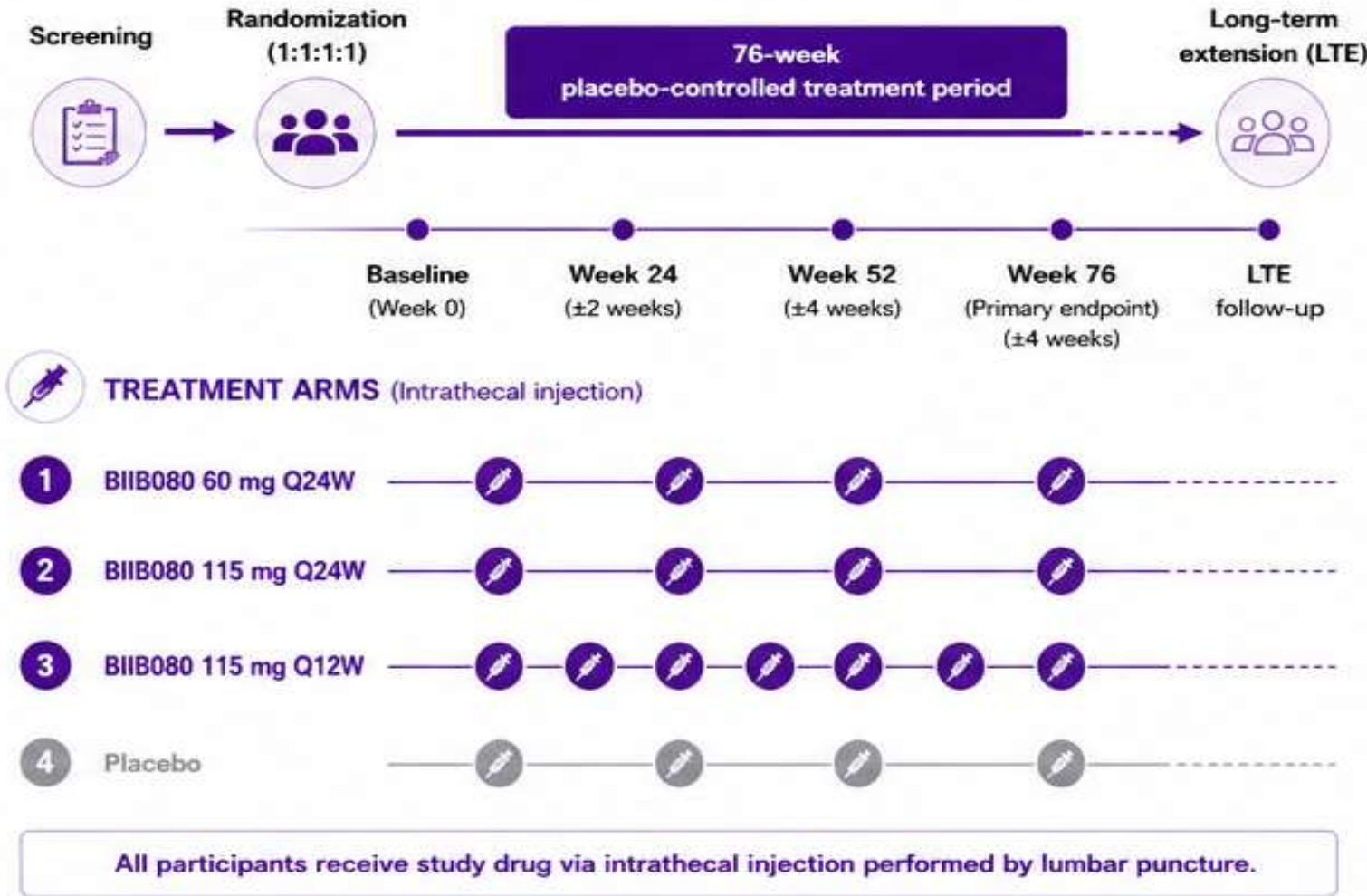
Objective: To evaluate the safety, tolerability and efficacy of BIIB080 (diranersen), an antisense oligonucleotide (ASO) targeting MAPT, in participants with MCI due to AD or mild AD dementia.

POPULATION

- N = 416 participants
- Age 50–80 years
- MCI due to AD or mild AD dementia
- CDR global 0.5–1
- MMSE 21–30
- Confirmed amyloid positivity (PET or CSF)
- No prior anti-amyloid therapy

Key exclusion criteria:
Other neurological or psychiatric disorders, significant medical conditions, anticoagulant use (specific restrictions)

STUDY DESIGN



BIOMARKER SUBSTUDIES

- Tau PET substudy**
¹⁸F-MK6240 Tau PET
 • Subset of ~200 participants
- Amyloid PET substudy**
¹⁸F-florbetapir Amyloid PET
 • Subset of ~200 participants
- CSF biomarker assessments**
 • t-tau
 • p-tau181
 • Neurofilament light chain (NFL)
 • Other exploratory biomarkers

TOPLINE RESULTS (April 29, 2024)

PRIMARY ENDPOINT **✗ NOT MET**
 Change from baseline to Week 76 in CDR-SB (analysed using a dose-response approach)
 No statistically significant dose-response relationship vs placebo.

CLINICAL RESULTS – SIGNAL OBSERVED

Pre-specified analyses

	BIIB080 60 mg Q24W	
CDR-SB (LS mean change vs placebo at Week 76)	-0.37 (p = 0.03)	Slowing of clinical decline vs placebo

Greatest numerical effect observed with the 60 mg Q24W dose

BIOMARKER RESULTS – ROBUST AND SUSTAINED

Reduction vs placebo at Week 76

		BIIB080 60 mg Q24W	BIIB080 115 mg Q24W	BIIB080 115 mg Q12W
CSF biomarkers (LS mean % change)	t-tau	-62%	-56%	-69%
	p-tau181	-59%	-49%	-65%
Tau-PET (florbetapir) (SUVr change)		-40%	-36%	-41%

✓ Reductions were robust, dose consistent and sustained

ENDPOINTS

PRIMARY ENDPOINT

- Change from baseline to Week 76 in **CDR-SB** (dose-response relationship)

SECONDARY & EXPLORATORY ENDPOINTS

- Clinical cognition**
 - ADAS-Cog13
 - iADRS
- Function**
 - ADCS-ADL (MCI & ADL)
- Biomarkers**
 - Tau-PET (¹⁸F-MK6240)
 - Amyloid PET (¹⁸F-florbetapir)
 - CSF biomarkers (t-tau, p-tau181, NFL)
- Safety**
 - Adverse events, serious adverse events, tolerability
- Other exploratory**
 - Brain volume (MRI)
 - Patient reported outcomes

SAFETY & TOLERABILITY

- Overall safety profile consistent with Phase 1b
- Higher incidence of serious adverse events with higher doses (115 mg Q24W and 115 mg Q12W)

TAKE-HOME MESSAGE

- Primary endpoint (CDR-SB dose-response) was not met.
- A pre-specified analysis showed a statistically significant slowing of clinical decline with BIIB080 60 mg Q24W.
- Robust and sustained reductions in CSF tau biomarkers and Tau-PET across doses.
- Data support continued development and inform selection of 60 mg Q24W as the Phase 3 dose.**

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

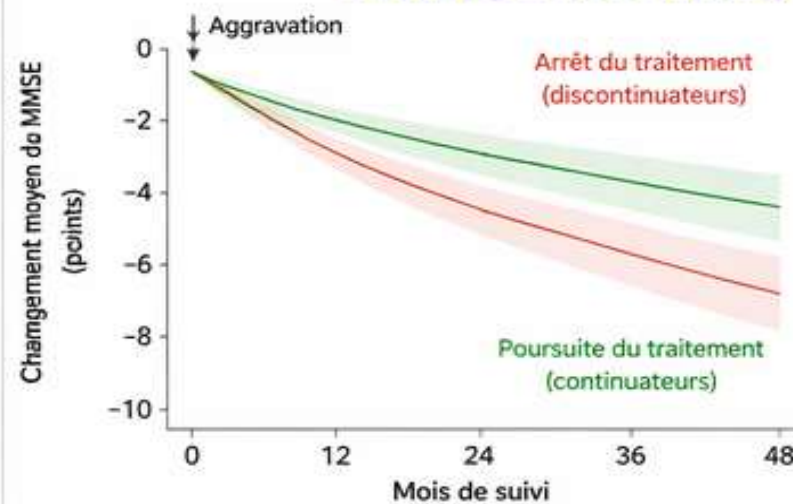
Âge moyen : 78,6 ans
Femmes : 66 %
MMSE moyen : 20,2
(maladie légère à modérée)



Suivi dans les conditions réelles
de pratique clinique en France

4. RÉSULTATS CLÉS

DÉCLIN COGNITIF (MMSE)

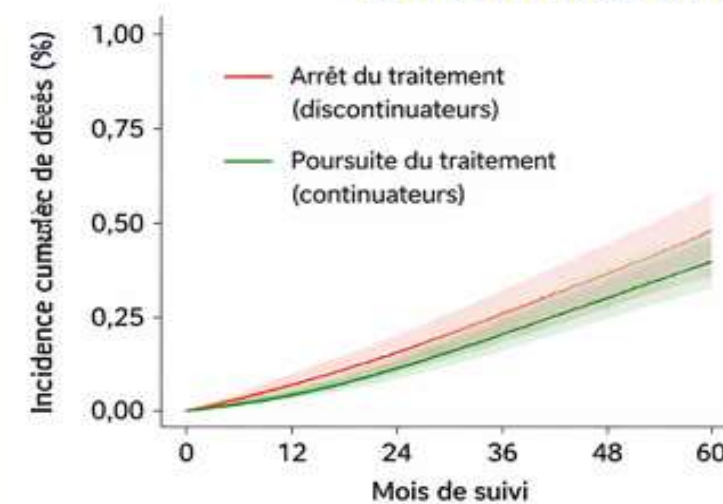


Différence moyenne de déclin MMSE
(arrêt vs poursuite)

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 préspecifiées 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

