



Troubles cognitifs neuro-évolutifs

Cours DES MPR 04/04/25

Pr Matthieu Lilamand

Service de Gériatrie Hôpital Lariboisière-Fernand Widal

INSERM UMR-S 1144 Université Paris Cité



Alzheimer ?

Trouble neurocognitif ?

~~**Démence ??**~~

Altération cognitive?

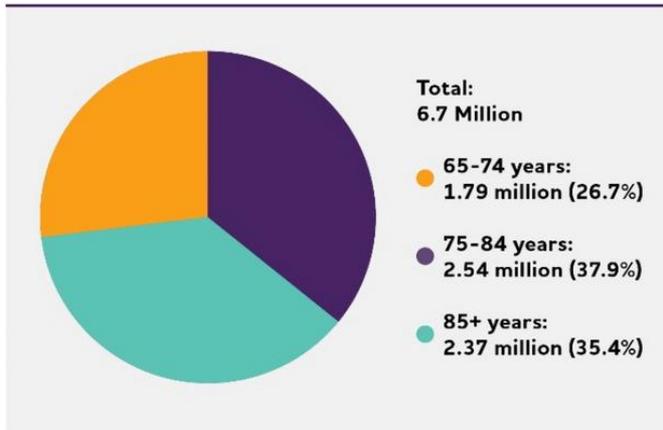
Mild Cognitive impairment ?

Plan

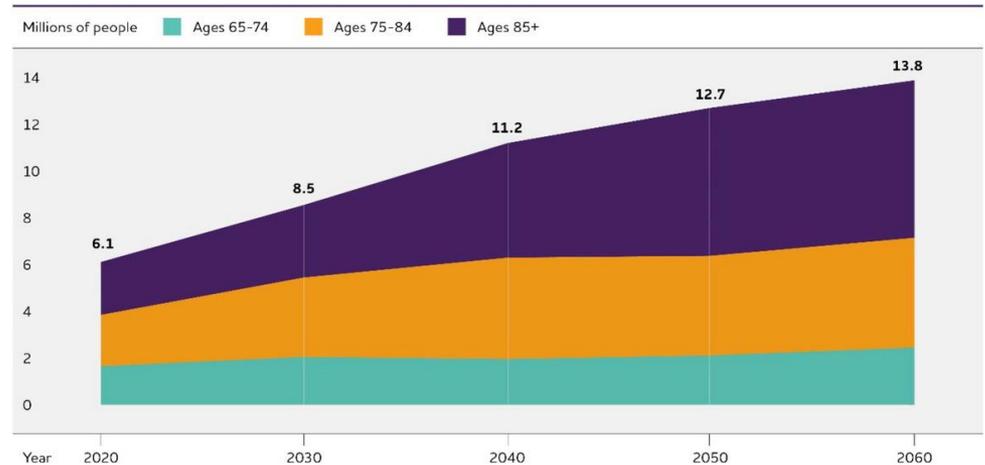
- Epidémiologie des TNC
- Classification des TNC
- Approche clinique et enjeux diagnostiques
- Focus sur 3 causes neurodégénératives :
 - Maladie d'Alzheimer
 - Maladie à corps de Lewy
 - Dégénérescence lobaire fronto-temporale

Epidémiologie des TNC majeurs

73 % des MA ont plus de 75 ans



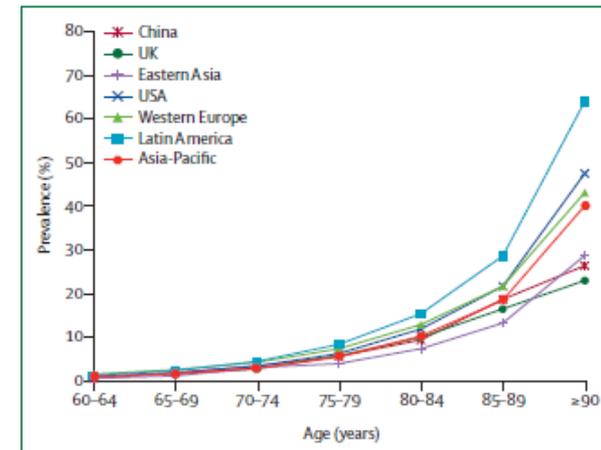
Les 85+ représenteront 50 % des patients avec trouble neurocognitif majeur



ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT 2023 Alzheimer's disease facts and figures

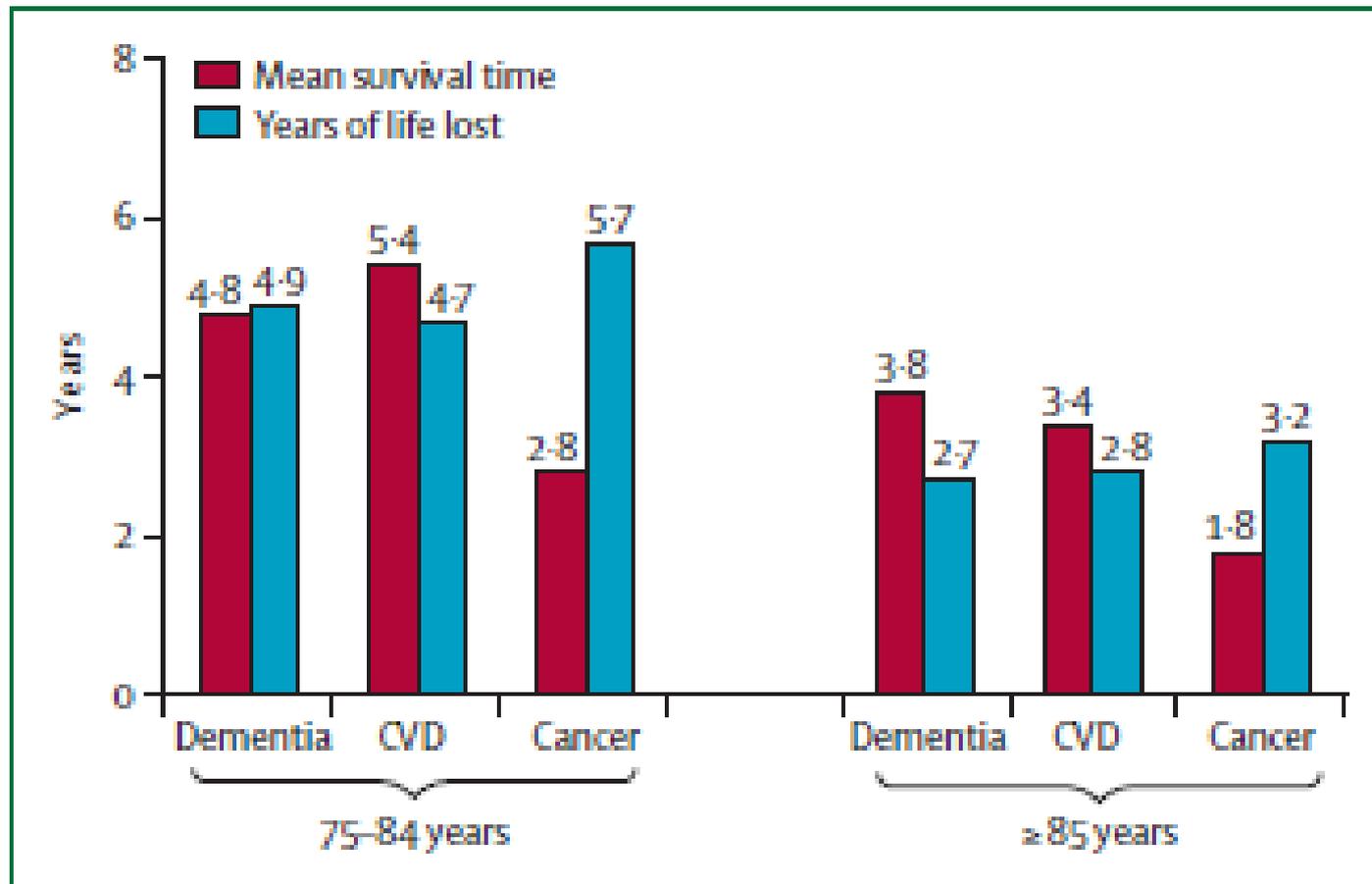
Monde : 60 M en 2023 → doublement en 2060 ?!

Environ **2/3** des TNC dus à la MA



Winblad et al. Lancet Neurol 2016

Un fardeau comparable aux cancers ou aux maladies cardiovasculaires...



Banque Nationale Alzheimer : Diagnostic en trois dimensions

- 1. Stade
 - Absence de trouble mental
 - Plainte cognitive isolée (SCI)
 - Trouble neurocognitif mineur (MCI)
 - **Trouble neurocognitif majeur** (*démence*)
 - **Déclin** d'une ou plusieurs fonctions
 - **Objectivable** (BN ψ)
 - Impact significatif sur les **activités instrumentales du quotidien**
 - non expliqué par confusion...

Banque nationale Alzheimer :

Diagnostic en trois dimensions

- 2. Diagnostic syndromique
 - Présentation à dominante **amnésique**
 - Présentation à dominante **non-amnésique**
 - Trouble du langage
 - Trouble visuel
 - Syndrome dysexécutif
 - Troubles comportementaux
 - Présentation **diffuse**

Banque nationale Alzheimer :

Diagnostic en trois dimensions

- 3. Diagnostic étiologique

- **Maladie d'Alzheimer**

- Cliniquement probable
- Probable avec biomarqueurs
- Certaine (génétique)

- Maladie à corps de Lewy

- Dégénérescence lobaire fronto-temporale

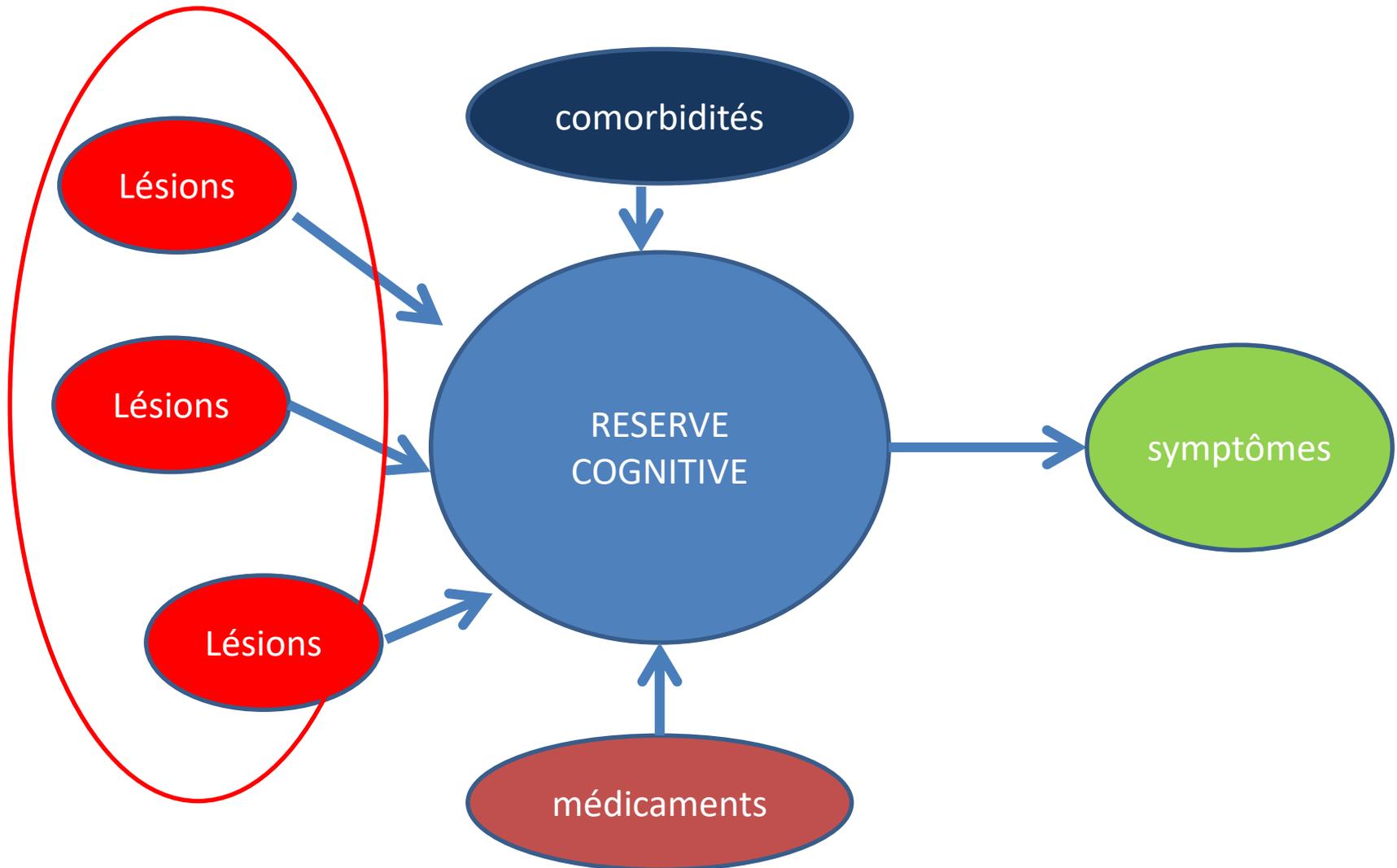
- Maladie de Parkinson

- Troubles cognitifs vasculaires

- Troubles dépressifs

- Hydrocéphalie

Expression des symptômes valables en fonction des individus

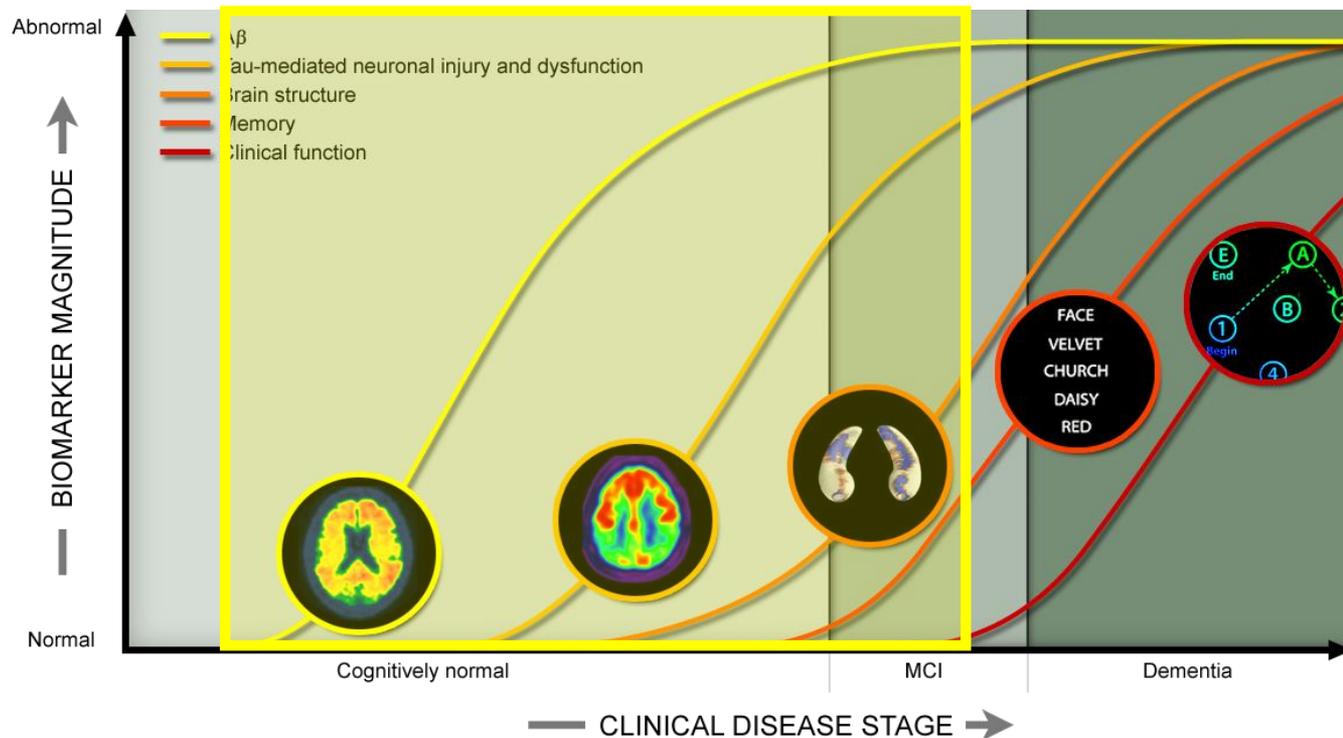


Enjeux de la 1^e consultation

- MDV et **antécédents (familiaux ++)**
- Eliminer un diagnostic différentiel
 - Dépression, SAOS, maladie de système, iatrogénie...
- **Caractériser** le trouble
 - Stade (MMSE)
 - Symptômes : mémoire épisodique, f. exécutives langage, praxies, cognition sociale, dysautonomie et signes de MCL
 - Autonomie : retentissement et besoin d'assistance
 - ➔ Hypothèses dg étiologique
- **Attentes du patient / des aidants**
 - Aucune !
 - Volonté de connaître un dg précis, d'intégrer un essai thérapeutique
 - Informations pronostiques / évolution
 - Changement de mode de vie / épuisement des aidants

Pourquoi faire un diagnostic précoce ?

- Absence de traitement curatif !
- Intérêt de connaître le diagnostic ? Pour le médecin ou le patient ?



Intérêts du diagnostic précoce

- Débuter précocement une prise en charge globale
 - Non médicamenteuse
 - Plan de soin et d'aides sur mesure, ALD30...
 - Kiné, orthophonie, nutrition, adaptation domicile
 - Médicamenteuse : IAChE
- **Ralentir** l'évolution des symptômes
- **Information du patient** et de l'entourage sur la maladie
 - Compréhension des symptômes
 - Anticiper sur troubles du comportement...
 - Eviter épuisement des aidants
 - Prévention (iatrogénie, anesthésies, dénutrition...)
- **Essais thérapeutiques** et bientôt **immunothérapies** ?

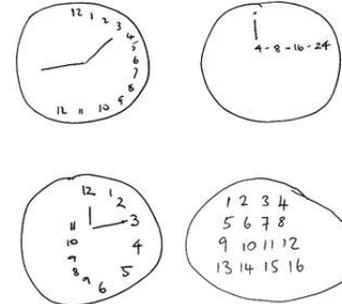
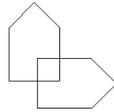


MMSE

9° « FERMEZ LES YEUX »

10° Fermez vos yeux

11° Copier le dessin



Horloge

Tests de dépistage classiques (non exhaustif)

MUSEE

LIMONADE

SAUTERELLE

PASSOIRE

CAMION

5 mots de Dubois

Test	Relation
1. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
2. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge
3. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
4. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge
5. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
6. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge
7. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
8. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge
9. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
10. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge
11. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
12. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge
13. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
14. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge
15. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
16. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge
17. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
18. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge
19. 5 mots de Dubois MUSEE LIMONADE SAUTERELLE PASSOIRE CAMION	5 mots de Dubois
20. Horloge A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure. A l'aide d'une horloge, indiquez-moi l'heure.	Horloge

BREF

Bilan neuropsychologique

MMS (déc 2019).....26/30 (C5)

Ce jour :
Orientation temporelle : 3/5 ≈
Orientation spatiale : 3/5 ≈

MEMOIRE

• **Grober et Buschke (forme 1):**
Identification.....16/16
Encodage.....12/16
Rappel libre total.....3/16
Rappel total.....6/16
Nbre d'intrusions..... 5
ARRET

• Mémoire visuelle

DMS 48
Set 1.....26/48 (54% réussite)
Set 2...non proposé compte tenu des résultats au set 1

• Souvenirs anciens :

Autobiographiques.....4/5
Politiques.....4/5

ATTENTION

	Dir. (N chiff.)	Indir. (N chiff.)
• Empan		
Verbaux :	5	4

• Trail Making Test

Partie A Temps : 95 sec et 0 erreur (<C10)

• **Code – WAIS IV:** 21 signes traités et 1 erreur, note standard = 5

• **MESULAM (soleils désorganisés):** 111 sec et 2 oublis

• **BREF**.....14/18

Similitudes :3/3
Evocation lexicale :2/3
Comportement de préhension3/3
Séquences motrices1/3
Consignes conflictuelles3/3
Go-no go2/3

• Trail Making Test

Partie B Temps : arrêt à 111 sec et 4 erreurs alternance et 12/25 items traités

• Stroop Victoria

Partie 1 : 21 sec ; 0 erreurs corrigées (EC)
Partie 2 : 24 sec ; 0 EC et 0 erreurs non corrigées (ENC)
Partie 3 : 53 sec ; 1 EC et 3 ENC

• Fluences verbales en 2 minutes

	S (1')	T	P	T
Lex :	8	8	15	15
Catég. :	10	meuble	/	/

FONCTIONS INSTRUMENTALES

> LANGAGE

• DO8079/80

Manque du mot : _1_ Erreur perceptive : _0_
Paraphasie sémantique : _1_ P. phonémique : _0_

> PRAXIES BATTERIE CMRR SUD

• Symbolique : ... 5/5
Pantomime : ... 10/10
Réflexive : 8/8

• Visuo-constructives :

-Copie figure de la bec 96.....10/12

■ Score pathologique (<C10 ou 5)

• **Intérêt du bilan neuropsych pour distinguer SCD et MCI**

• -1,5 SD dans une fonction ou – 1 SD sur 2 tests ou 3 fonctions

• **Atteinte de la mémoire épisodique => Encodage – stockage – consolidation**

⇒ Verbal et visuel

• Dysfonction exécutive très fréquente

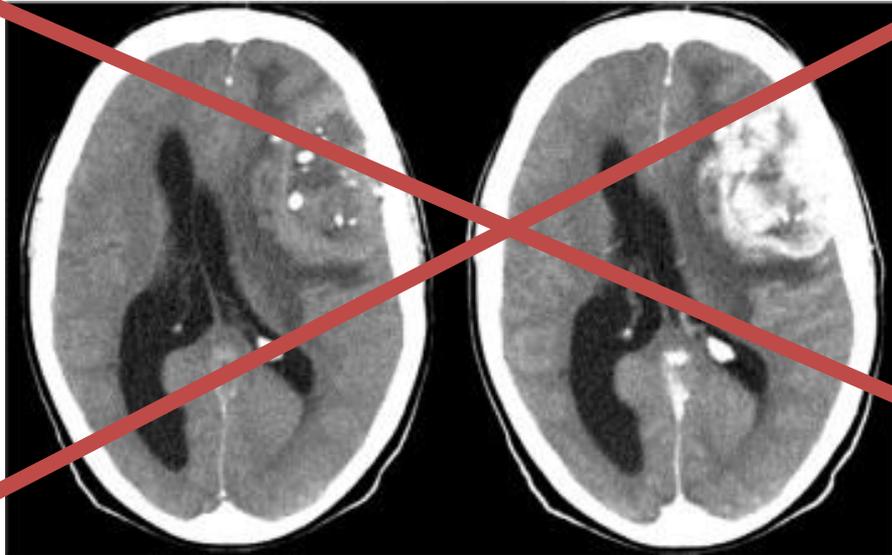
• Fonctions instrumentales

Biologie pour éliminer cause curable

- Toujours : NFS, ionogramme, glycémie, urée, créatinine, CRP, calcémie, albuminémie, TSHus
- Très souvent vitamine B12, folates, EPPS
- A compléter en fonction du terrain

Rappel imagerie

- Scanner cérébral : intérêt pour exclure une cause non dégénérative non vasculaire
- 1% des « démences »



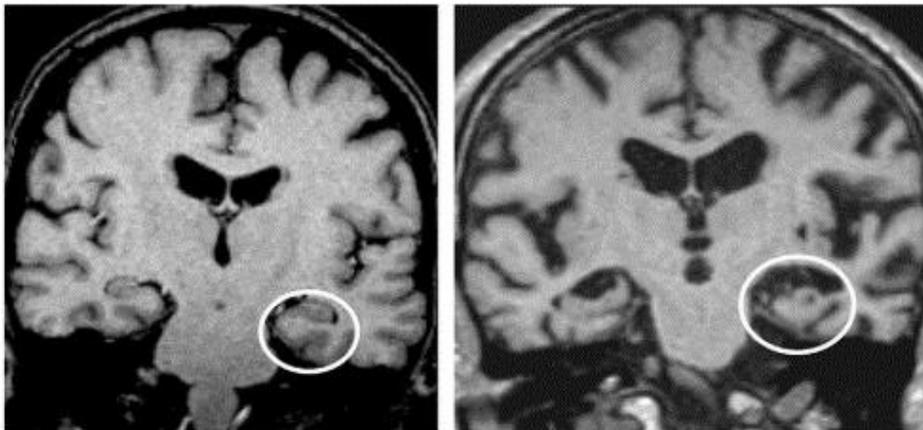
NE PAS SE
CONTENTER D'UN
SCANNER +++

IRM cérébrale : approche inclusive

Table 2. Visual assessment of medial-temporal-lobe atrophy

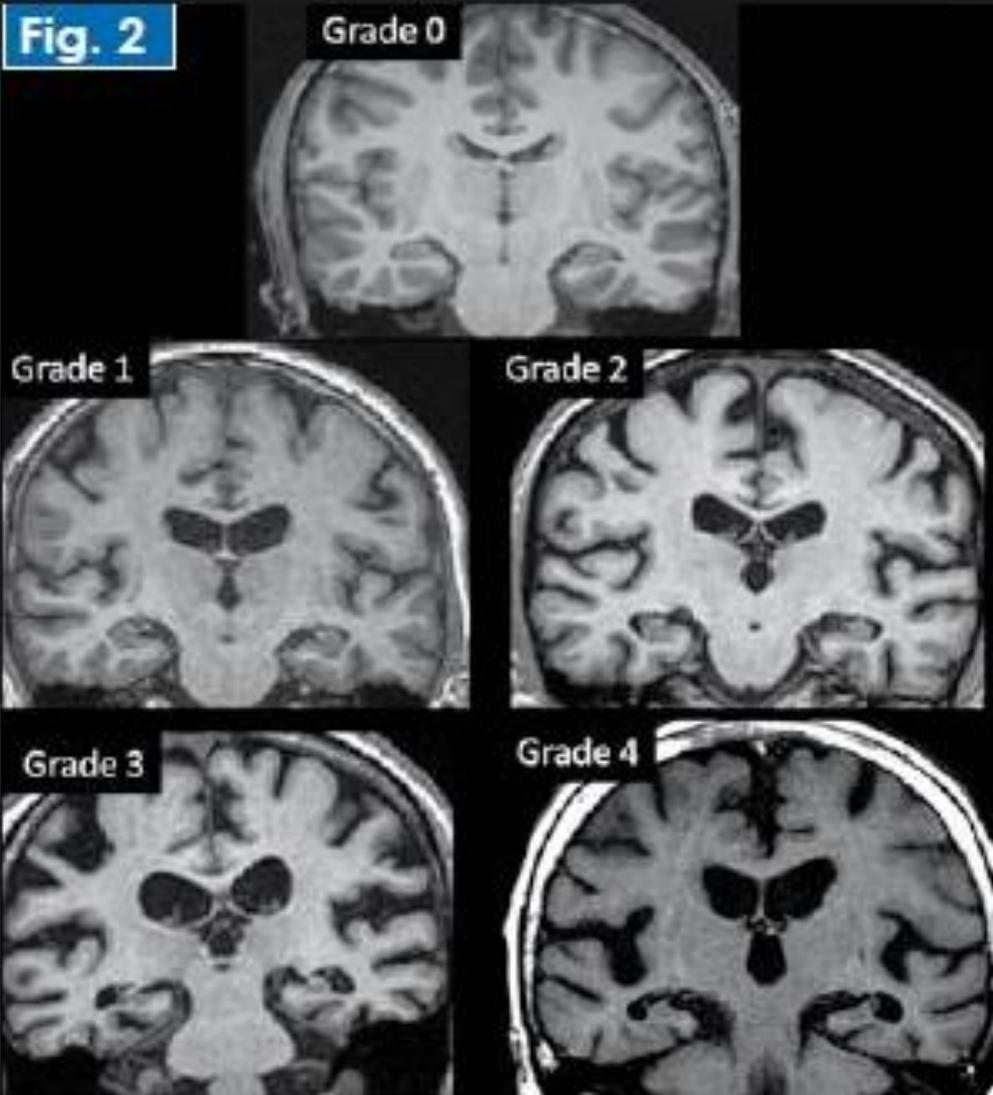
Score	Width of choroid fissure	Width of temporal horn	Height of hippocampus
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

↑=increased, ↓=decreased. Reproduced with permission of BMJ Publishing Group.²³

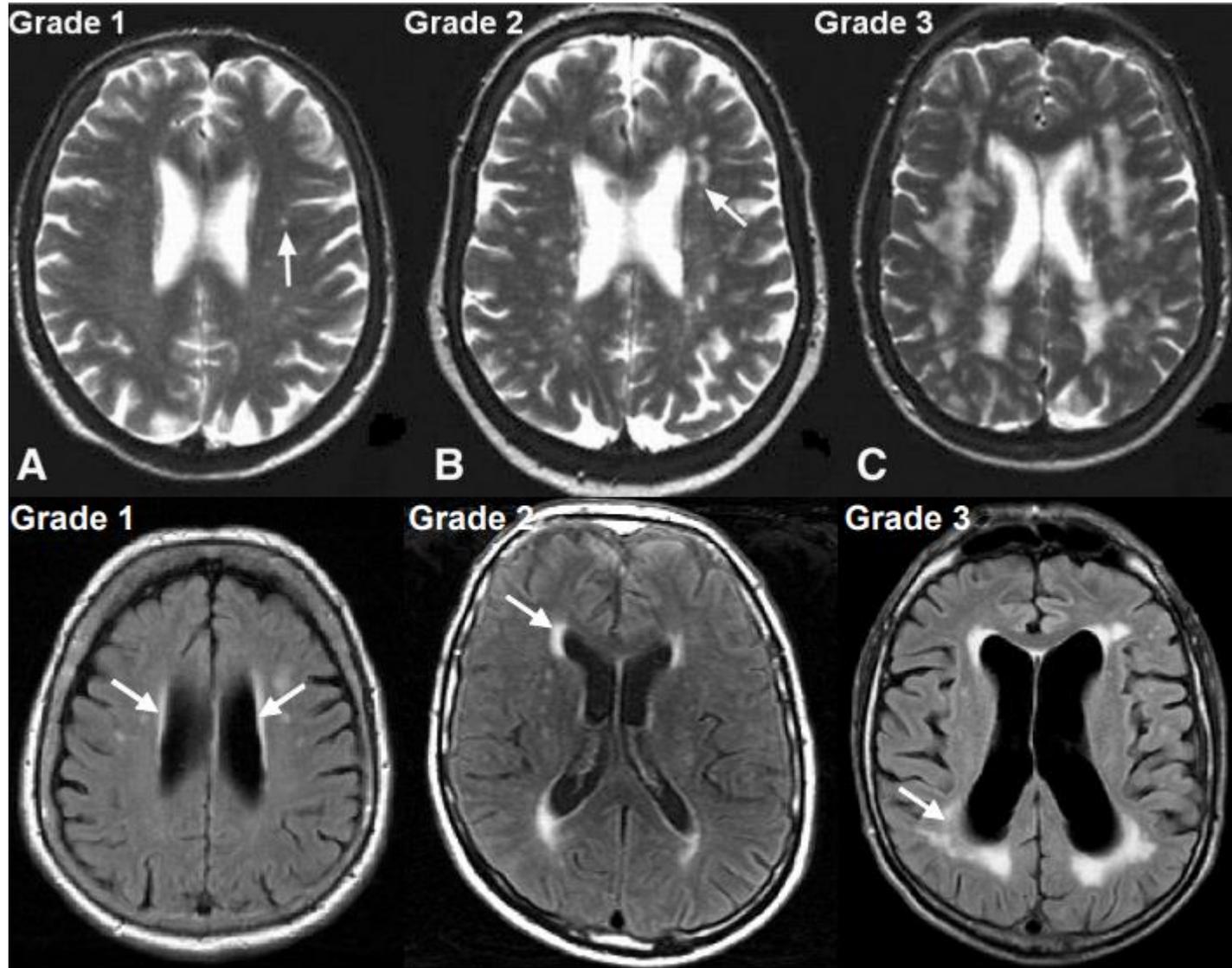


Classification de Scheltens

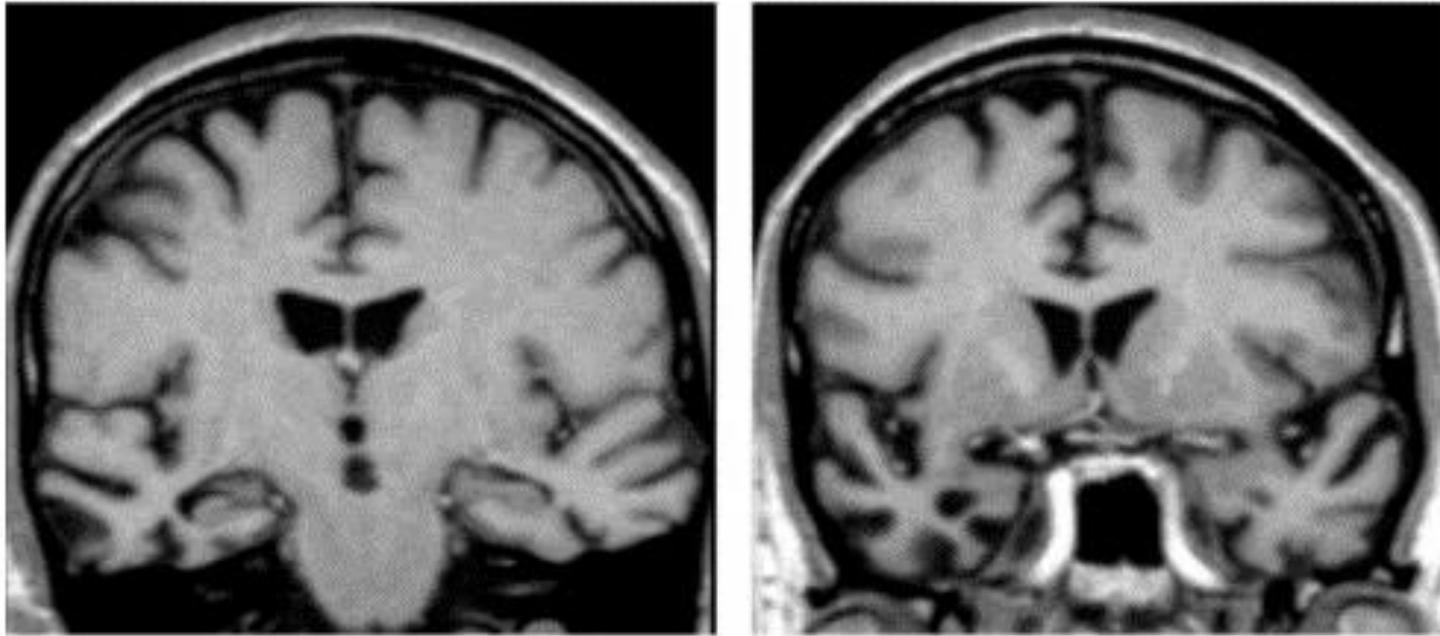
Fig. 2



Lésions vasculaires : Fazekas

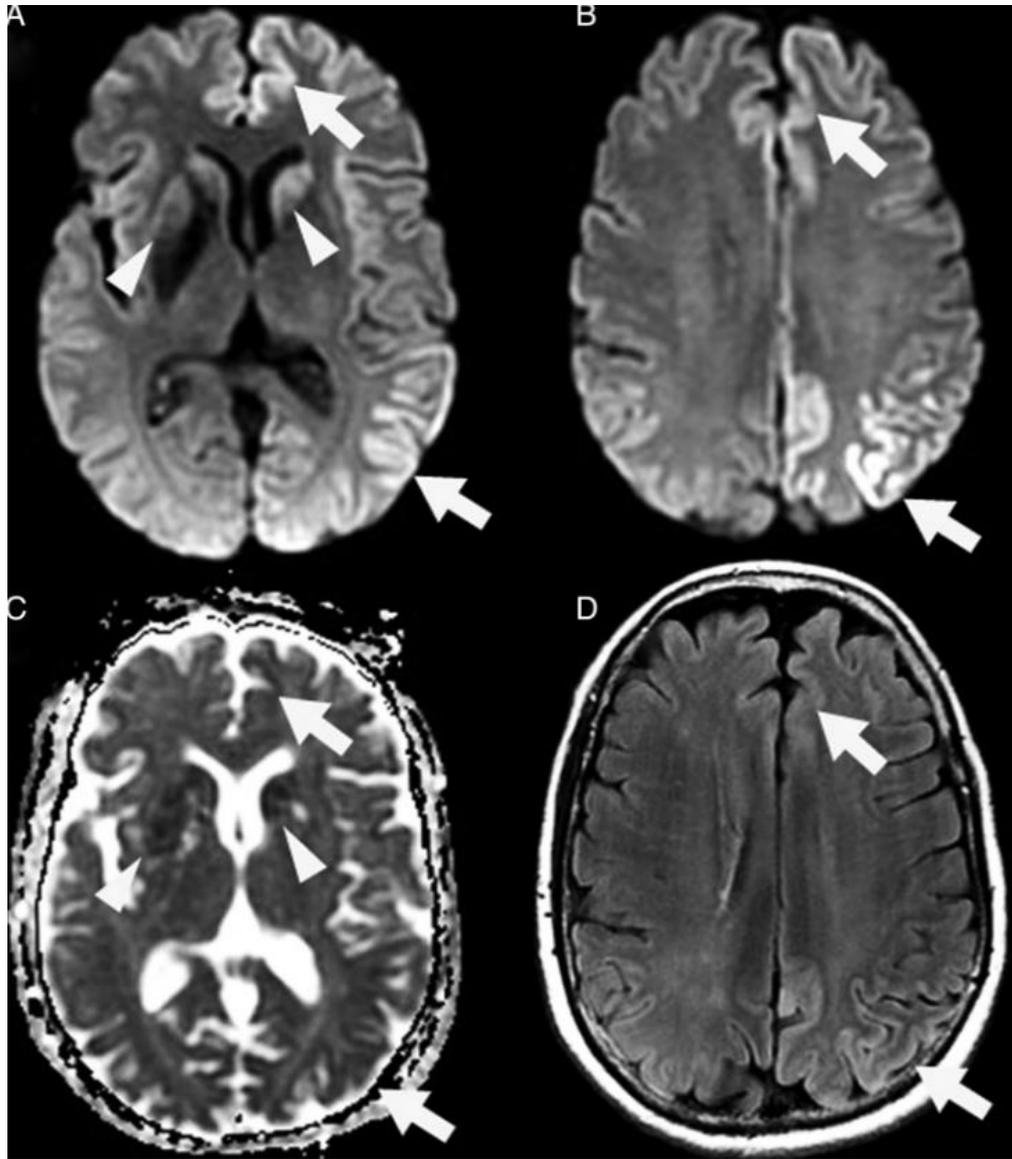


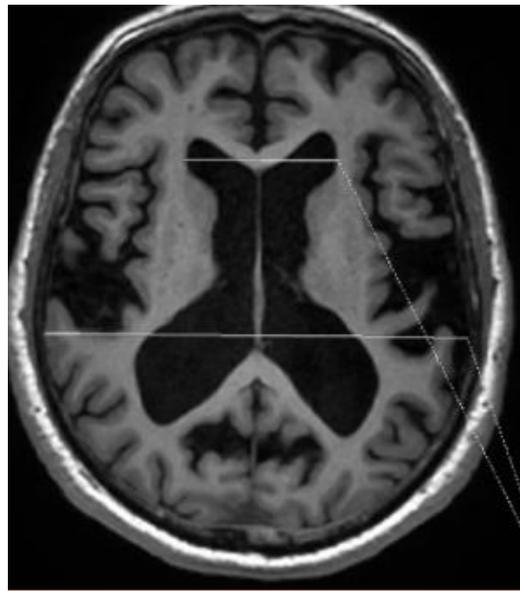
Intérêt pour dg différentiel ?



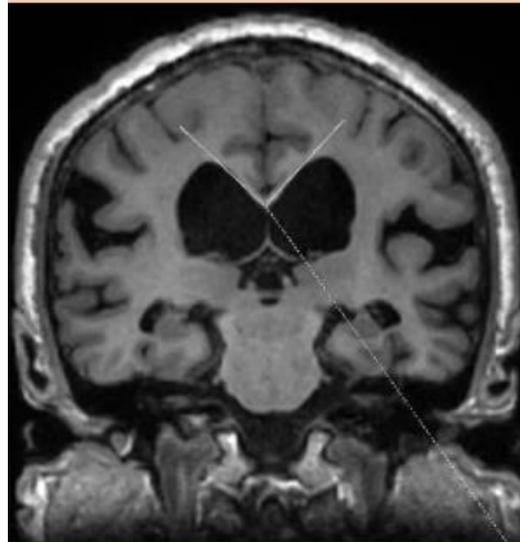
L'atrophie hippocampique n'est pas un marqueur très spécifique de MA ... comparé aux DLFT ou à la MCL

Toujours considérée quand disproportionnée comme « en faveur de MA »





Index de Evans



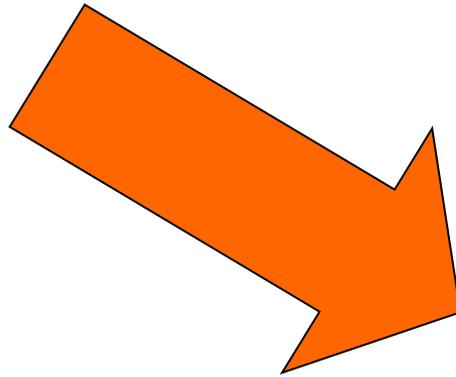
Angle calloso-maginal

Maladie d'Alzheimer

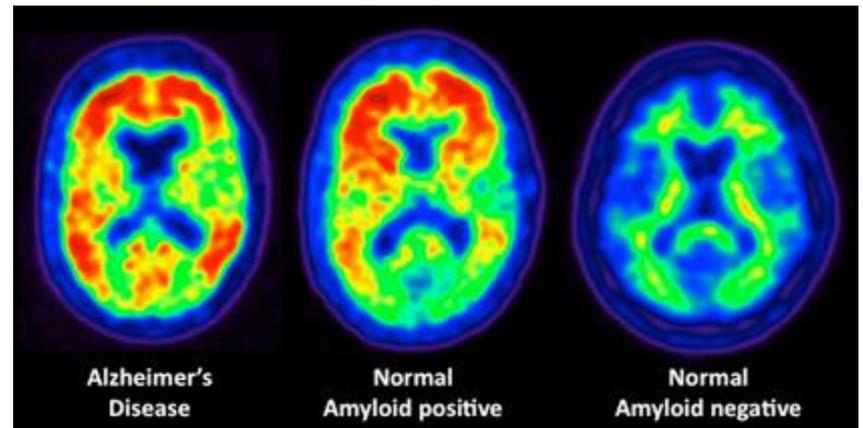


1901-1906 : suivi clinique du cas d'Auguste Deter (51 ans)
par le Dr A. Alzheimer

1906 : analyse histologique = Plaques « séniles » et
dégénérescence neuro-fibrillaire



Années 2000 : incorporation progressive
des biomarqueurs amyloïdes dans le
diagnostic de la MA



Diagnostic anatomopathologique

- Atrophie cortico-sous-corticale
- Plaques amyloïdes ~~seniles~~ (= agrégats d'A β)
- Dégénérescences neuro-fibrillaires (= accumulation de tau hyperP intraneuronale)

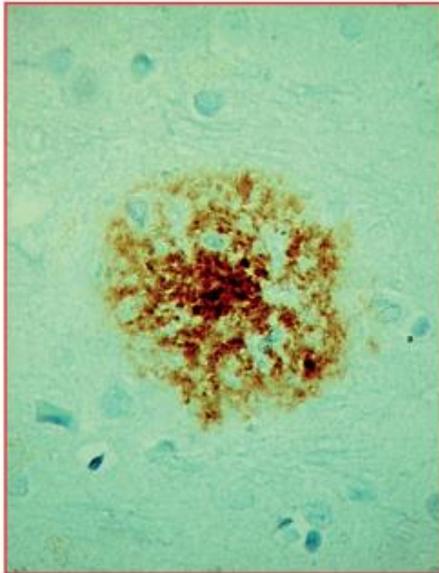


Fig. 1 - Plaque sénile : marquage amyloïde A β 42.

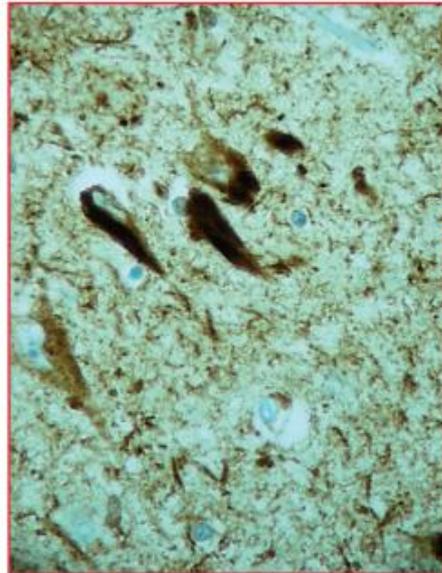


Fig. 2 - Dégénérescences neurofibrillaires : marquage tau phosphorylé.

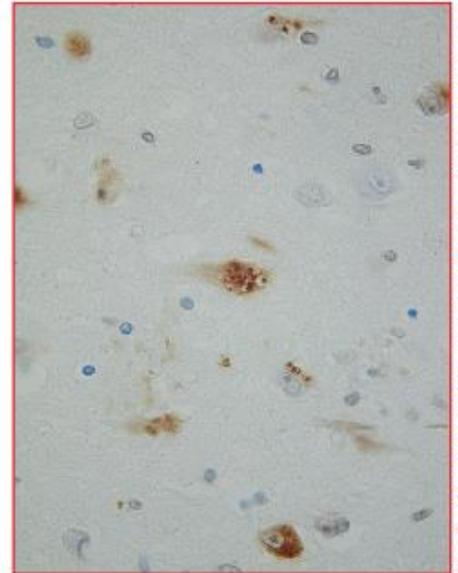
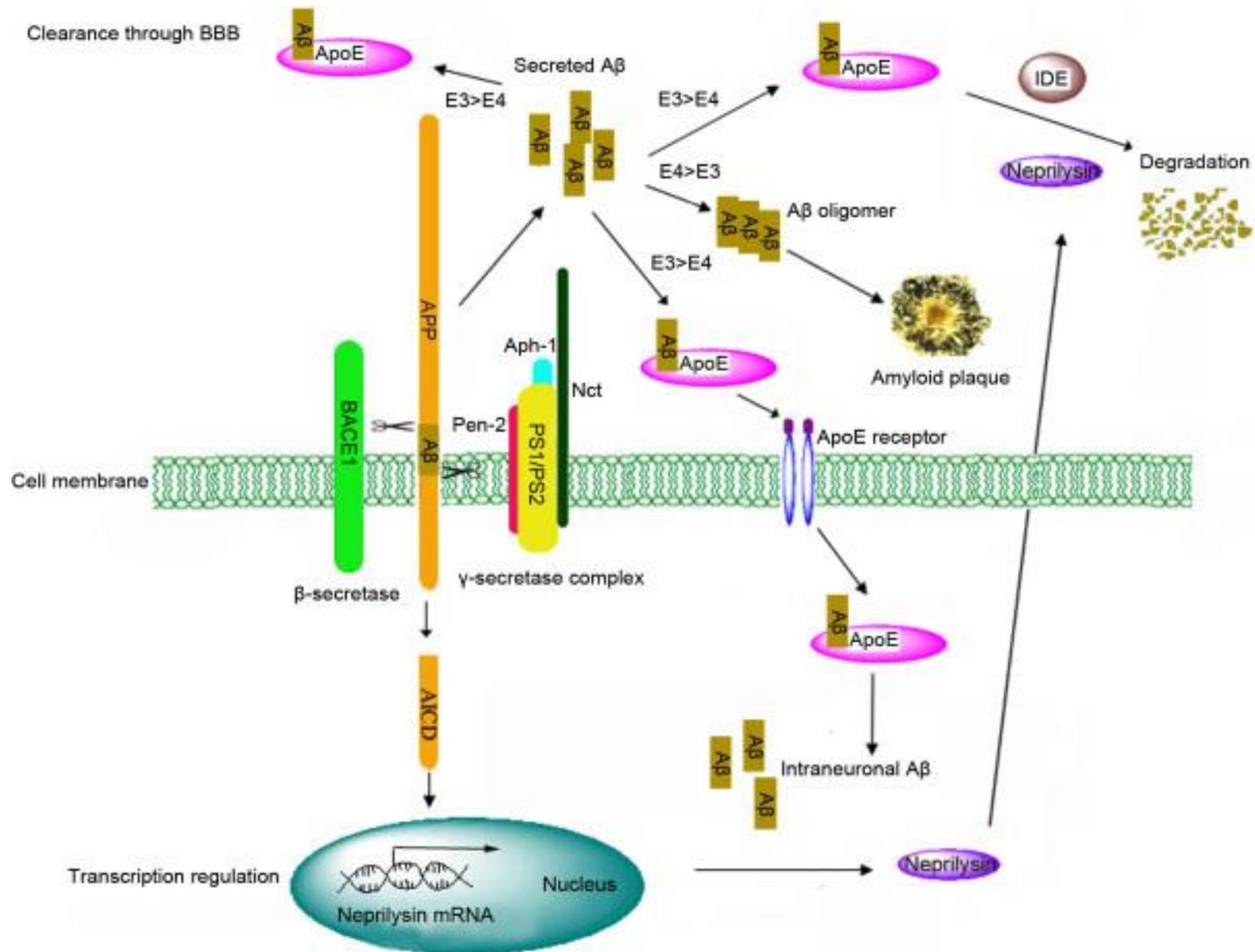
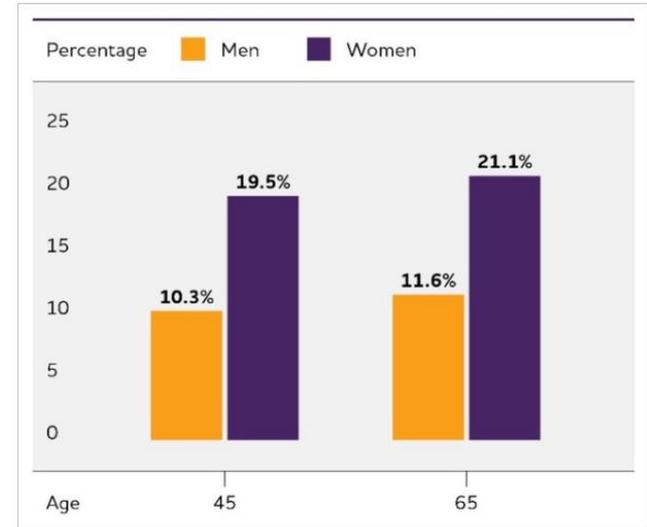


Fig. 3 - Dégénérescences neurofibrillaires : marquage tau phosphorylé.



Facteurs de risque de MA

- **Age**
- **Sexe féminin**
- **Génétiques : ApoE ε4**
- **Fdrcv : HTA diabète ...**
- **Traumatismes crâniens**
- **↓ éducation et ↓ activité intellectuelle**
- **(Alimentation, iatrogénie, toxiques...)**



Lifetime risk of AD

Maladie d'Alzheimer typique

- Prodromale / MCI forme typique
 - Plainte mémoire épisodique
 - Stratégies
 - Sd dysexécutif
 - Discret manque du mot mais F. intru normales
- Trouble neurocognitif majeur
 - Anosognosie
 - Atteinte mémoire visuelle verbale au premier plan
 - Difficultés d'encodage, de stockage, de consolidation
 - Faible bénéfice de l'indigage, intrusions
 - Sd dysexécutif plus marqué → déclin IADL
 - Atteinte instrumentale
 - SPCD plus ou moins gênants...
 - Stade modérément sévère à sévère : SPCD ++++

Autres formes de MA

- Forme langagière
 - APP logopénique
 - Langage hésitant, lent, manque de mot +++
 - Phrases courtes (4 à 5 mots) discours décousu
 - Qq paraphasies sémantiques et phonémiques
 - Répétition de mots ok / de phrases longues déficitaire (effet de longueur et complexité)
 - Compréhension idem
 - Souvent agraphie et apraxie constructive
- Forme « frontale », comportementale
- Atrophie corticale postérieure (Sd Benson)
 - Troubles visuels et praxiques (visuo-spatiaux, visuo-constructifs)
 - Simultagnosie
 - Héminégligence
 - Ataxie, alexie, agnosie visuelle
 - Mémoire et F. exécutives longtemps préservées.

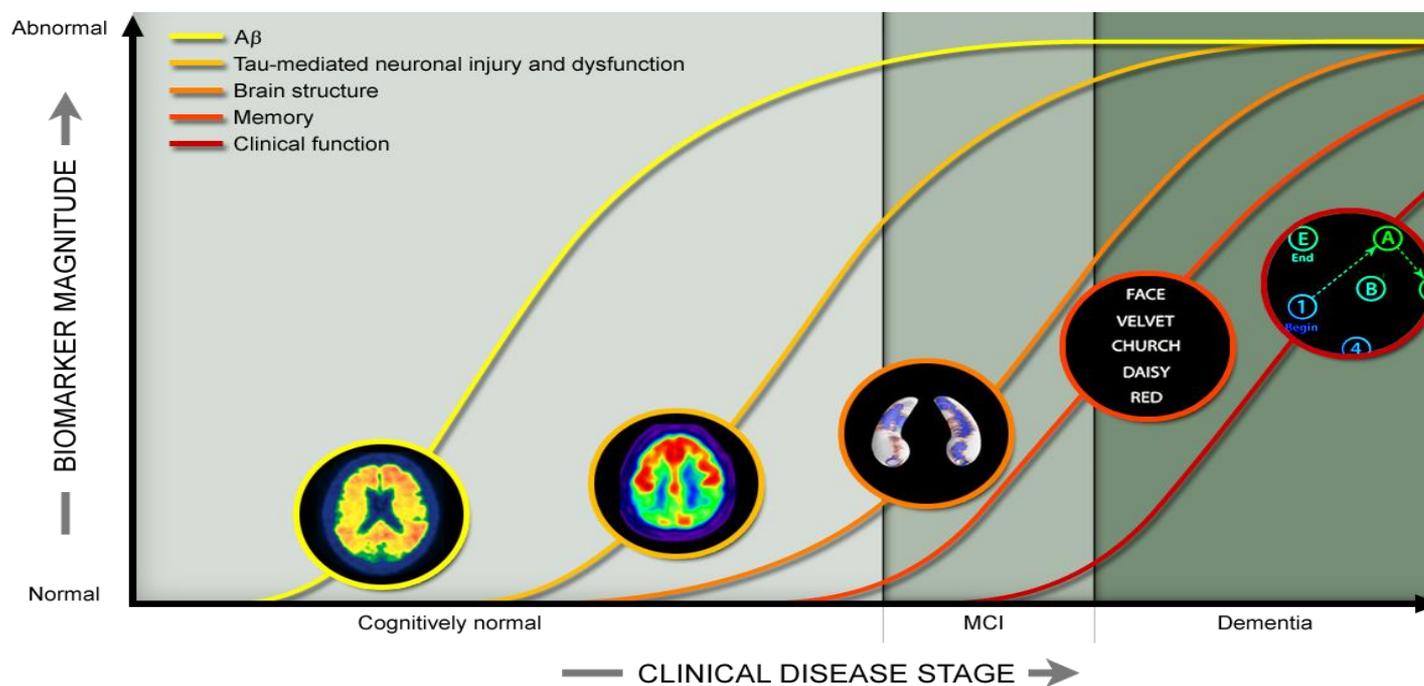
L'examen physique est normal



- ➔ Anomalie neurologique = reconsidérer les dg ≠
- Quand la maladie évolue rechercher les conséquences de la MA
 - **Dénutrition** et modif composition corporelle
 - Troubles de la **marche** et de l'équilibre / risque **chute**
- **Evaluer l'autonomie ADL / IADL** (si possible avec aidant)
- Toujours évaluer humeur / anxiété / sommeil

La maladie d'Alzheimer

- Définitions : attention maladie \neq démence
- La MA présente une phase prodromale très longue +++



Définition biologique de la MA



HHS Public Access

Author manuscript

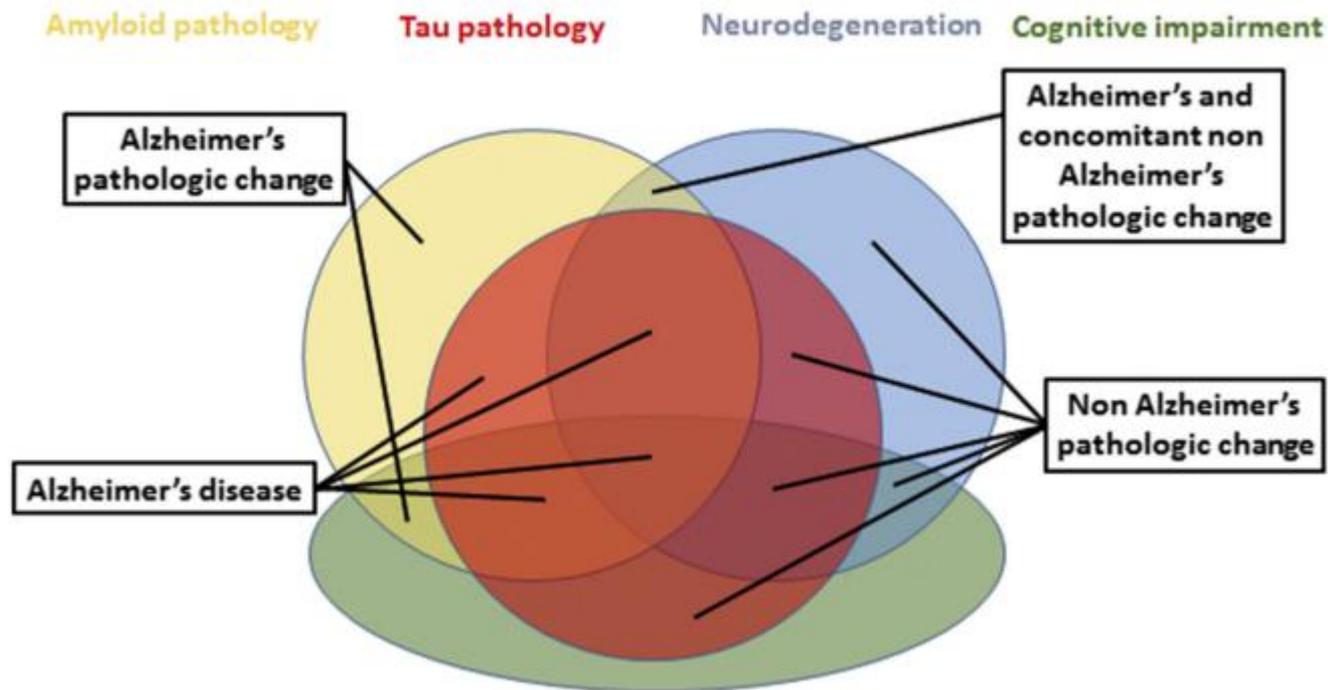
Alzheimers Dement. Author manuscript; available in PMC 2018 May 18.

Published in final edited form as:
Alzheimers Dement. 2018 April ; 14(4): 535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Clifford R. Jack Jr.^{a,*}, David A. Bennett^b, Kaj Blennow^c, Maria C. Carrillo^d, Billy Dunn^e, Samantha Budd Haeberlein^f, David M. Holtzman^g, William Jagust^h, Frank Jessenⁱ, Jason Karlawish^j, Enchi Liu^k, Jose Luis Molinuevo^l, Thomas Montine^m, Creighton Phelpsⁿ, Katherine P. Rankin^o, Christopher C. Rowe^p, Philip Scheltens^q, Eric Siemers^r, Heather M. Snyder^s, and Reisa Sperling^a

Jack et al.



Quelle définition adopter en 2024 ?

Dubois et al. JAMA Neurol 2024 : AD as a clinical-biological construct (IWG)

À tous les stades, identifier la présence des lésions élémentaires A β et tau est nécessaire pour parler de maladie d'Alzheimer I

Box. The 2024 International Working Group Lexicon

We encourage the use of the following terms *at risk for Alzheimer disease, presymptomatic Alzheimer disease, and Alzheimer disease* according to the following definitions:

Asymptomatic at Risk for Alzheimer Disease (AD)

- Refers to cognitively normal individuals at increased risk of developing cognitive impairment because of uncertain/undetermined risk associated with a given biomarker profile.
- With currently available data, the biomarker profile corresponds to brain amyloidosis either isolated or associated with tauopathy limited to the medial temporal regions or a positive phosphorylated tau (p-tau) fluid biomarker.
- The lifetime risk of progression to cognitive impairment is increased compared to biomarker-negative individuals but remains far from a deterministic rate for clinical progression.
- They should not be defined as having AD.

Presymptomatic AD

- Refers to cognitively normal individuals with a specific pattern of biomarkers associated with an almost deterministic and very high lifetime risk of progression.
- Examples of biomarker profiles associated with presymptomatic conditions:
 - Highly penetrant autosomal dominant genetic variations associated with a close to 100% lifetime risk of clinical AD: *APP, PSEN1, PSEN2*
 - Persons affected with Down syndrome
 - Persons homozygous for the APOE e4 allele 4 with *SORL1* loss of function.^{4,27} (For these profiles, age and parental age is an additional factor to take into account for the determination of the age at onset of the clinical expression of AD).

- Sporadic AD pathology biomarker changes (\pm genetic background) associated with a very high lifetime risk of clinical AD such as amyloid positron emission tomography (PET) + with tau PET(+) in neocortical regions.²⁴

Future studies from population-based cohort may identify distinct biomarker profiles including additional risk factors defining this subgroup.²⁸

AD

- Refers to cognitively impaired individuals with the following:
 - Specific clinical phenotypes: common (amnestic syndrome of the hippocampal type, logopenic aphasia, posterior cortical atrophy) or uncommon (corticobasal syndrome, behavioral and dysexecutive variants)
 - And a positivity of cerebrospinal fluid or PET pathophysiological AD biomarkers⁴. Plasma biomarkers such as p-tau 217 may soon enter the routine clinical workup.
- This includes the prodromal (mild cognitive impairment and no loss of function) and dementia (with loss of function) stages.

AD

- Refers to cognitively impaired individuals with the following:
- Specific clinical phenotypes: common (amnestic syndrome of the hippocampal type, logopenic aphasia, posterior cortical atrophy) or uncommon (corticobasal syndrome, behavioral and dysexecutive variants)
 - And a positivity of cerebrospinal fluid or PET pathophysiological AD biomarkers⁴. Plasma biomarkers such as p-tau 217 may soon enter the routine clinical workup.
- This includes the prodromal (mild cognitive impairment and no loss of function) and dementia (with loss of function) stages.

ATTEINTE CLINIQUE

PREUVE BIOLOGIQUE

DES LE STADE DE TNCL

Les biomarqueurs de la neuropathologie MA sont désormais bien identifiés cf. AT(N)

A: Aggregated A β or associated pathologic state

CSF A β_{42} or A β_{42} /A β_{40} ratio

Amyloid PET

T: Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state

CSF phosphorylated tau

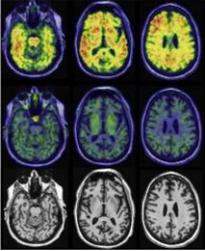
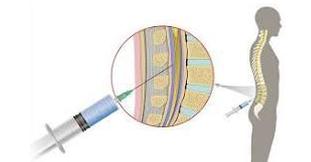
Tau PET

(N): Neurodegeneration or neuronal injury

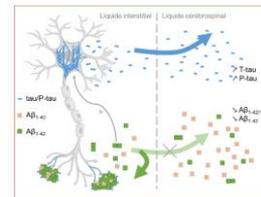
Anatomic MRI

FDG PET

CSF total tau

VS



Latou praticque neural
2021

demain



VS

Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology

January 22, 2021

Original Investigation

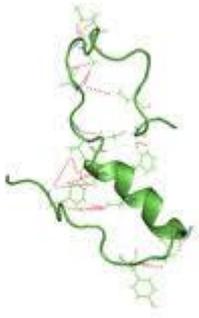
January 22, 2021

Research article: [Full Text](#) | [Open Peer Review on Commons](#) | [Open Peer Review on Research Square](#)

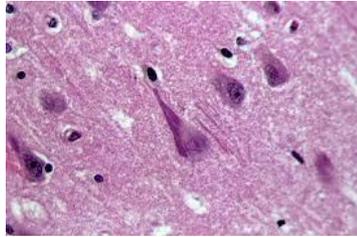
Key Points

Objective What is the accuracy of a potentially available, low-cost immunoassay for plasma phosphorylated tau 217 (p-tau₂₁₇) in identifying Alzheimer disease neuropathology?

Findings The value of plasma p-tau₂₁₇ as a marker for Alzheimer disease pathology was evaluated in 480 subjects in whom brain amyloid and tau pathology were determined by positron emission tomography.



A+



T+



N+

BIOMARQUEURS DE LA MALADIE D' ALZHEIMER (Liquide céphalorachidien)

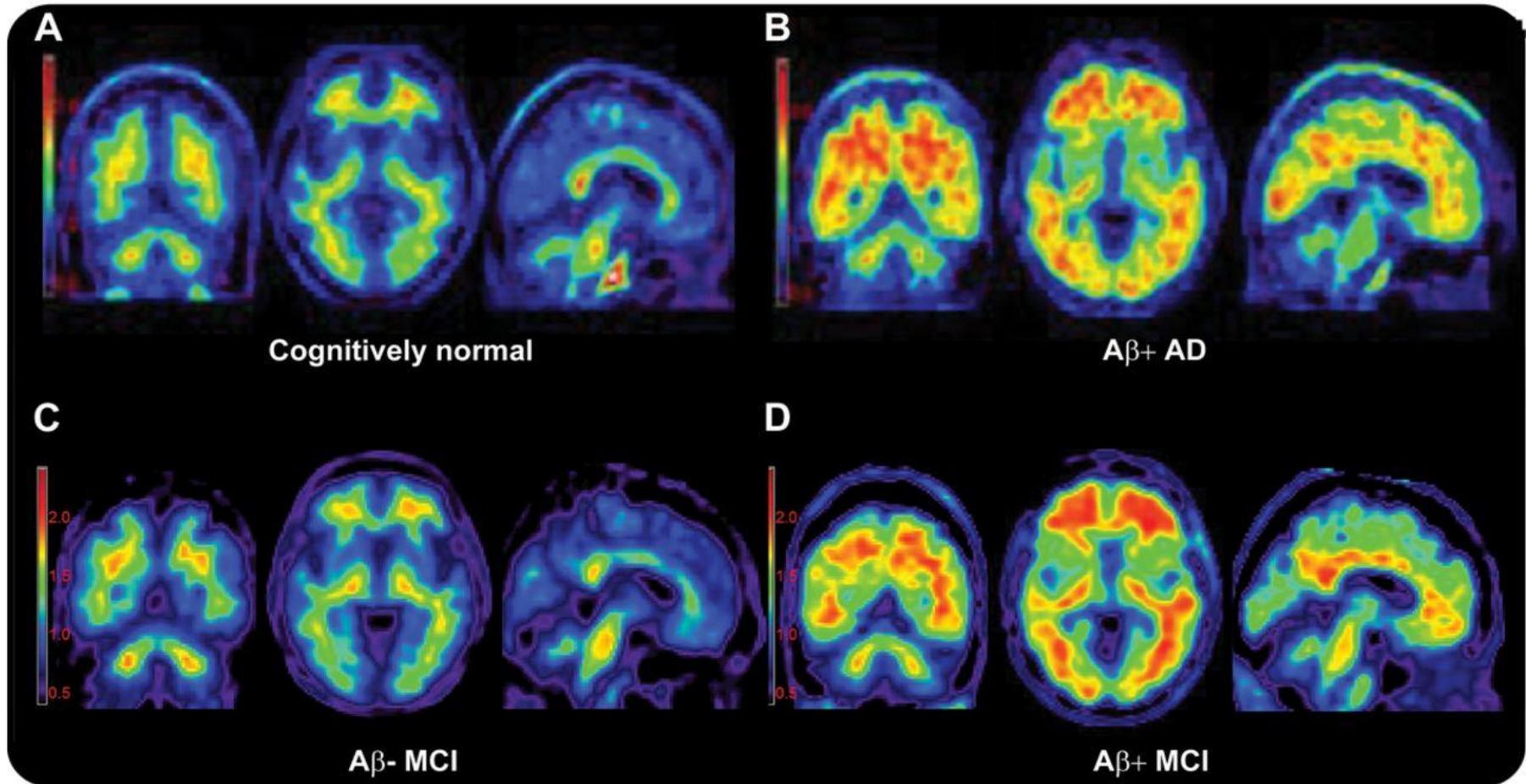
Peptide bêta-Amyloïde 1-40	10981	pg/mL	2000-20000
Technique utilisée: ELISA FUJIREBIO			
Peptide bêta-Amyloïde 1-42	* 645	pg/mL	>860
Technique utilisée: ECLIA Roche diagnostics /Cobas e601			
Rapport Ab 1-40/1-42	17.02		<12
Protéines Tau totales	* 301.0	pg/mL	<225
Protéine Tau phosphorylée (181P)	* 27.5	pg/mL	<22
Technique utilisée: ECLIA Roche diagnostics /Cobas e601			

TEP scanner avec marqueur spécifique de la physiopathologie de la MA

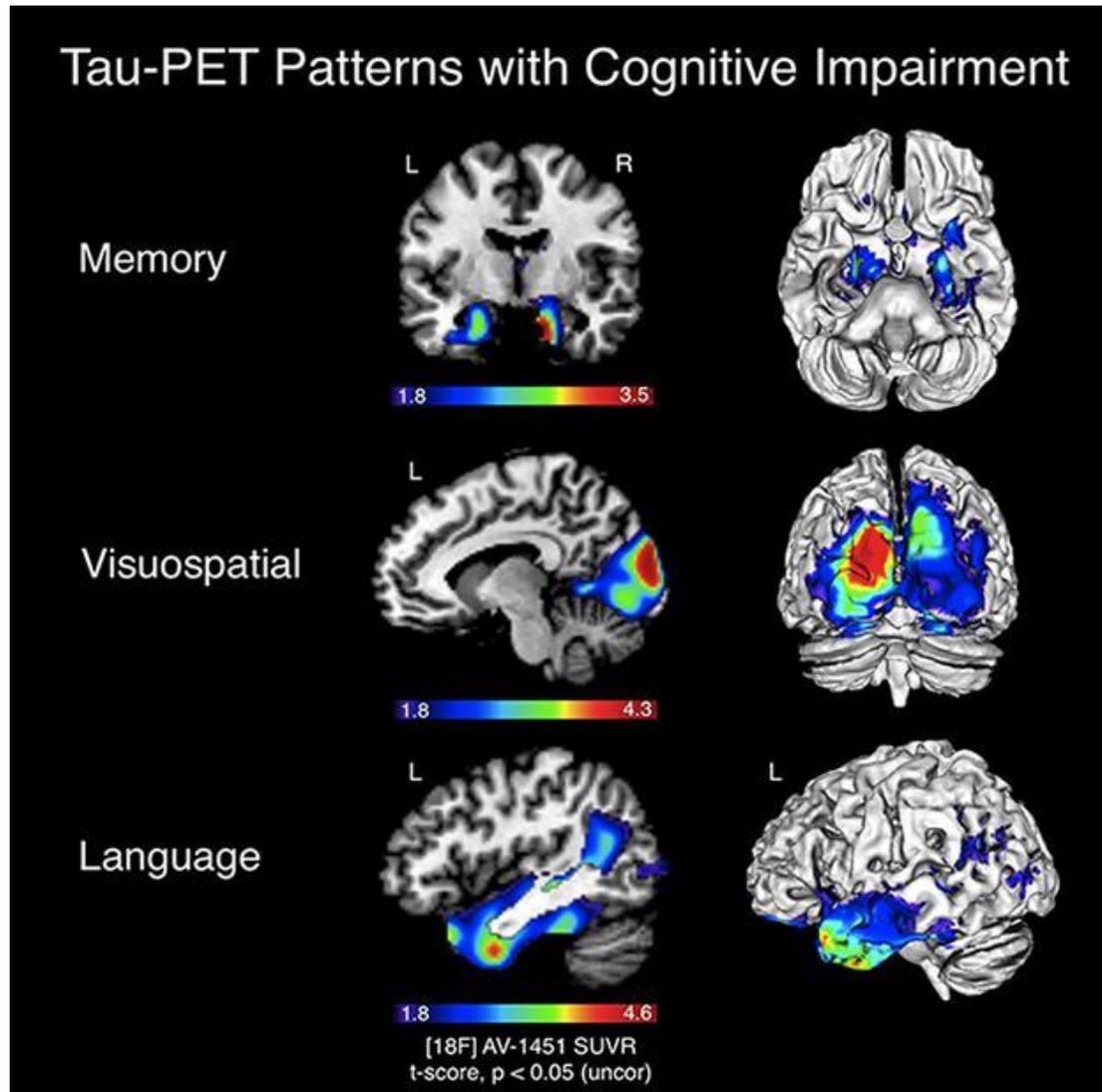
- $A\beta$:
 - PiB
 - Isotopes à partir du ^{18}F : flutemetamol, florbetapir, florbetapen
- Tau :
 - ^{18}F -T808

TEP amyloïde : exemple

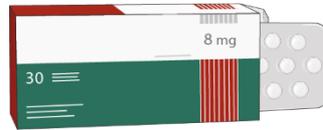
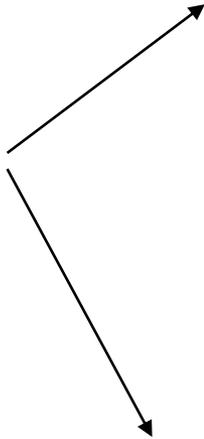
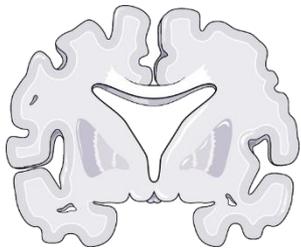
Florbetapir 18-month follow-up study



Les lésions tau sont associées au phénotype clinique de la MA...



Traitements symptomatiques



Traitement médicamenteux
Anticholinestérasiques

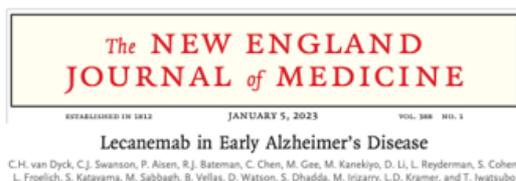


Remédiation cognitive
→ **Orthophonistes, ESA, CADJ**

Activité physique adaptée
Suivi nutritionnel
Psychothérapie ...

Traitements étiologiques

Janvier 2023



- Lécanémab = AC monoclonal anti-amyloïde
- ECR double aveugle suivi 18 mois
- Critère de jugement principal = CDR-SB

FDA NEWS RELEASE
FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval
Action Follows Confirmatory Trial to Verify Clinical Benefit

6 janvier 2023 : accord accéléré FDA du lécanemab
6 juillet : autorisation traditionnelle USA
Retour EMA imminent ...

RESEARCH SUMMARY

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

van Dyck CH et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

CLINICAL PROBLEM
Some evidence suggests that amyloid removal slows the progression of Alzheimer's disease. Lecanemab, an anti-amyloid monoclonal antibody with high affinity for soluble amyloid protofibrils, is being tested in early Alzheimer's disease.

CLINICAL TRIAL
Design: A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessed the efficacy and safety of lecanemab in patients 50 to 90 years of age with early Alzheimer's disease.
Interventions: 1795 participants in North America, Europe, and Asia were assigned to receive intravenous lecanemab (10 mg per kilogram of body weight every 2 weeks) or placebo. The primary efficacy end point was the change in the score on the Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes (CDR-SB) from baseline, with higher scores indicating greater impairment.

RESULTS
Efficacy: At 18 months, mean CDR-SB scores had worsened in both groups. The mean change in CDR-SB score was smaller (indicating less cognitive and functional decline) in the lecanemab group.
Safety: Overall incidences of adverse events were similar in the two groups. The most common adverse events in the lecanemab group included infusion-related reactions and amyloid-related imaging abnormalities with edema or effusions.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Longer-term follow-up is needed; an open-label extension study is ongoing.
- The trial was conducted during the Covid-19 pandemic and, as a result, faced challenges including missing data, missed doses, delayed assessments, and intercurrent illnesses.
- Occurrences of amyloid-related imaging abnormalities may have led to unblinding of participants and investigators.

CONCLUSIONS
In patients with early Alzheimer's disease, lecanemab was associated with moderately less decline on measures of cognition and function than placebo over a period of 18 months.

Change in CDR-SB Score (Range 0–18)
Difference in least-squares mean change, -0.41 (95% CI, -0.67 to -0.23)

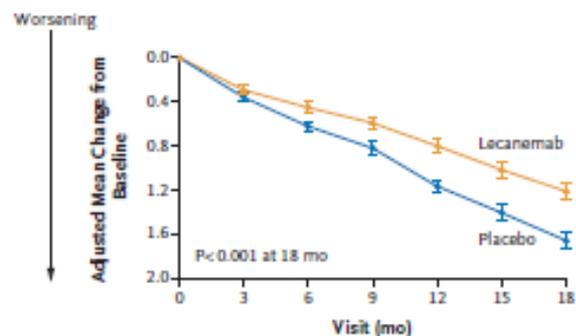
Visit (mo)	Lecanemab	Placebo
0	1.8	1.8
6	1.5	1.6
12	1.3	1.5
18	1.21	1.66

Safety Outcomes

Outcome	Lecanemab	Placebo
Any Adverse Event	81.9	83.0
Serious Adverse Event	14.0	13.3
Infusion-Related Reaction	26.4	7.4
Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Edema or Effusions	12.6	1.7

LINKS
Full Article | NEJM Quick Take | Editorial

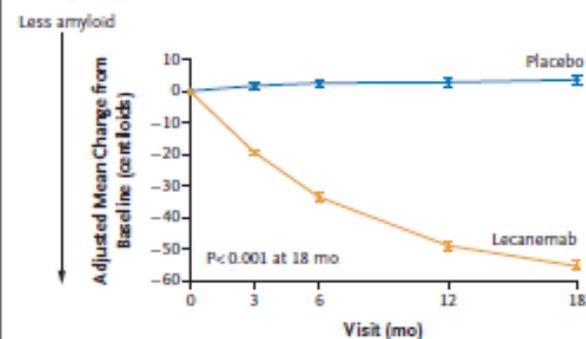
A CDR-SB Score



No. of Participants

Visit (mo)	Lecanemab	Placebo
0	859	875
3	824	849
6	798	828
9	779	813
12	765	779
15	738	767
18	714	757

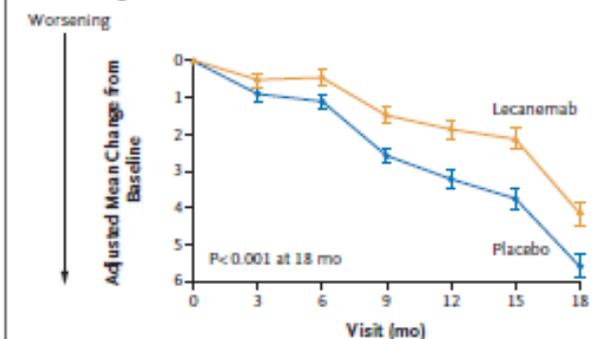
B Amyloid Burden on PET



No. of Participants

Visit (mo)	Lecanemab	Placebo
0	354	344
3	296	303
6	275	286
12	276	259
18	210	205

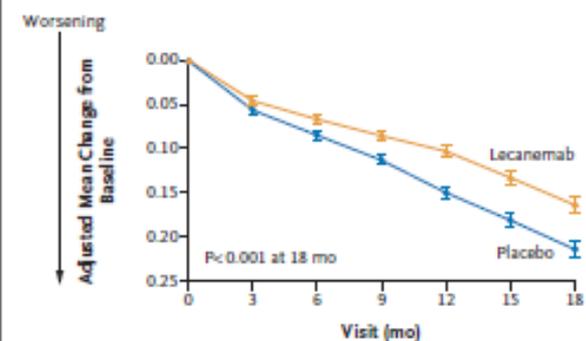
C ADAS-Cog14 Score



No. of Participants

Visit (mo)	Lecanemab	Placebo
0	854	872
3	819	844
6	793	823
9	771	807
12	753	770
15	730	762
18	703	738

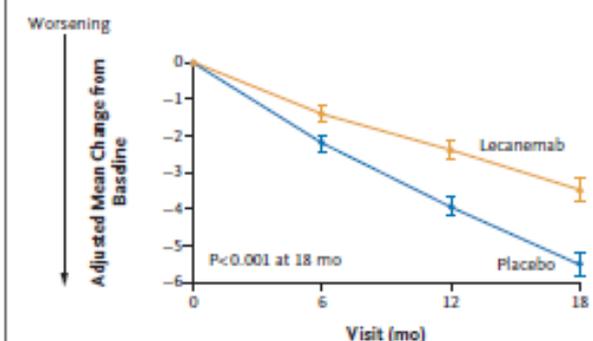
D ADCOMS



No. of Participants

Visit (mo)	Lecanemab	Placebo
0	857	875
3	820	847
6	796	822
9	774	808
12	757	775
15	733	764
18	708	749

E ADCS-MCI-ADL Score



No. of Participants

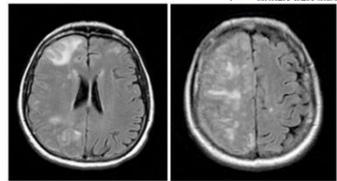
Visit (mo)	Lecanemab	Placebo
0	783	796
6	756	783
12	716	739
18	676	707

Risque = Amyloid Related Imaging Abnormalities

Table 3. Adverse Events.*

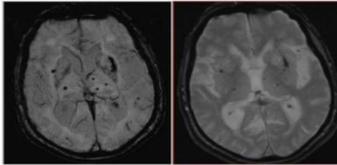
Event	Lecanemab (N= 898)	Placebo (N= 897)
Overall — no. (%)		
Any adverse event	798 (88.9)	735 (81.9)
Adverse event related to lecanemab or placebo†	401 (44.7)	197 (22.0)
Serious adverse event	126 (14.0)	101 (11.3)
Death	6 (0.7)	7 (0.8)
Adverse event leading to discontinuation of the trial agent	62 (6.9)	26 (2.9)
Adverse event that occurred in ≥5% of participants in either group		
Infusion-related reaction	237 (26.4)	66 (7.4)
ARIA with microhemorrhages or hemosiderin deposits	126 (14.0)	69 (7.7)
ARIA-E	113 (12.6)	15 (1.7)
Headache	100 (11.1)	73 (8.1)
Fall	93 (10.4)	86 (9.6)
Urinary tract infection		

ARIA = 21,3 % sous léca
 ARIA-H : 17,3 % leca vs 9 % placebo
 ARIA-E : 12,6 % leca vs 1,7% placebo
 < 3% ARIA symptomatiques
 33 % chez ε4 ε4 vs 5,4% non porteurs



ARIA-E according to ApoE ε4 genotype — no./total no. (%)

ApoE ε4 noncarrier	15/278 (5.4)	1/286 (0.3)
ApoE ε4 carrier	98/620 (15.8)	14/611 (2.3)
ApoE ε4 heterozygote	52/479 (10.9)	9/478 (1.9)
ApoE ε4 homozygote	46/141 (32.6)	5/133 (3.8)



ARIA-H — no. (%)

ARIA-H	155 (17.3)	81 (9.0)
Microhemorrhage	126 (14.0)	68 (7.6)
Superficial siderosis	50 (5.6)	21 (2.3)
Macrohemorrhage	5 (0.6)	1 (0.1)
Symptomatic ARIA-H‡	6 (0.7)	2 (0.2)

Sperling Alzheimers Dement 2011

Microhemorrhage	30 (3.0)	21 (2.3)
Superficial siderosis	5 (0.6)	1 (0.1)
Macrohemorrhage	6 (0.7)	2 (0.2)
Isolated ARIA-H: no concurrent ARIA-E	80 (8.9)	70 (7.8)

Juillet 2023 : place au donané Mab

JAMA

QUESTION Does donanemab, a monoclonal antibody designed to clear brain amyloid plaque, provide clinical benefit in early symptomatic Alzheimer disease?

CONCLUSION Among patients with early symptomatic Alzheimer disease and amyloid and tau pathology, donanemab significantly slowed clinical progression at 76 weeks in low/medium tau and combined low/medium and high tau pathology populations.

POPULATION

996 Women
740 Men



Adults aged 60-85 years with symptomatic Alzheimer disease and amyloid and tau pathology

Mean age: 73 years

LOCATIONS

277
Medical sites
in 8 countries



INTERVENTION



860

Donanemab

Administered intravenously every 4 weeks for up to 72 weeks

1736 Patients randomized
1599 Patients analyzed



876

Placebo

Administered intravenously every 4 weeks for up to 72 weeks

PRIMARY OUTCOME

Least-squares mean change in integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS) score (range, 0-144; lower scores indicate greater impairment) from baseline to 76 weeks

FINDINGS

© AMA

Least-squares mean change in iADRS

Donanemab

Low/medium tau population: **-6.02**

Combined population: **-10.19**

Placebo

Low/medium tau population: **-9.27**

Combined population: **-13.11**

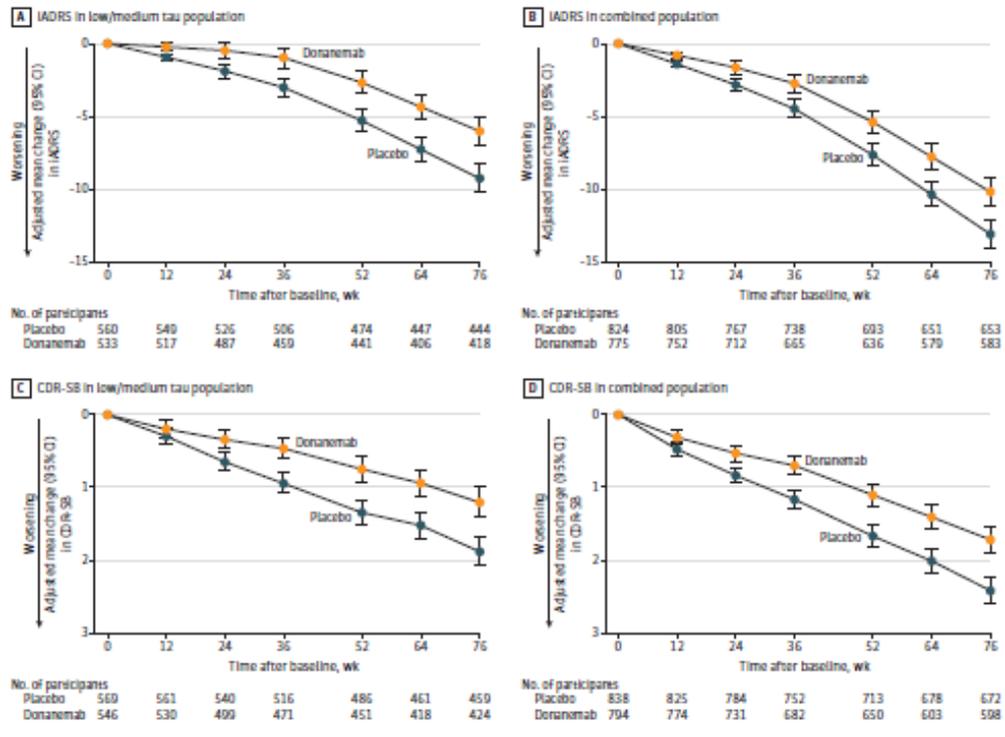
Differences were statistically significant:

Low/medium tau: **3.25** (95% CI, 1.88-4.62); $P < .001$

Combined: **2.92** (95% CI, 1.51-4.33); $P < .001$

Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. Published online July 17, 2023. doi:10.1001/jama.2023.13239

Figure 2. Integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS) and Sum of Boxes of the Clinical Dementia Rating Scale (CDR-SB) From Baseline to 76 Weeks



- 36 % slowing vs 29 % slowing chez low-medium tau $p < 0,001$
- Résultats encore plus forts chez MCI low-medium tau vs placebo

ARIA E = 24 % avec dona et 6,1 % symptomatiques

ARIA H = 31,4 % avec dona

Serious Aria = 1,6 %

Réactions cutanées = 8,7 %



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tjpad



Review

Lecanemab for early Alzheimer's disease: Appropriate use recommendations from the French federation of memory clinics

Nicolas Villain^{a,b,*}, Vincent Planche^{c,d}, Matthieu Lilamand^{e,f}, Charlotte Cordonnier^g, Maria Soto-Martin^{h,i}, Hélène Mollion^j, Stéphanie Bombois^b, Julien Delrieu^{h,i}, for the French Federation of Memory Clinics Work Group on Anti-Amyloid Immunotherapies

^a Sorbonne Université, INSERM U1127, CNRS 7225, Institut du Cerveau - ICM, Paris, France

^b AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Department of Neurology, Institute of Memory and Alzheimer's Disease, Paris, France

^c Univ. Bordeaux, CNRS, UMR 5293, Institut des Maladies Neurodégénératives, F-33000 Bordeaux, France

^d Centre Mémoire Ressources Recherches, Pôle de Neurosciences Cliniques, CHU de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

^e Université Paris Cité, INSERM UMR S-1144, Paris, France

^f AP-HP, Nord Université Paris Cité Department of Geriatrics and Cognitive Neurology Center, Lariboisière-Fernand Widal Hospital, Paris, France

^g Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France

^h Maintain Aging Research team, CERPOP, INSERM UMR 1295, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

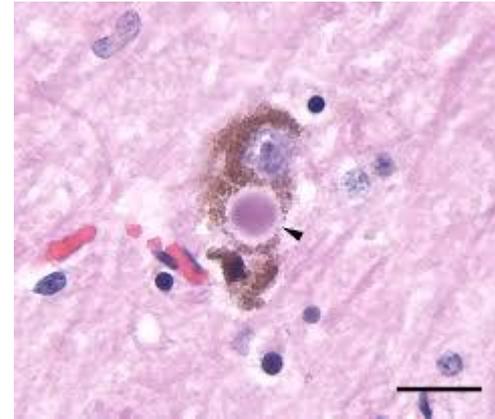
ⁱ Centre Mémoire Ressources Recherches de Toulouse, Pôle Gériatrie, Cité de la santé, Toulouse CHU, Toulouse, France

^j Centre Mémoire Ressources Recherches de Lyon - Hôpital Neurologique - Hospices Civils de Lyon - F 69677 BRON cedex, France

Maladie à corps de Lewy

Maladie à corps de Lewy

- Beaucoup plus fréquente que l'on ne croit ...
- Phase prodromale
 - Hallucinations visuelles critiquées +++
 - Pas (ou très peu) de sd extrapyramidal
 - Légère atteinte dysexécutive
 - Dysautonomie
 - Fluctuations, épisodes pseudo-confusionnels
 - TCSP
- Critères de Mc Keith révisés dès le stade MCI !
 - TNC + 2 critères parmi 4 = MCL probable



Critères DSM 5: troubles neurocognitifs avec corps de Lewy

A. Critères de troubles neurocognitifs légers (ex MCI) ou importants (ex démence).

B. Le trouble a un début insidieux et une évolution progressive.

C. Trouble dit probable si au moins deux critères principaux ou un critère principal et au moins un critère suggestif:

1. Signes cardinaux:

a. **Fluctuations** cognitives avec variations nettes de l'attention ou de la vigilance

b. **Hallucinations** visuelles récurrentes

c. **Syndrome parkinsonien**

d. **Troubles du comportement en sommeil paradoxal**

2. Critères suggestifs:

Sensibilité aux neuroleptiques

Chutes répétées / Syncopes / Dysautonomie sévère

Hypersomnie

Hyposmie

Hallucinations autres que visuelles

Idées délirantes systématisées

Apathie anxiété dépression

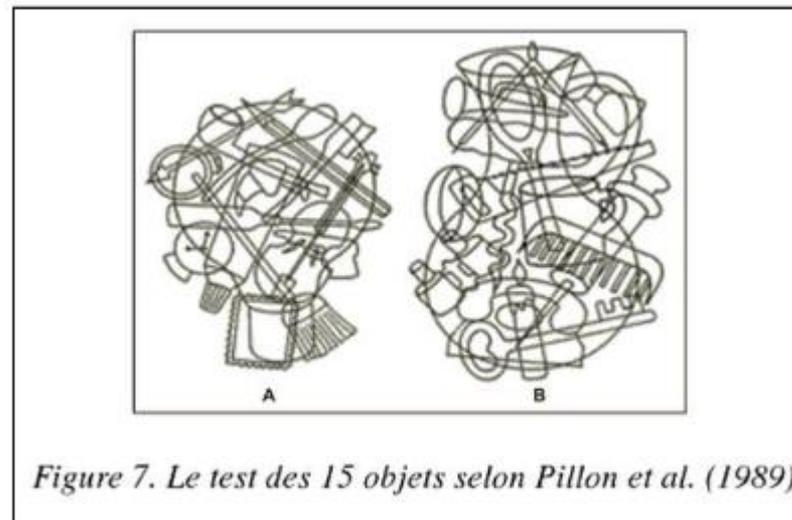
Bilan neuropsychologique

- Déficits attentionnels, exécutifs
- Troubles visuo-spatiaux et visuo-perceptifs
- Atteinte de la mémoire épisodique souvent améliorée par l'indiçage vs MA
- Fonctions instrumentales préservées en début de maladie
- Peu d'anosognosie !



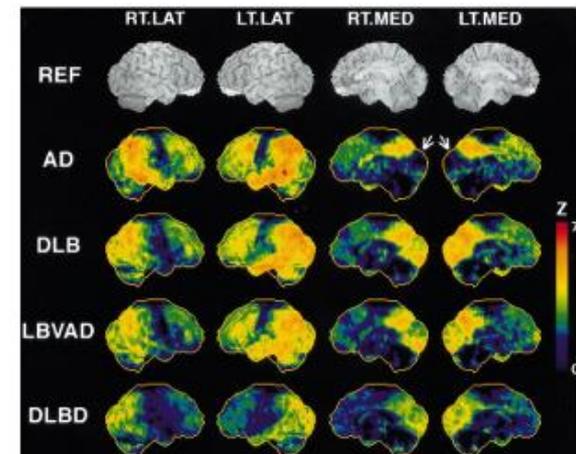
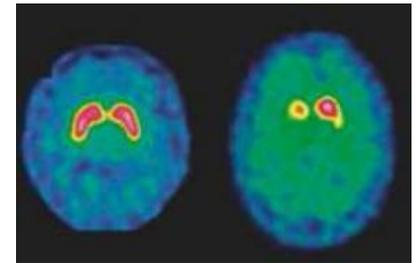
VOSP

Objets de Pillon



Examens paracliniques

- PL : $A\beta_{42}$ ↓ ; tau et P tau N à ↑
- Scintigraphie ^{123}I ioflupane (DATSCAN)
 - Se 77,5 Spe 89,5 si DCL probable
 - Se 77 Spe 82 si CL vs non CL
- TEP FDG
 - Hypométabolisme occipital
 - Se 90 Spe 80 DCL vs MA



Biomarqueurs

Biomarqueurs indicatifs

- Datscan
- Scintigraphie myocardique(MIBG)
- Polysomnographie
 - Sommeil paradoxal sans atonie

Biomarqueurs « évocateurs »

- Préservation relative des structures temporales internes à l'IRM ou au scanner cérébral **(?!?)**
- Diminution de fixation généralisée du traceur de perfusion en TEMP ou TEP avec **réduction de l'activité occipitale**
- Ondes lentes sur l'EEG avec activité pointue transitoire dans les régions temporales

Dégénérescence lobaire fronto-temporale

DLFT variante comportementale

Âge de début = 58 ans Génétique : MAPT, progranuline, C9ORF72 (SLA)

Atteinte de la cognition sociale +++

Troubles conduites ; désinhibition sexuelle émoussement émotionnel & perte des capacités d'introspection

Défaut d'hygiène corporelle Rigidité mentale / perte des capacités d'adaptation

Distractibilité

Hyperoralité / troubles du comportement alimentaire

Persévérations, stéréotypies

Langage : persévérations, aspontanéité,... mutisme

Ex physique : troubles sphinctériens, sd extrapyramidal

Bilan NP :

Discordance fonctions exécutives / comportement.

Praxies gestes et visuoconstructives), mémoire préservées

Paraphasies sémantiques, manque du mot.

Echelle DAPHNE DLFT vc

	Normal (0)	Trouble très léger (1)	Trouble léger (2)	Trouble modéré (3)	Trouble sévère (4)
1 Désinhibition					
Perte des convenances sociales	Pas de trouble	Le sujet fait des remarques désagréables, blessantes à ses proches; le sujet recherche des contacts avec des gens qu'il ne connaît pas.	Le sujet fait des remarques désagréables, gênantes, blessantes aux gens qu'il ne connaît pas.	Le sujet n'est plus capable de participer à une activité sociale du fait de conduites inappropriées (impatience aux caisses de supermarché etc.).	Le sujet interrompt les activités des gens qu'il ne connaît pas, a des actions inappropriées telles, qu'il trouble l'ordre social (propos obscènes, déambulation, urination...).
Jovialité inappropriée	Pas de trouble	Le sujet est jovial et rit excessivement mais dans des situations appropriées et peut se taire si on lui dit.	Le sujet est jovial et rit excessivement dans des situations appropriées mais sans pouvoir s'arrêter.	Le sujet est jovial dans des situations gênantes socialement (en abordant des inconnus...).	Le sujet est jovial et dit des choses inconvenantes et très gênantes (blagues, ricanement) dans des situations inappropriées (lors de funérailles, devant de jeunes enfants...).
Dépenses inconsidérées	Pas de trouble	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur mais peut être en partie raisonné.	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur sans pouvoir être raisonné.	Le sujet achète à de multiples reprises des objets qui ne lui servent à rien, des objets onéreux et ne comprend pas que c'est excessif.	Le sujet s'est endetté du fait de ses achats multiples, ou du fait de jeux d'argent (casino, grattage etc.).
Désinhibition sexuelle	Pas de trouble	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation mais peut s'arrêter.	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et incontrôlés. Il peut joindre le geste à la parole.	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et incontrôlés. Il joint le geste à la parole et est indécent (se déshabille dans des endroits inappropriés).	Le sujet a des conduites sexuelles inappropriées (masturbation en public, zoophilie, attouchement sur mineurs...).
2 Apathie					
Perte d'initiative, d'intérêt social	Pas de trouble	Le sujet doit être stimulé pour faire des activités inhabituelles mais réussit à les faire.	Le sujet peut faire ses activités habituelles mais s'interrompt dans la réalisation d'une tâche habituelle. Il peut la reprendre si on le stimule.	Le sujet s'interrompt dans la réalisation d'une tâche et ne reprend pas quand on le stimule ou n'a plus envie de faire ses activités habituelles.	Le sujet n'est intéressé par rien, ne fait rien de la journée malgré les stimulations, il reste assis dans son fauteuil ou couché toute la journée.
3 Perte d'Empathie					
Émoussement affectif, indifférence	Pas de trouble	Le sujet se plaint d'avoir moins d'affects envers ses proches.	Le sujet s'intéresse moins aux récits de ses proches ou aux faits d'actualité connotés	Le sujet est indifférent vis-à-vis de ses proches au point de ne pas être attentionné ou n'est plus concerné	Le sujet n'exprime ou ne décèle plus aucune émotion ; il peut avoir des réactions émotionnelles

4 Persévérations					
Idees fixes, comportements stéréotypés (tics, collectionnisme, bruxisme...)	Pas de trouble	Le sujet amasse des objets ou a du mal à jeter ou a une activité de plus en plus routinière.	Le sujet collectionne des objets inhabituels, ou ne jette plus rien ou des activités ritualisées (même trajet...) ou des obsessions (heure...). Mais cela est compatible avec une vie sociale.	Le sujet accumule quantité d'objets ou a très souvent du mal à rester assis... Il a des rituels très fréquents au point de nuire à son entourage.	Le sujet a des rituels incessants : grincement de dents, frottement sur corps, (voire blessure par grattage), manipulation de vêtements, agrippement d'objets à sa portée, répétition de mots ou de phrases. Ne tient pas en place.
5 Hyperoralité					
Troubles du comportement alimentaire -préférence nouvelle pour les sucreries	Pas de trouble	Le sujet a une préférence nouvelle pour les sucreries alors qu'il n'en mangeait pas avant.	Le sujet a des préférences ou bizarreries alimentaires que l'on peut en partie raisonner.	Le sujet mange ou boit de manière excessive sans que l'on puisse le raisonner (cadenas sur les placards...)	Le sujet mange ou boit tout ce qui est à sa portée, y compris dans les assiettes et les verres des autres ou mange des choses non comestibles.
Boulimie, glotonnerie	Pas de trouble	Le sujet mange plus qu'avant, a pris du poids.	Le sujet mange de manière glotonne, voracement, sans cependant se salir.	Le sujet mange vite, salement, mange de grosses bouchées au risque de s'étouffer.	Le sujet mange salement, avec les mains, ne coupe plus ses aliments, garde les aliments dans la bouche. A pris beaucoup de poids.
6 Négligence					
Négligence de l'hygiène personnelle Négligence vestimentaire	Pas de trouble	Le sujet est moins coquet, moins soigné dans sa tenue.	Le sujet doit être stimulé pour aller se laver ou pour changer de vêtements.	Le sujet peut se laver ou changer de vêtements uniquement sous la menace ou par ruse de ses proches.	Incurie majeure (ongles sales, cheveux sales, vêtements tachés etc.).

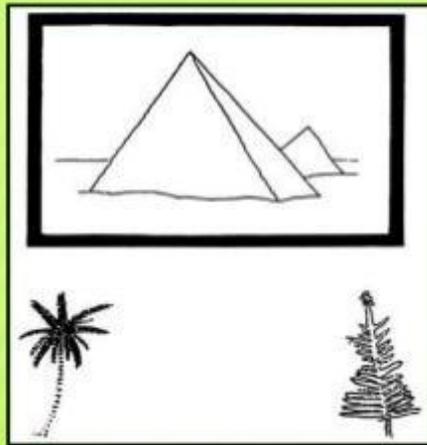
DAPHNE-6 (*dépistage*) est calculé à partir des 6 domaines. Pour chaque domaine, on cote 1 point si au moins un symptôme est présent, quel que soit le degré de sévérité. le score maximum est 6.

DAPHNE-40 (*diagnostic*) est calculé à partir de la somme de tous les items ("sum of the boxes"). Le score maximum est 40.

DLFT : atteintes langagières

- APP Non fluente
 - Langage non fluent, laborieux, ralentissement du débit
 - Agrammatisme
 - Paraphasies phonémiques
 - Dysprosodie
 - Apraxie de la parole
 - Compréhension globalement préservée (sauf syntaxe complexe)
- APP sémantique
 - Désintégration du stock sémantique
 - Perte de l'accès aux concepts
 - « Perte de la mémoire des mots »
 - Perte des connaissances générales >> connaissances personnelles
 - Trouble des fluences, de reconnaissance, de compréhension, de l'utilisation d'objets

SAMPLES OF TESTS...



3 Picture Version

Pyramid

Palm
Tree

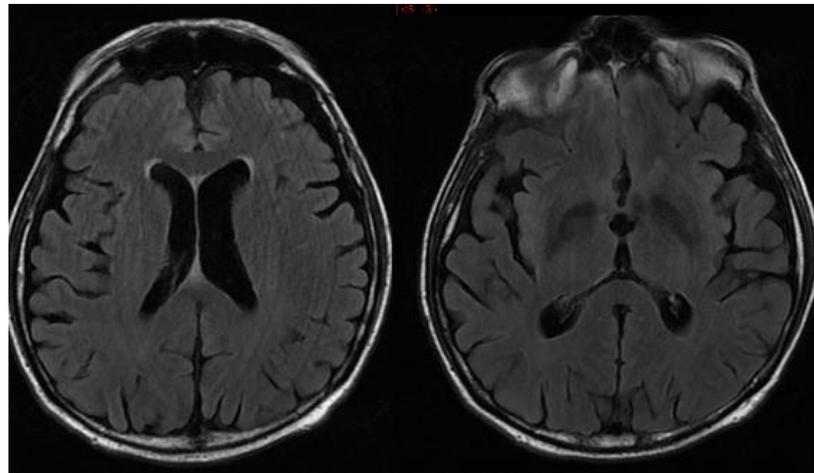
Fir
Tree

3 Word Version

Pyramid and Palm Trees Test – which one of the two lower items goes with the upper item?

Imagerie

- LCR = normal +/- élévation discrète tau et P tau
- IRM atrophie fronto-temporale
- TEP FDG : hypométabolisme fronto-temporal



Conclusion 2025

- Maladies dont l'**incidence augmente** avec le **vieillessement** de la population
- **Diagnostic précoce** associé à des bénéfices pour les patients et les aidants
- **Plan de soins personnalisé** : rôle des **CMRR** et des **associations** de patients
- Rôle croissant des **biomarqueurs** dans les diagnostics
- **Nouveaux traitements** dont l'arrivée est imminente...