

« Alois Alzheimer : une ou des maladies ? »

Séance bi-académique

Mardi 19 novembre 2019 de 14 h 30 à 17 h 00

Académie nationale de médecine

16, rue Bonaparte

75006 Paris

Programme

Objectif de la séance :

Faire un point sur la maladie en termes de facteurs de risque et prévention, diagnostic, nouvelles approches et nouveaux espoirs thérapeutiques.

14 h 30 Ouverture de la séance par

Emmanuel-Alain CABANIS, *Président de l'Académie nationale de Médecine*

Christiane GARBAY, *Présidente de l'Académie nationale de Pharmacie*

14 h 35 Introduction « *Impact sociétal de la maladie d'Alois Alzheimer* »

Jean-Pierre MICHEL, *membre de l'Académie Gériatrique, Genève, membre de l'Académie nationale de médecine*

Résumé à venir

14 h 45 « *Facteurs de risque de la maladie d'Alois Alzheimer* » (20 min + Q/R)

Archana SINGH MANOUX, *INSERM U 1153, Epidemiology of Ageing and Neurodegenerative diseases, Hôpital Paul Brousse, Villejuif*

Résumé à venir

15 h 15 « *Hypothèse infectieuse : Alois Alzheimer et autres maladies neuro-dégénératives* » (20 min + Q/R)

Ronald MELKI, *Institut François Jacob (MIRCen), CEA et Laboratoire des Maladies Neurodégénératives, CNRS*

Les maladies neurodégénératives liées au vieillissement ont pour signature l'apparition d'agrégats protéiques dans le système nerveux central. La composition de ces agrégats protéiques et leur distribution dans le cerveau diffère d'une maladie à l'autre. L'équipe que je dirige a établi que ces agrégats protéiques, une fois formés, se propagent dans le système nerveux central à la manière d'agents infectieux.

Ces agrégats protéiques s'amplifient pendant qu'ils se propagent de neurone à neurone. J'expliquerai pourquoi ces agrégats sont délétères dès leur formation et dès leur fixation aux neurones pendant leur propagation. J'expliquerai comment ces agrégats protéiques pénètrent dans les cellules et comment ils sont transportés le long des axones au cours de leur propagation entre neurones. Enfin, je montrerai comment l'agrégation d'une même protéine en agrégats dont la structure diffère est à l'origine de maladies neurodégénératives distinctes.

La propagation des agrégats protéiques pathogéniques doit être ciblée par des approches thérapeutiques. Je détaillerai différentes stratégies.

Références :

1. Brundin P et al. (2010) Nat Rev Mol Cell Biol. 11:301-7.
2. Bousset L et al. (2013) Nat Commun. 4:2575.
3. Peelaerts W et al. (2015) Nature 522:340-4.
4. Shrivastava AN et al. (2015) EMBO J. 34:2408-23.
5. Brahic M et al. (2016) Acta Neuropathol. 131:539-48.
6. Flavin W et al. (2017) Acta Neuropathol. 134:629-653.
7. Shrivastava et al. (2017) Neuron 95:33-50.
8. Melki R (2018) Neurobiol Dis. 109:201-208
9. Shrivastava et al. (2019) EMBO J 38(3). pii: e99871.
10. Gribaudo et al., (2019) Stem Cell Reports 12:230-244

Protein aggregation within the central nervous system is the hallmarks of several progressive neurodegenerative disorders in man. The protein constituents of those deposits and the affected regions within the brain differ from one neurodegenerative disorder to another. My team demonstrated that those protein aggregates spread and amplify within the central nervous system in a manner similar to infectious agents. I will present data illustrating the propagation propensities of different protein assemblies. I will discuss why those aggregates are deleterious when they form and bind to cell membranes while trafficking between neurons. I will describe how the aggregation of one given protein can lead to distinct diseases.

Strategies targeting the propagation of protein assemblies involved in age-related dementias will be presented and discussed.

15 h 45 « **Nouvelles techniques d'imagerie cérébrale, potentiel pour la maladie d'Alois Alzheimer** » (20 min + Q/R)

Denis LE BIHAN, Directeur-Fondateur de NEUROSPIN, Institut Joliot, CEA-Saclay, Membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie, membre de l'Académie des Sciences, Membre de l'Académie des Technologies, Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

La maladie d'Alois Alzheimer se caractérise par la présence de lésions spécifiques, plaques séniles, dégénérescence neurofibrillaire, perte neuronale. La résolution atteinte par les méthodes de neuroimagerie in vivo ne permettent pas de voir ces lésions *in vivo*. L'IRM permet d'objectiver la perte de volume cérébral associée à la perte progressive des neurones, en particulier au niveau de l'hippocampe. La mesure de l'atrophie hippocampique, marqueur de la mémoire, permet de prédire la conversion de troubles cognitifs modérés en maladie d'Alzheimer à un stade précoce, mais n'est pas spécifique. Avec l'avènement de l'IRM à très haut champ magnétique et d'outils d'analyse dédiés il devient possible de voir les couches et connexions au sein de l'hippocampe, en particulier grâce à l'IRM de diffusion qui renseigne sur la microstructure du tissu neuronal. La TEP (ligands PIB et AV45) permet d'objectiver la présence de dépôts amyloïdes. Sur le plan de la recherche, l'ensemble de ces méthodes, regroupées au sein d'études multicentriques dédiées (plateforme française CATI), permet de mieux comprendre la maladie et ses mécanismes et donc de tester des approches thérapeutiques. À titre individuel ces méthodes aident au diagnostic précoce, en amont de la conversion, et à suivre l'évolution de la maladie.

16 h 15 « **Les nouveaux traitements de la maladie d'Alois Alzheimer** » (20 min + Q/R)

Bruno VELLAS, Alzheimer's Disease Research and Clinical Center, Gérontopôle, Toulouse, membre de l'Académie nationale de médecine

La recherche d'un nouveau médicament pour la maladie d'Alzheimer (MA) est un processus complexe. Les essais cliniques évaluant les thérapies centrées sur la pathologie amyloïde (les anticorps monoclonaux et inhibiteurs de β -sécrétase principalement) sont jusqu'à présent négatifs. Les pistes actuelles sont représentées par la prévention avec la mise en place notamment d'une intervention chez des sujets asymptomatique sur le plan cognitif mais présentant un ou des biomarqueurs de la MA positifs, les traitements anti-Tau qui constituent une alternative crédible à la cible amyloïde dans la MA, et l'apport de la Gérosience pour mieux cibler les mécanismes impliqués dans le vieillissement cérébral et les pathologies neurodégénératives. Il apparaît aujourd'hui nécessaire de différencier les essais cliniques thérapeutiques s'adressant aux formes génétiques (autosomiques dominantes ou marqueurs de susceptibilité génétique comme APOE-4 par exemple) et les formes sporadiques multifactorielles mais dont le facteur de risque principal est l'âge.

16 h 45 **Conclusions**

Jean-Pierre MICHEL, membre de l'Académie Gériatrique, Genève, membre de l'Académie nationale de médecine

16 h 55 **Clôture par**

Christiane GARBAY, *Présidente de l'Académie nationale de Pharmacie*

Emmanuel-Alain CABANIS, *Président de l'Académie nationale de Médecine*