

Cycle : Pour le Développement des Sciences et de l'Innovation (PDSI) au service des Transitions

Jeudi 19 mai 2022 à l'Hôtel de l'Industrie



Maladies dégénératives du cerveau : quelles solutions par les neurosciences ?



Pr Bruno Dubois, professeur de neurologie à Sorbonne Université à Paris, chef du service des maladies cognitives et comportementales à l'hôpital de La Salpêtrière, directeur de l'Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer



Pierre Foulon, directeur de MINDMAZE France et du LabCom BRAIN e-NOVATION

Modération par

Pr Patrice Debré, Vice-Président de l'AFAS



Pr Bruno Dubois

Professeur de neurologie à Sorbonne Université à Paris, chef du service des maladies cognitives et comportementales à l'hôpital de La Salpêtrière, directeur de l'Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer

Maladies neurodégénératives : quelles solutions par les neurosciences?

Pr Bruno Dubois

Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A)

Equipe Inserm – ICM

Sorbonne Université – Hôpital Salpêtrière



**Groupe Hospitalier
Pitié - Salpêtrière**



institut
de la mémoire
et de la maladie
d'Alzheimer



ICM

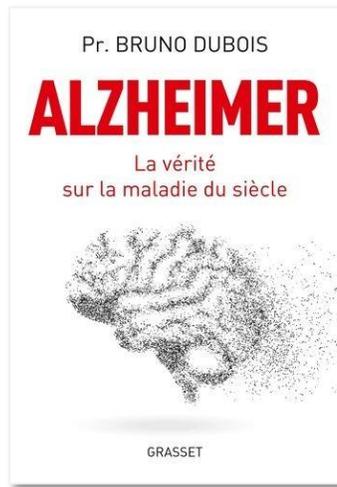
Institut du Cerveau
et de la Moelle épinière



**SORBONNE
UNIVERSITÉ**

Inserm

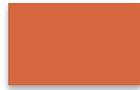
Institut national
de la santé et de la recherche médicale ^{INSERM}



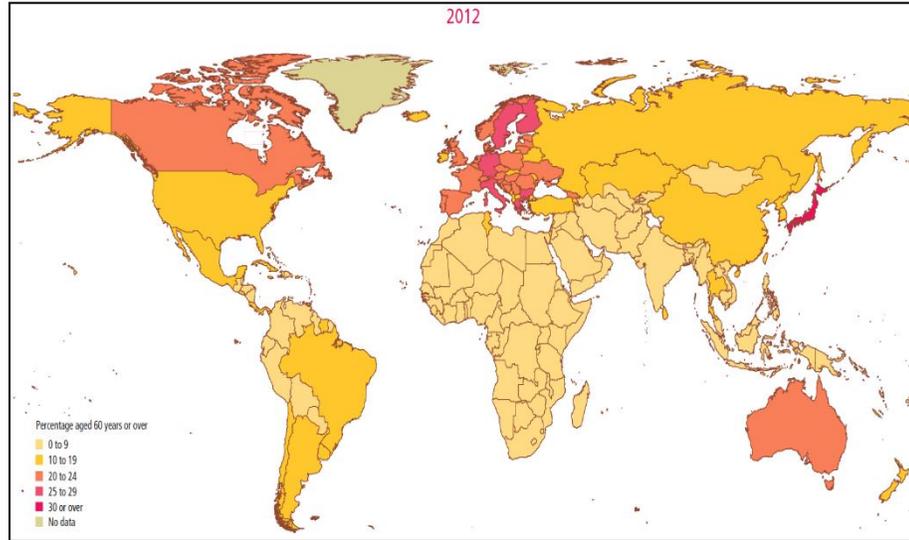
Le modèle de la maladie d'Alzheimer la maladie du siècle

- 40 ans au 19ème siècle; 85 ans aujourd'hui
- un nouveau-né fille : 90 ans
- source de croissance et développement
- risque:
 - mettre en tension le système de protection sociale
 - mettre à mal la solidarité entre les générations

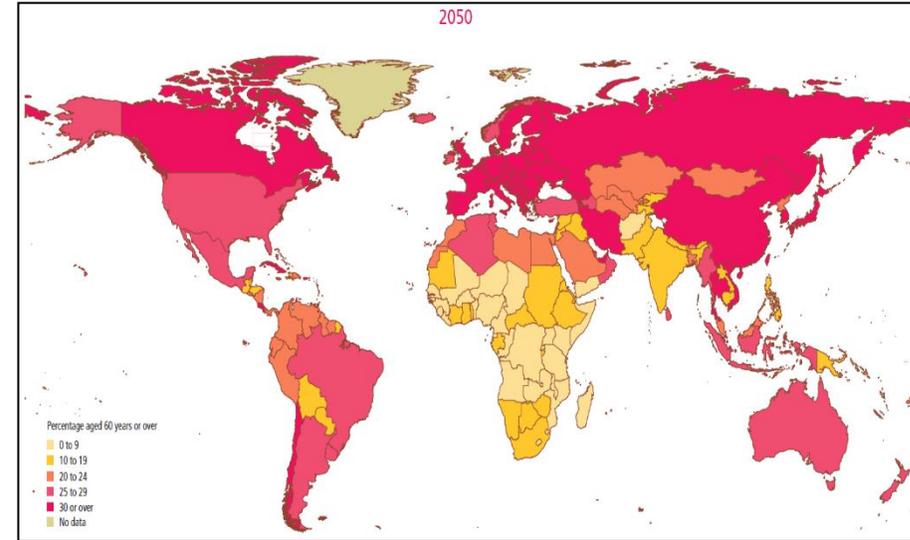
Pourcentage de la population âgée de plus de 60 ans

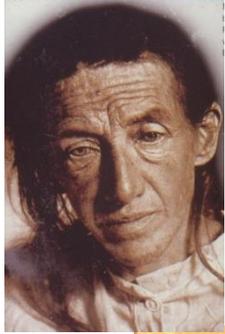
 > 20%

2012



2050





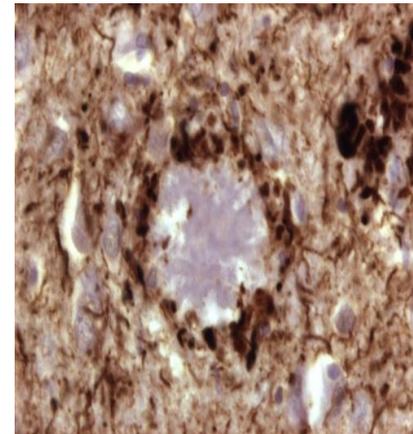
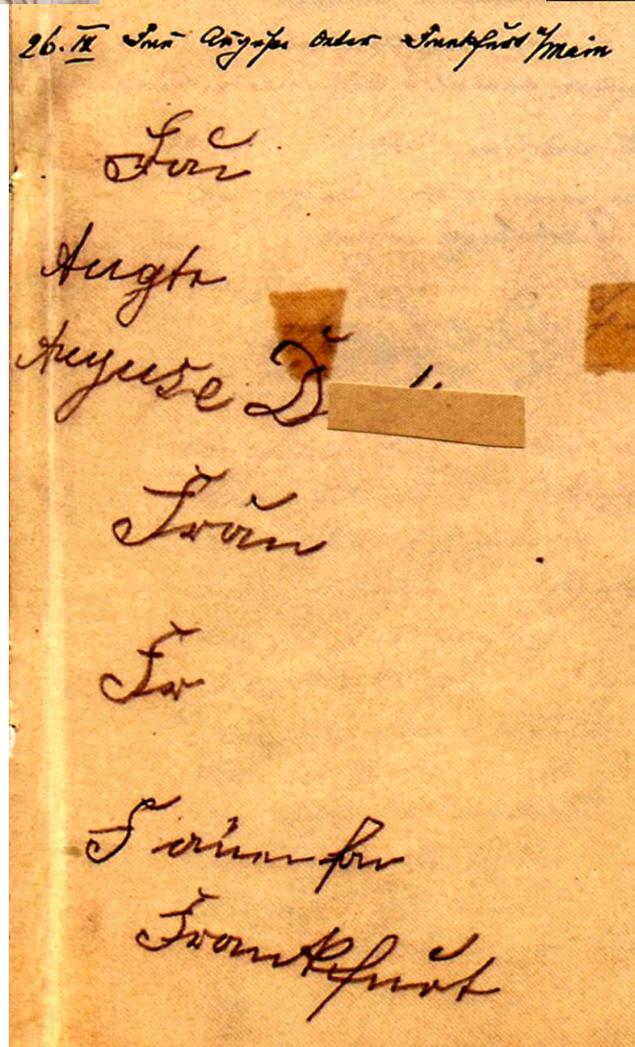
Définition historique



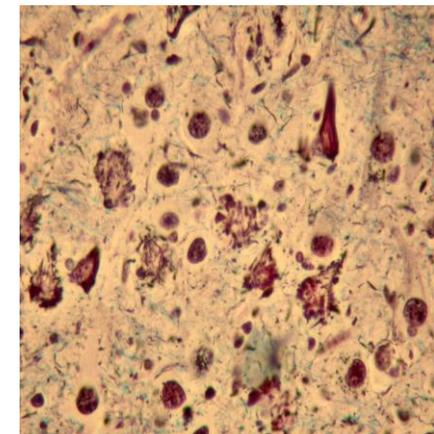
4 NOV 1906

37^{ème} Réunion de Psychiatrie (Tübingen)

- Tr de mémoire,
- DTS
- Tr compréhension
- aphasie, agraphie
- Tr comportement,
- agitation/agressivité
- Paranoïa
- hallucinations auditives



Plaque amyloïde



DNF: lésion tau

Apport des neurosciences: dans le diagnostique et dans le traitement

- 1- l'approche thérapeutique ciblée
- 2- les biomarqueurs
- 3- le repérage digital

Chez la souris Tg

A β Plaques

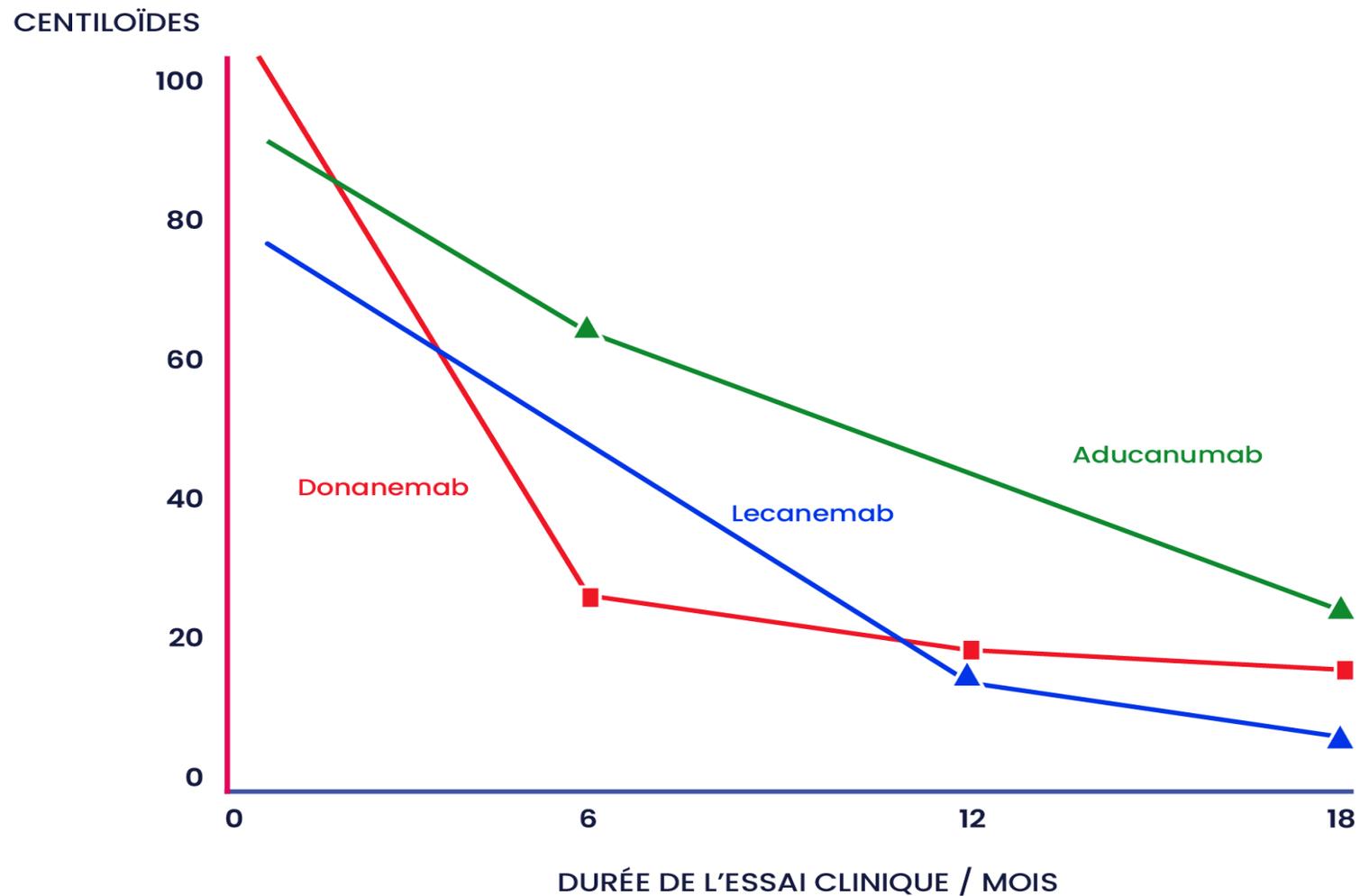
Vehicle

AN1792



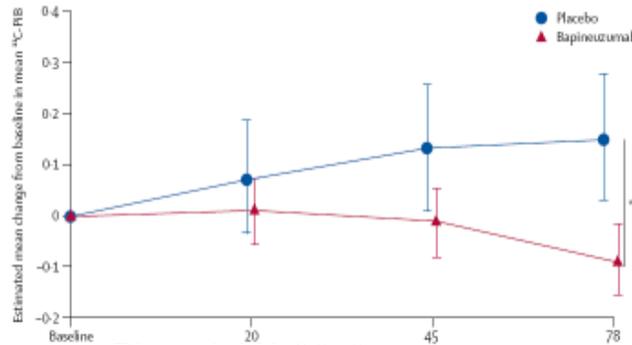
On sait traiter les lésions de la maladie

Effet des derniers médicaments sur les lésions amyloïdes du cerveau



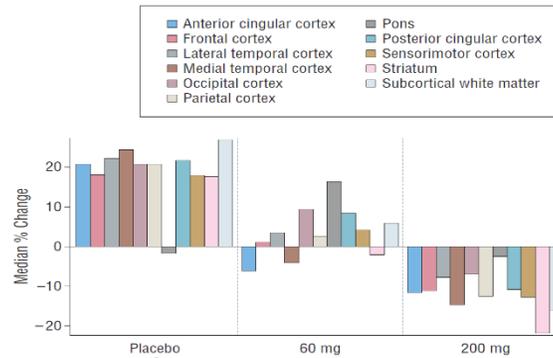
Les DM bloquent le développement des lésions amyloïdes

Bapineuzumab



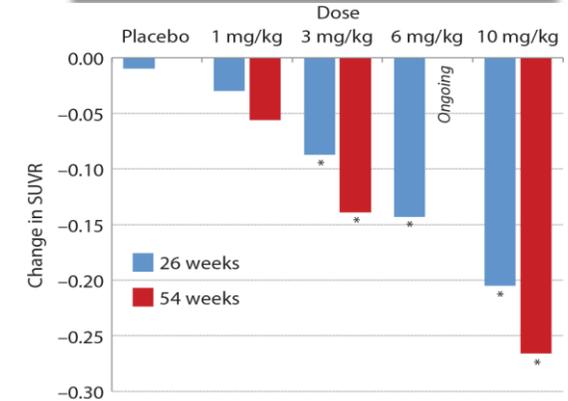
Rinne J. LN, 2010

Gantenerumab



Ostrowitzki, 2012

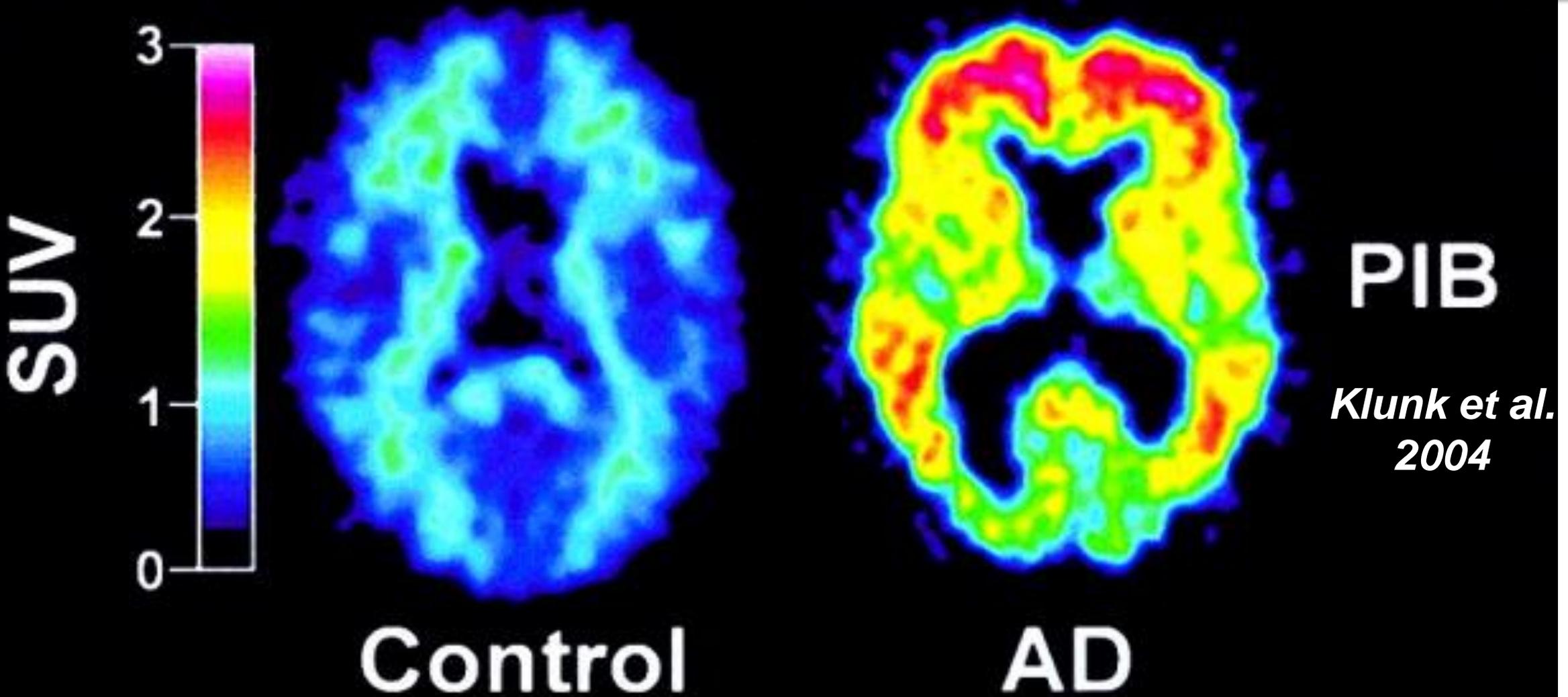
Aducanumab



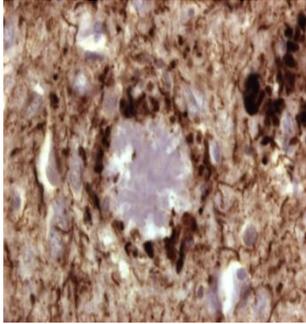
Le changement de paradigme

Traiter le plus tôt possible:
phase prodromale, voire préclinique
= repérer les patients plutôt

On peut visualiser les lésions in vivo



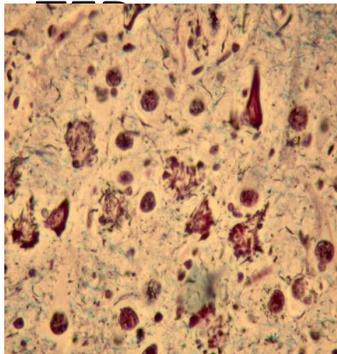
Les lésions peuvent être identifiées dans le LCR



plaque amyloïde



pathologie Tau



Meta-analysis of CSF A β 42

- 89 studies
- 6297 AD and 3953 controls
- AD: Mean 0.55
95% CI 0.54–0.57
 $P < 0.0001$

Meta-analysis of CSF t-tau

- 107 studies
- 7800 AD and 4539 controls
- AD: Mean 2.71
95% CI 2.55–2.89
 $P < 0.0001$

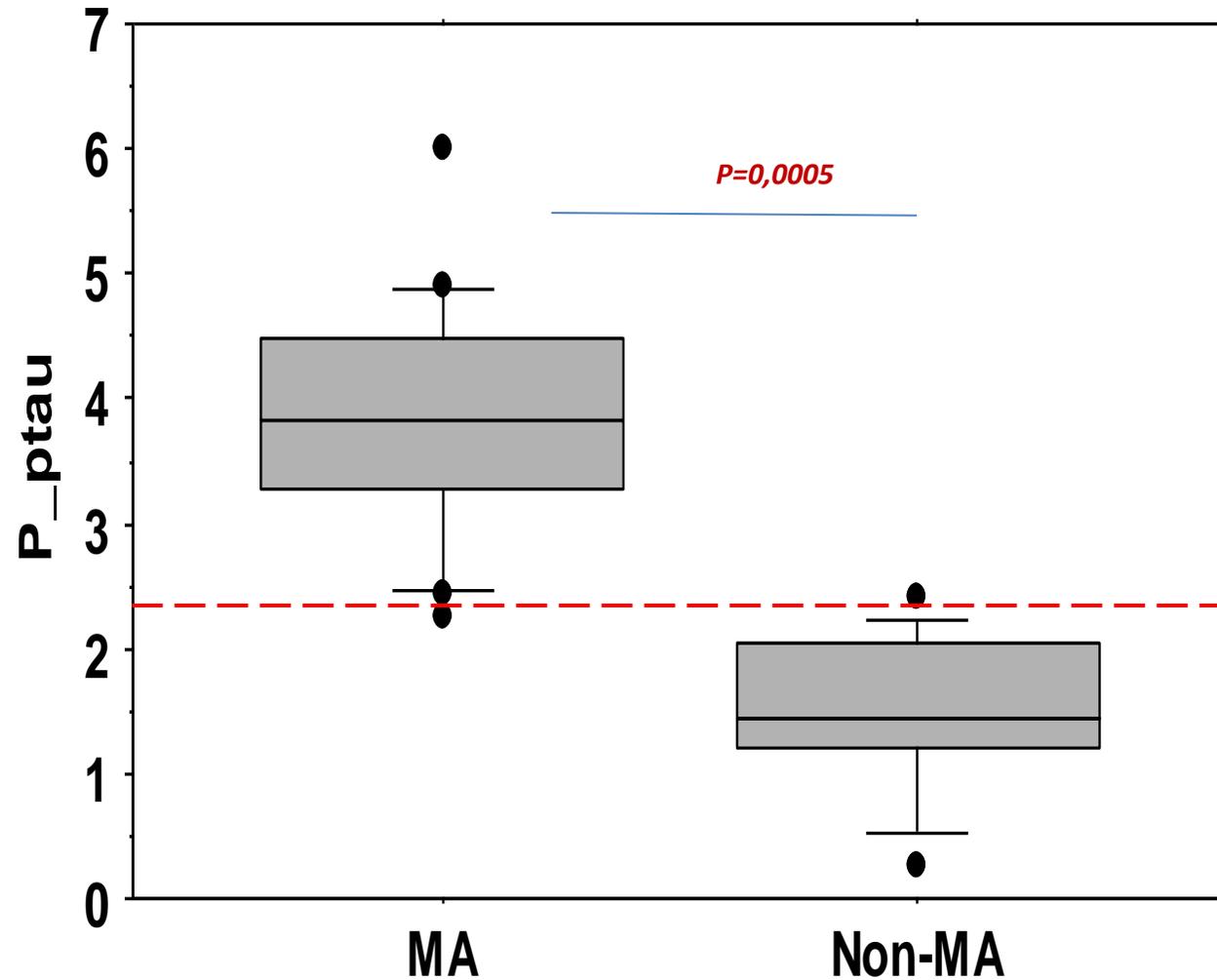
Meta-analysis of CSF P-tau

- 51 studies
- 4409 AD and 2719 controls
- AD: Mean 1.99
95% CI 1.80–2.20
 $P < 0.0001$

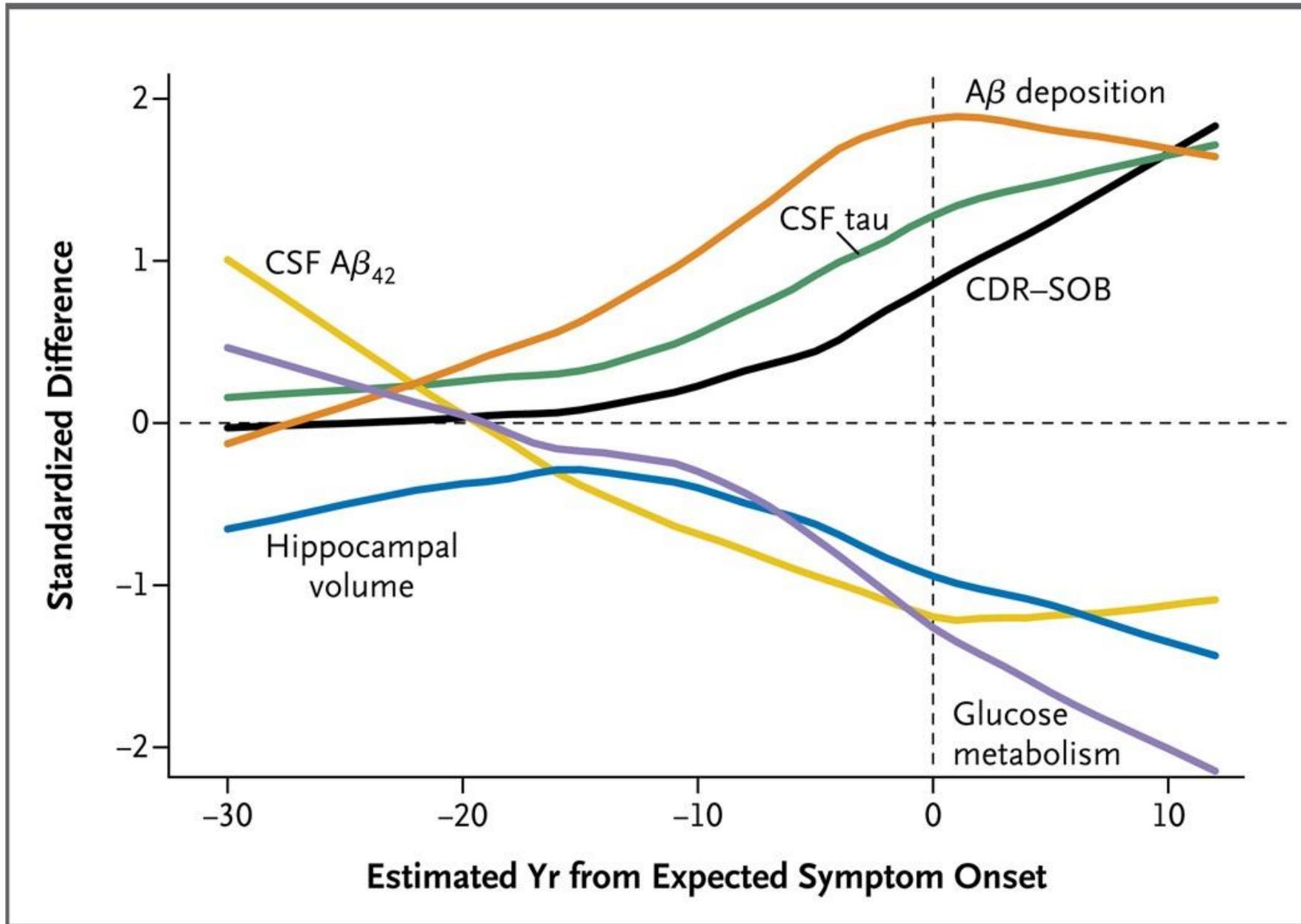
RESULTATS MARQUEURS PLASMATIQUES



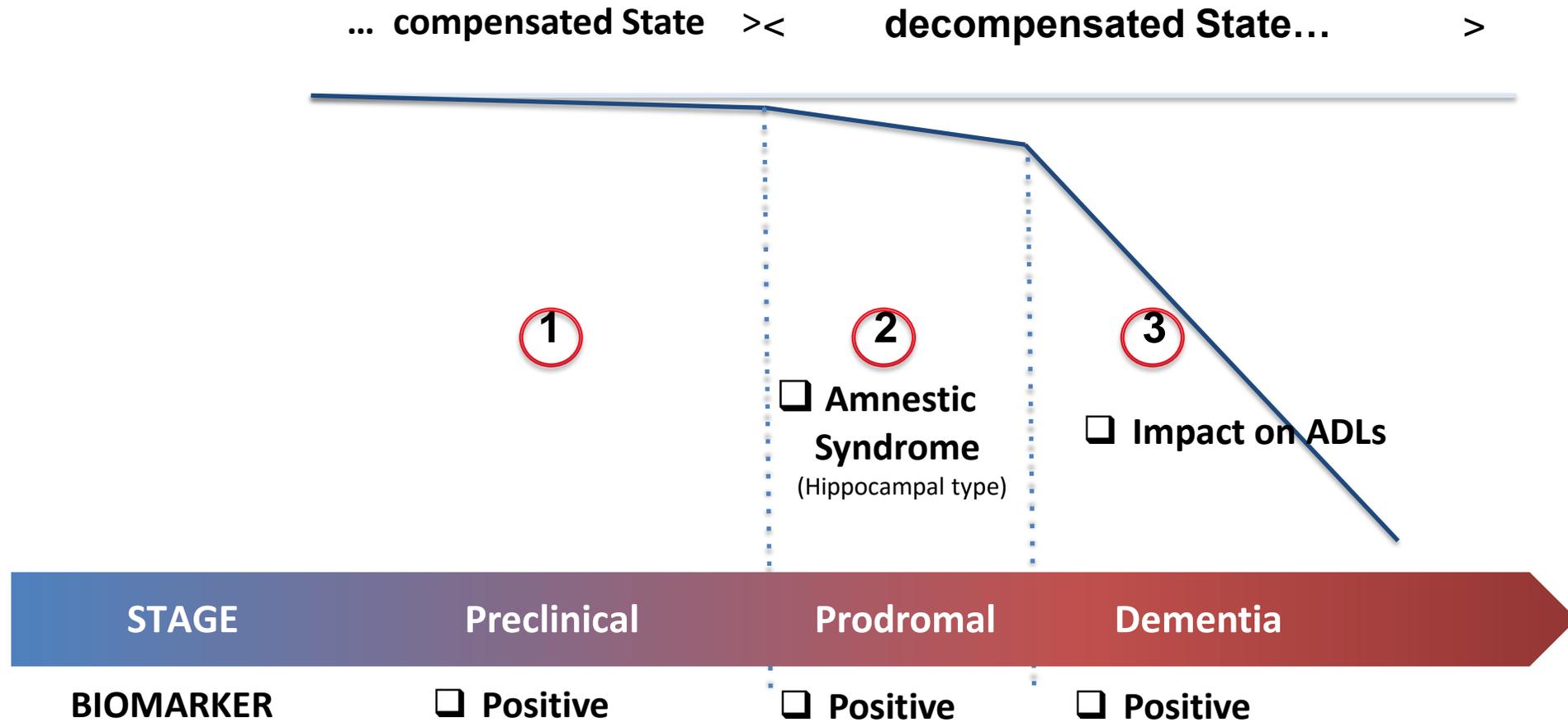
Protéine Phospho-Tau



AD lesions precede the clinical symptoms



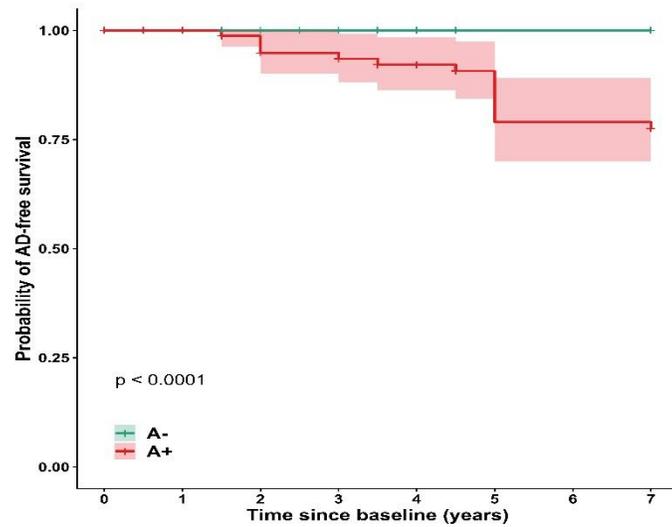
The Continuum of AD



Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study

Bruno Dubois, Stephane Epelbaum, Francis Nyasse, Hovagim Bakardjian, Geoffroy Gagliardi, Olga Uspenskaya, Marion Houot, Simone Lista, Federica Cacciamani, Marie-Claude Potier, Anne Bertrand, Foudil Lamari, Habib Benali, Jean-François Mangin, Olivier Colliot, Remy Genthon, Marie-Odile Habert, Harald Hampel, for the INSIGHT-preAD study group

Lancet Neurol 2018; 17: 335-46

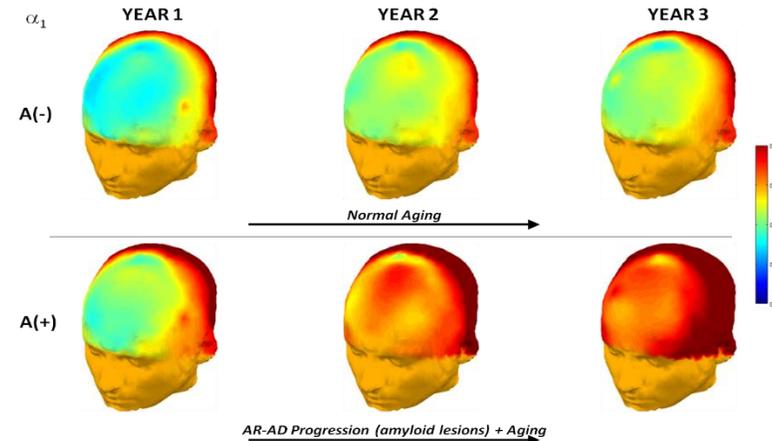


55 CSF
10 A+T+

7 y

2 prodromal AD

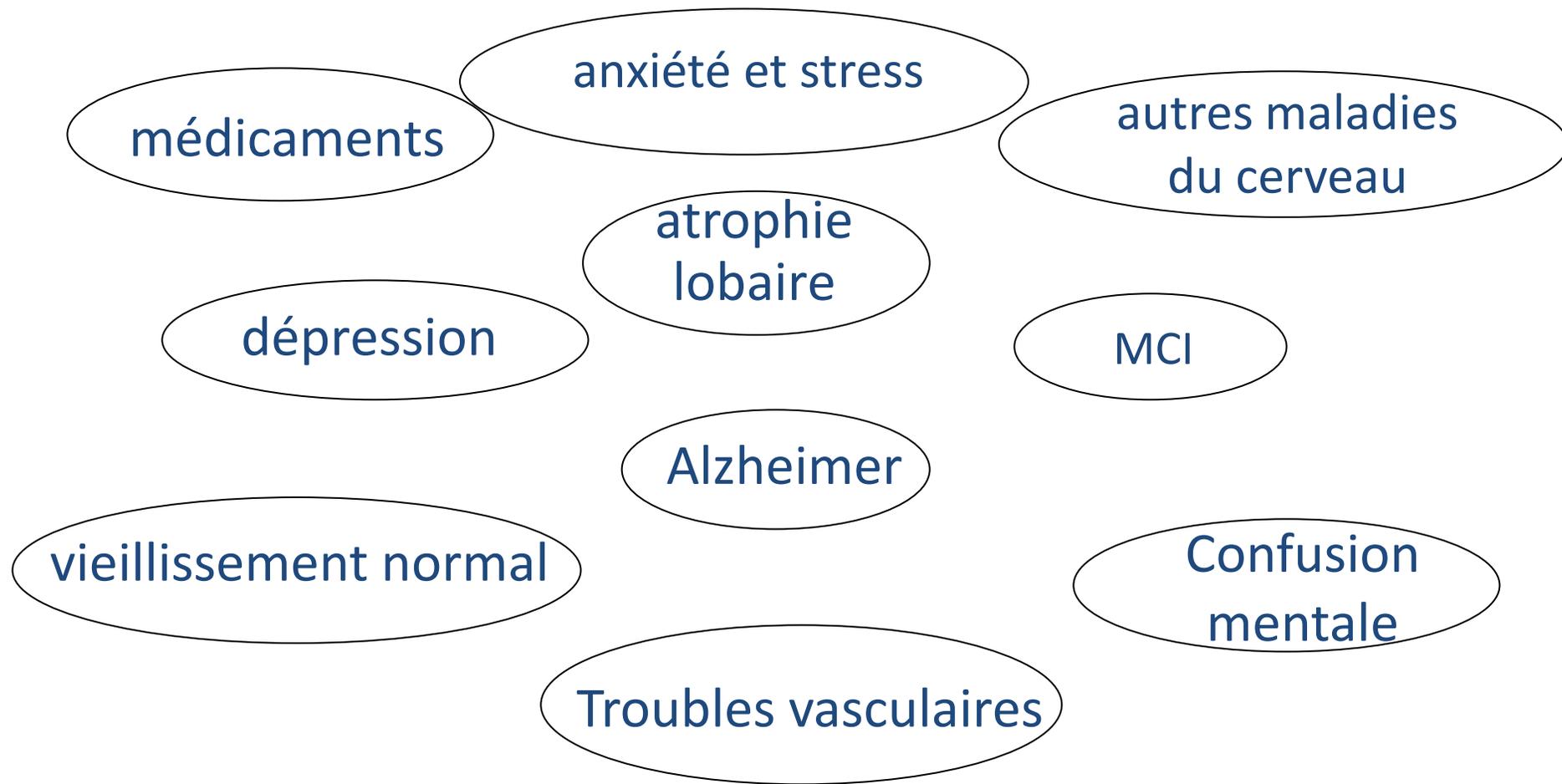
**ONLY 16 SUBJECTS
PROGRESSED TO PRODROMAL AD**



**LONGITUDINAL α/θ POWER RATIO
CHANGES (rEEG)**

At M0, M12 and M24 in the (A-) and (A+) groups

Concept of brain resilience



Trouble de mémoire

Le projet Santé-Cerveau

- ❑ Outil de repérage de troubles cognitifs, proposé à la population générale et accessible via une plateforme WEB
 - Entrée rapide dans un parcours de soin adapté
 - Orientation vers un programme de suivi longitudinal pour algorithme prédicteur d'un déclin cognitif

- ❑ Constitué de questionnaire et de tests (TMT, DSST, 5-MOTS)

- ❑ Développé en partenariat avec la région IdF pour définir:
 - Lieux de passation
 - Professionnels habilités
 - Place de la télémédecine
 - Cadre éthique et juridique

Validation Study

□ 64 patients:

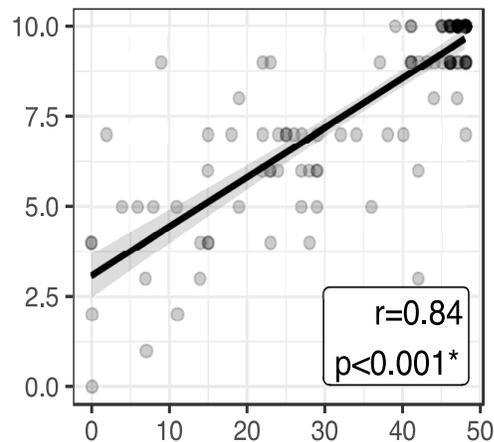
- 49 with AD : Prodromal 24 and Mild AD 25
- 15 with other degenerative diseases

□ 65 cognitively normal controls :

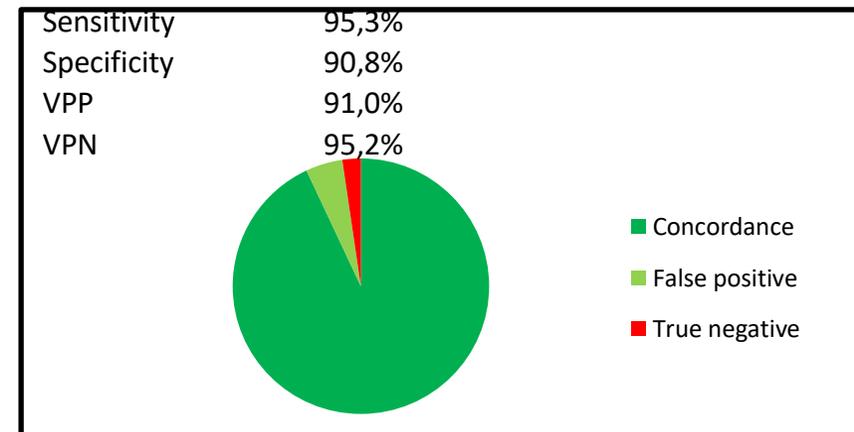
- with no complain (31)
- with memory complain and BM(-) (32)
- with memory complain and biomarkers (+) (2)

□ All 129 subjects underwent both the Digital tool and a comprehensive neuropsychological battery at the IM2A

5 Word Test / FCSRT



Diagnostic concordance



Les enjeux

- Valider des BM pathophysiologiques, fiables et d'accès facile
- Identifier des algorithmes prédictifs fiables du risque de survenue de la maladie d'Alzheimer
- Proposer des stratégies préventives:
 - pour les facteurs de risque modifiables
 - par des thérapeutiques efficaces sur la clearance des lésions cérébrales

Projet CERMAD

Centre d'Excellence et de Recherche sur les Maladies
d'Alzheimer et Dégénératives



La Salpêtrière

- Constituer des cohortes informatives
- Identifier les facteurs de risque et les biomarqueurs les plus pertinents
- Établir les algorithmes prédictifs
- Calculer le risque pour chaque individu
- Faire bénéficier de stratégies thérapeutiques préventives

CERMAD



Sujet

- patient au tout début
- sujet à risque
- sujet contrôle



cohortes

base de données



algorithme de prédiction

Centre de prévention de la démence

évaluation du risque personnalisé



interventions ciblées

Facteurs de risque modifiables



Thérapeutique

Société
d'Encouragement
pour l'industrie
nationale FONDÉE EN 1801

AFAS



IESF
SOCIÉTÉ DES INGÉNIEURS ET
SCIENTIFIQUES DE FRANCE
ÎLE-DE-FRANCE

ABG
Association
Bernard Gregory



Pierre Foulon

Directeur de MINDMAZE France et du LabCom BRAIN e-NOVATION

Eco-
Learn

MR21

e5t





mindmaze

Les thérapies digitales au service des pathologies cognitives

THERAPIE DIGITALE

Il s'agit d'un traitement scientifiquement validé sous forme de solutions numériques (applications y compris sur mobiles, dispositifs connectés...) pour prévenir, gérer ou traiter un trouble médical ou une maladie.

Notre feuille de route



Identifier
un besoin
en Santé publique



Créer
des thérapies digitales



Valider cliniquement
l'efficacité



Mesurer
l'impact médico-
économique



Mettre en conformité
règlementaire (DM)



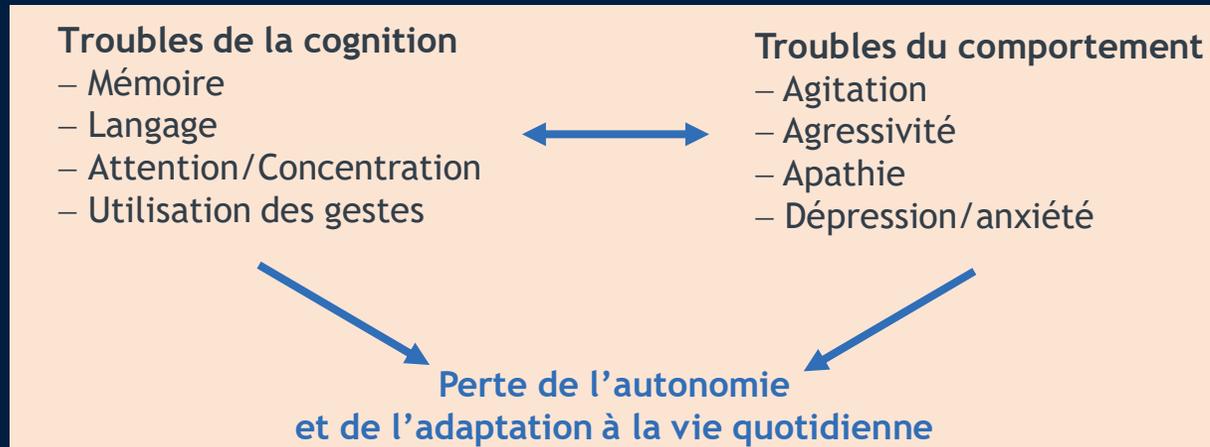
Mettre sur le marché
DM numériques





Maladie d'Alzheimer & pathologies assimilées

- **1re maladie neurodégénérative** : 900 000 patients en France (2 millions en 2030)
- **Coût prise en charge des patients** : 28,3 Md€/an [Fondation Médéric Alzheimer, 2015]
 - Coûts médicaux/paramédicaux + aide informelle + médico-sociaux



- **Pas de traitement** pour arrêter le processus dégénératif ni les troubles
- **Importance des approches non pharmacologiques**
 - pour stimuler les cognitions, réduire les troubles du comportement et améliorer la qualité de vie

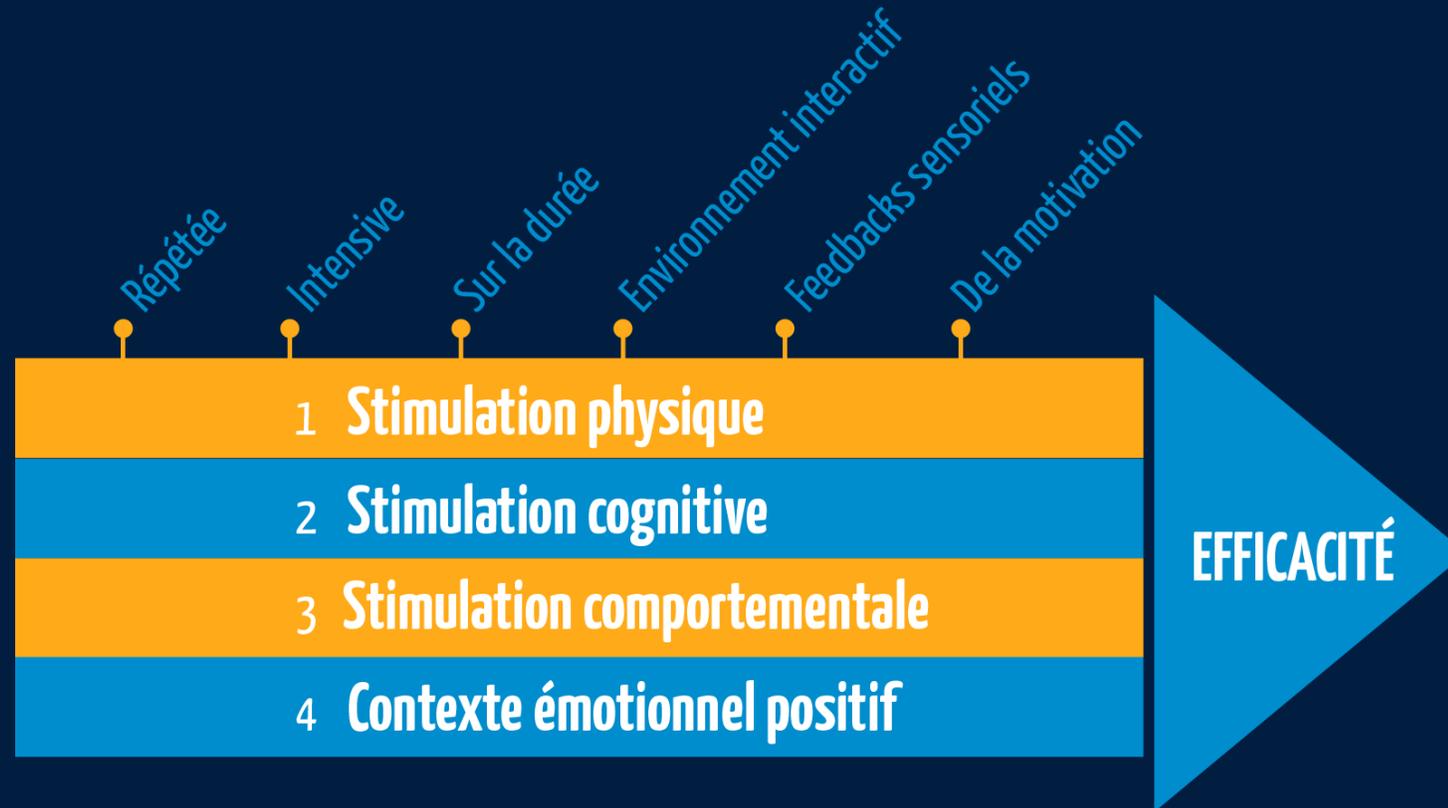
Maladie d'Alzheimer & pathologies assimilées





Maladie d'Alzheimer & pathologies assimilées

Objectifs thérapeutiques précis





Jeu de stimulation physique, cognitive et comportementale



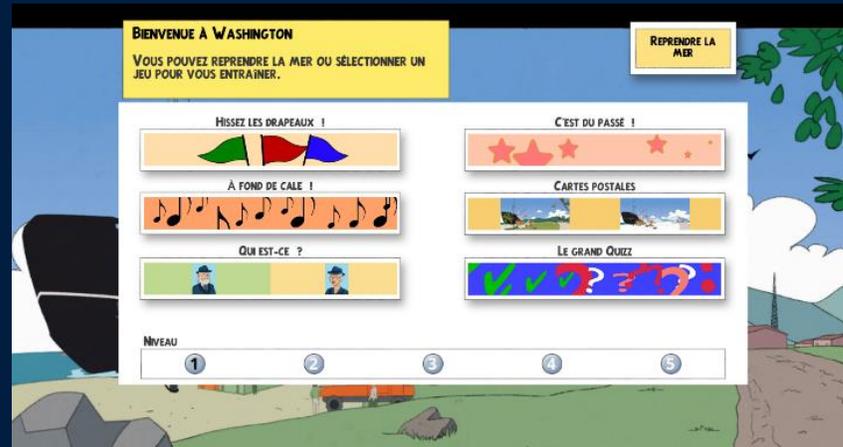
Activités physiques

- Coordination motrice
- Aérobic modérée

- Stabilité et équilibre
- Apprentissages moteurs
- Renforcement musculaire

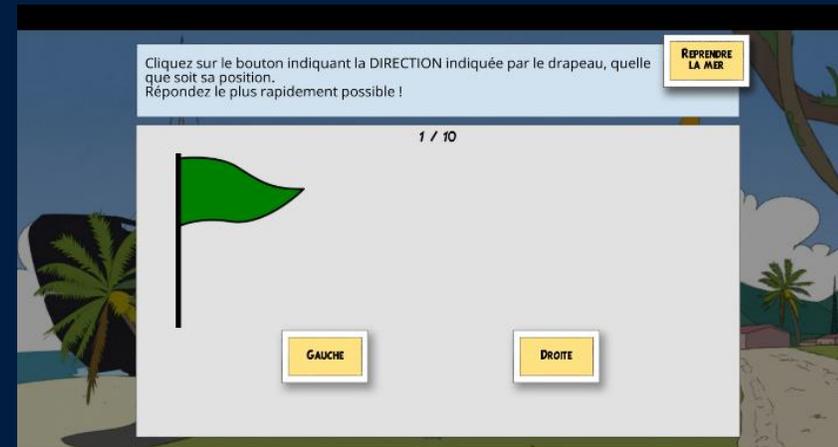


Jeu de stimulation physique, cognitive et comportementale



Fonctions cognitives travaillées

- Orientation spatio-temporelle
- Coordination œil-main
- Temps de réaction
- Capacité d'anticipation
- Mémoire visuelle
- Attention visuelle et sélective



Entraînement – Hissez les drapeaux !

- Flexibilité mentale
- Rotation mentale
- Résistance à l'interférence
- Contrôle inhibiteur
- Niveau croissant de difficultés



Tests neuropsychologiques

Vitesse de traitement de l'information et fonctions exécutives

← RETOUR

CURAPY.COM
Make your Cure Happy

Sélectionnez les nombres entre eux dans l'ordre.
Vous devez commencer par le **départ (1)** et finir par l'**arrivée (25)**.

14 17 18 19 13 12 9 8
24 21 11 10 7
16 20 22 2 3 4 5
15 23 25 22 6

← RETOUR

CURAPY.COM
Make your Cure Happy

Voici la clé qui permet de déchiffrer le message

☰	⌛	±	∞	¢	☒	↵	⊘	†
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Voici le message à déchiffrer

1	2	1	3	7	2	4	8	2	1	3
⌛	☰	±								

Phase d'entraînement

Sélectionnez le symbole qui correspond au chiffre clignotant

☒	↵	⊘	¢	⌛	±	∞	☰	†
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Tests neuropsychologiques

- TMTA et TMTB
- Go/No Go
- Cancellation Task

- Iowa Gambling Task
- Digit Symbol Substitution
- DMS48



Feuille de route dans la maladie d'Alzheimer

2011



Maladie
d'Alzheimer

2013 - 2016



2017



faisabilité
10 patients
+ 8 sujets sains

- > Adhérence
- > Émotions positives
- > Améliorations
performances cognitives

Ben-Sadoun G, et al. (2016).
J Alzheimer's Dis. 53(4) : 1299-314.

2018



En ligne sur
Curapy.com

2019-2021



Impact médico-
économique
et efficacité

sur 178 patients
et 18 centres

X-TORP, Dispositif Médical CE



Résultats des études cliniques
(PHASE 3) :

35%

DIMINUTION DU NPI
(NEUROPSYCHIATRIC
INVENTORY)

3
MOIS

MAINTIEN DES EFFETS
POSITIFS APRÈS LA FIN DE
L'ÉTUDE

30%

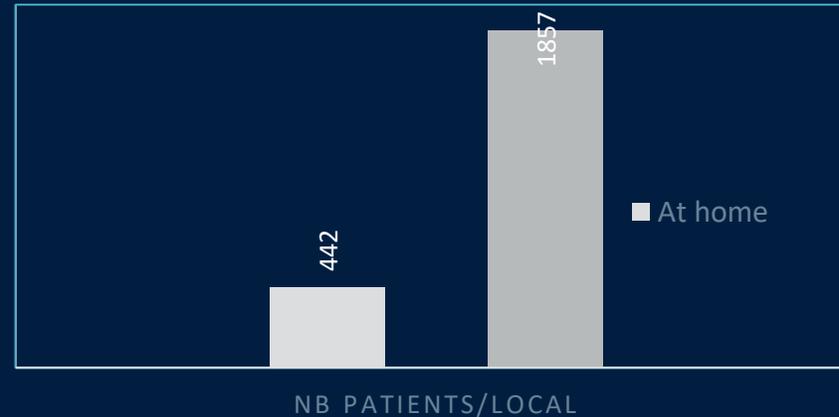
DIMINUTION DU AI
(APATHY
INVENTORY)



IMPACT POSITIF SUR LA
MOTIVATION



AMÉLIORATION DES TROUBLES
GLOBAUX DU COMPORTEMENT



X-TORP PEUT
ÊTRE UTILISÉE À
DOMICILE ET EN
INSTITUTIONS



Jeux vidéo thérapeutiques

Dispositifs Médicaux Numériques



- Analyse des données cliniques
- Analyse des risques
- Conformité aux normes NF EN ISO 14971 et NF EN 62304/A1
- Réponse aux exigences essentielles 93/42/CE
- Plan de développement logiciel

La rééducation accessible partout



Un Blog de Pierre Foulon

SANTE-DIGITALE.fr

Digital Therapeutics & Digital Medical Devices



mindmaze

FOR MORE INFORMATION

Pierre Foulon
Pierre.foulon@mindmaze.com
0467588519

MindMaze
3T Rue des pins 34000 MONTPELLIER
Institut du Cerveau – ICM 187 rue du Chevaleret - 75013 PARIS

Cycle : Pour le Développement des Sciences et de l'Innovation (PDSI)
au service des Transitions

QUESTIONS-REponses



**Maladies dégénératives du cerveau :
quelles solutions par les neurosciences ?**

Cycle : Pour le Développement des Sciences et de l'Innovation (PDSI)
au service des Transitions

MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION !



**Maladies dégénératives du cerveau :
quelles solutions par les neurosciences ?**