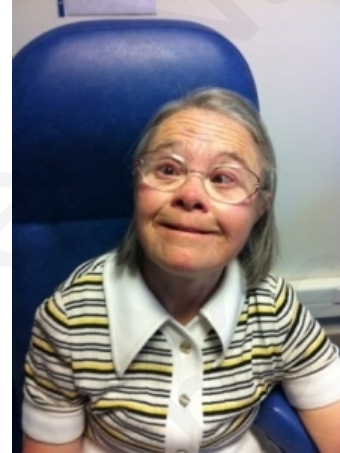


Enjeux des avancées thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer pour les patients porteurs de trisomie 21

Anne-Sophie REBILLAT, Clarisse LAFFON de MAZIERES, Diane MARTET, Ségolène FALQUERO,
Manon CLERT, Marie-Anne CAILLAUD, Anne HIANCE-DELAHAYE



Trisomie 21



France \approx 40 000 PPT21
Europe \approx 400 000 PPT21
40% $>$ 40 ans

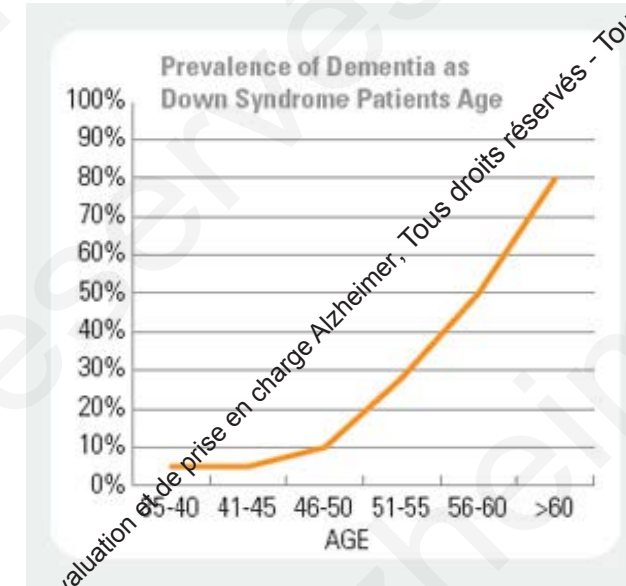
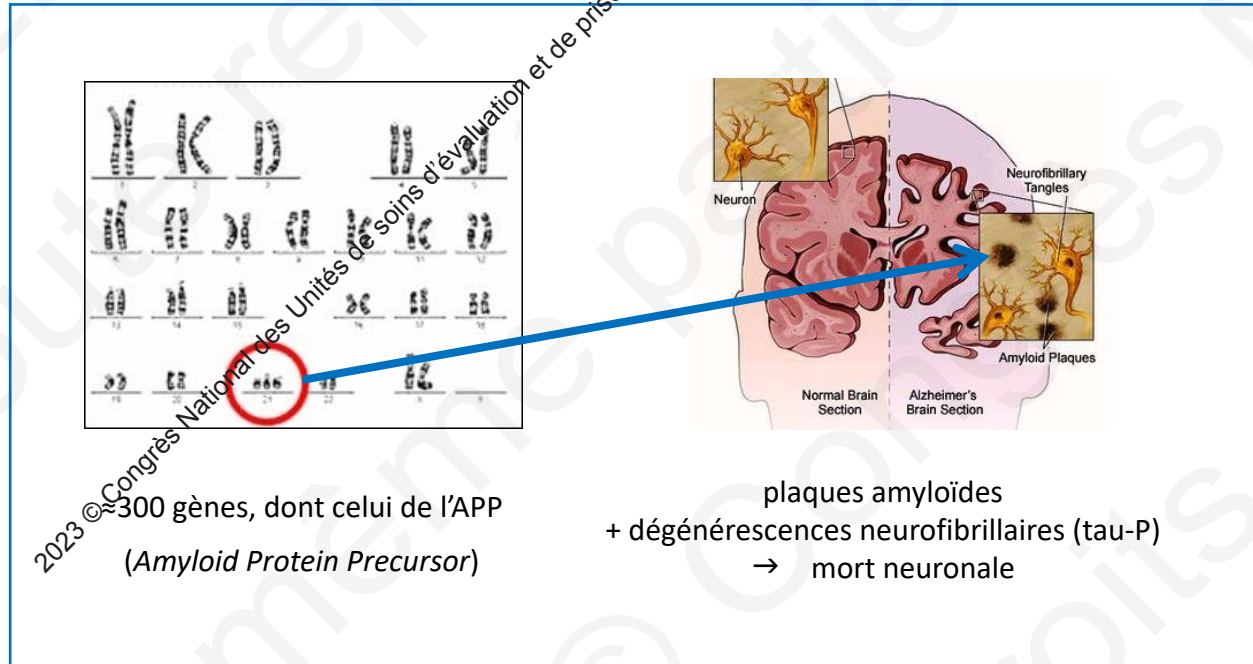
Augmentation de l'espérance de vie (60-65 ans)

Vieillesse accélérée (à partir de 40 ans)

Risque de développer des troubles neurocognitifs de type Alzheimer

Trisomie 21 : une forme génétique de maladie d'Alzheimer

IWG-2 criteria for presymptomatic Alzheimer's disease - Lancet Neurology, 2014



Groupe le plus large de patients développant une maladie d'Alzheimer avant l'âge de 60 ans

90 % des personnes avec trisomie 21 développeront la maladie d'Alzheimer

Age moyen de déclaration de la maladie : **55 ans**

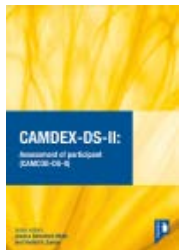
La maladie d'Alzheimer est la **principale cause de mortalité** chez les personnes porteuses de T21

Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer: les défis



✓ Evaluation des fonctions cognitives

Adaptée à la DI
Compare le patient à lui-même
(compétences actuelles /compétences passées)



✓ Impact des comorbidités sur la cognition

Dépression	13%
Obésité	25%
Epilepsie	28%
Dysthyroïdie	40%
Cataracte	65%
Surdité	70%
SAHOS	75%



✓ Variabilité interindividuelle

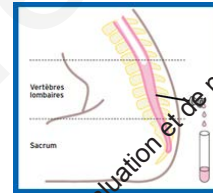
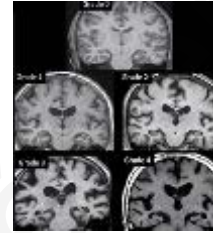
En fonction de l'âge, du niveau de DI, des pathologies associées, du mode de vie..

Intérêt d'un bilan de référence

Intérêt d'un suivi longitudinal



✓ Biomarqueurs: histoire naturelle de la maladie?

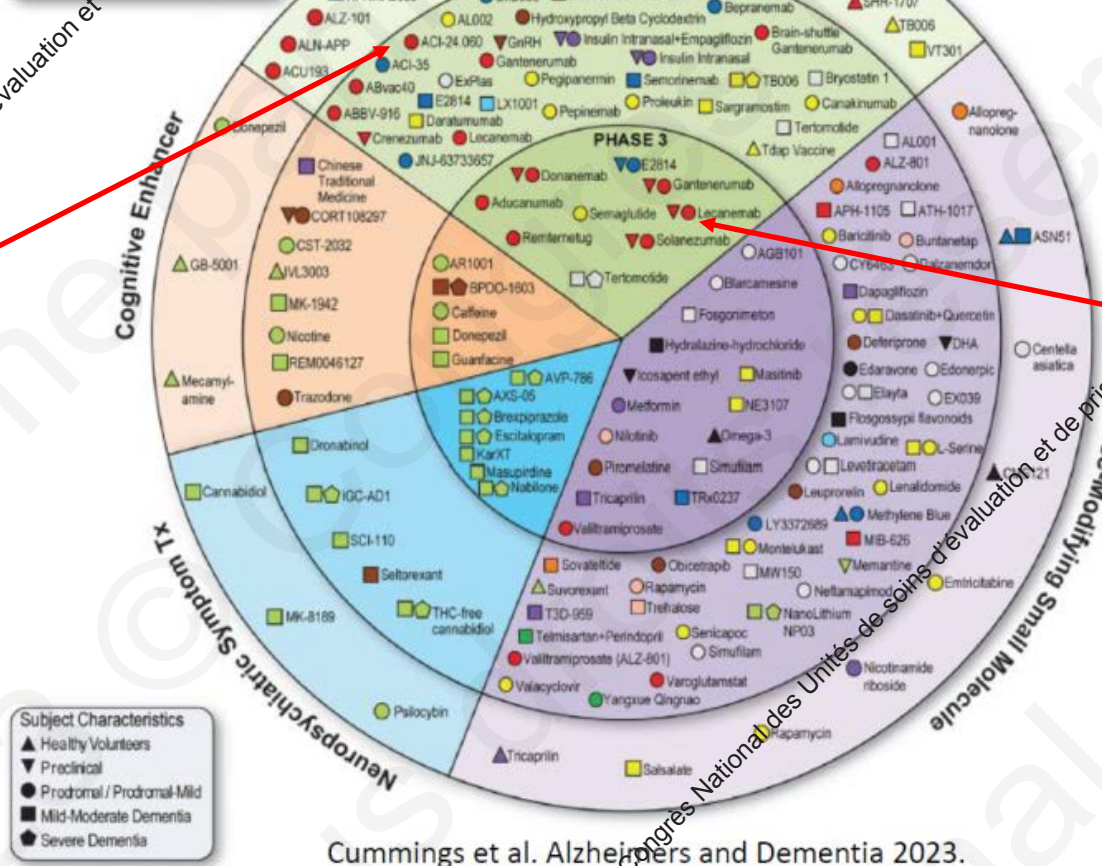


✓ Prévention Traitement



2023 © Congrès National des Unités de soins de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - To

2023 Alzheimer's Drug Development Pipeline



Anticorps anti-amyloïdes

Aducanumab

Lecanemab

Donanemab

187 essais thérapeutiques en cours en 2023 - 1 seul dans la trisomie 21

Phase 1b/2 - ABATE study - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05462106

Lecanemab: Appropriate Use Recommendations

J. Cummings¹, L. Apostolova², G.D. Rahnovici³, A. Atri⁴, P. Aisen⁵, S. Greenberg⁶, S. Hendrix⁷, D. Selkoe⁸, M. Weiner⁹, R.C. Petersen¹⁰, S. Salloway¹¹, For the Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group

« There is an increased occurrence of CAA in **patients with Down syndrome** and they **should be excluded from treatment with lecanemab**. **Clinical trials for patients with Down syndrome** are under consideration and additional data including information that may guide the use of lecanemab in this population **are expected** ».



Access to these drugs should not be denied to people with Down syndrome. In order to be able to treat them, data, particularly on safety, must be obtained.

“The dignity of risk”: when faced with a fatal disease, people with Down syndrome should be allowed to weigh the risks and benefits of treatment.

DS-AD Treatment Access Expert panel



ACTC-DS

Alzheimer's Clinical Trials Consortium
Down Syndrome

<https://www.actc-ds.org/alzheimers-disease-down-syndrome/>

To provide an optimal infrastructure, utilizing centralized resources and shared expertise, to accelerate the development of effective interventions for Alzheimer's disease in Down syndrome



PI: Dr Michael Rafii
University of Southern California
Alzheimer's Therapeutic Research Institute





This project is funded by
the NIH INCLUDE project

TRCDS

Trial-Ready Cohort-Down Syndrome

<https://www.trcds.org/>

Trial-Ready Cohort - Down Syndrome (TRC-DS)



I'M READY TO MAKE HISTORY!
HOW ABOUT YOU?

**Cohorte multicentrique d'adultes porteurs de trisomie 21,
formant une communauté de potentiels participants pour des
essais cliniques**

178 patients déjà recrutés (objectif: 250)

- ✓ 25-55 ans (stade préclinique ou prodromal)
- ✓ 19 sites US/EU
- ✓ Evaluation cognitive adaptée à la déficience intellectuelle
- ✓ IRM cérébrale
- ✓ (Imagerie TEP amyloïde + tau)
- ✓ Prélèvement de sang
- ✓ Ponction lombaire
- ✓ A baseline et après 16 et 32 mois



This project is funded by the NIH INCLUDE project

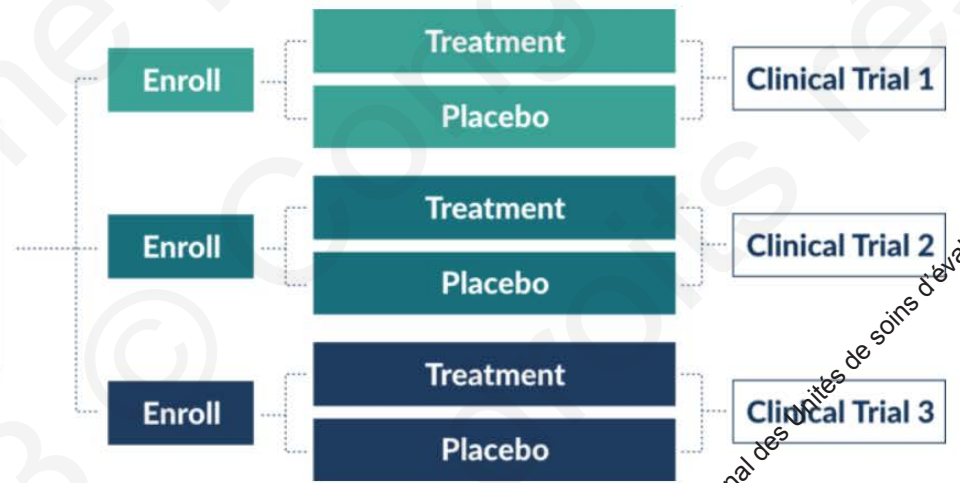
TRCDS

Trial-Ready Cohort-Down Syndrome

<https://www.trcds.org/>

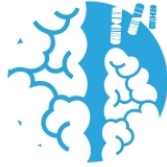
Trial-Ready Cohort – Down Syndrome (TRC-DS)

Trial Ready-Cohort Down Syndrome (TRC-DS)



- safety
- secondary prevention

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction ou utilisation non autorisée sans la permission écrite de la Société Française Alzheimer est formellement interdite.



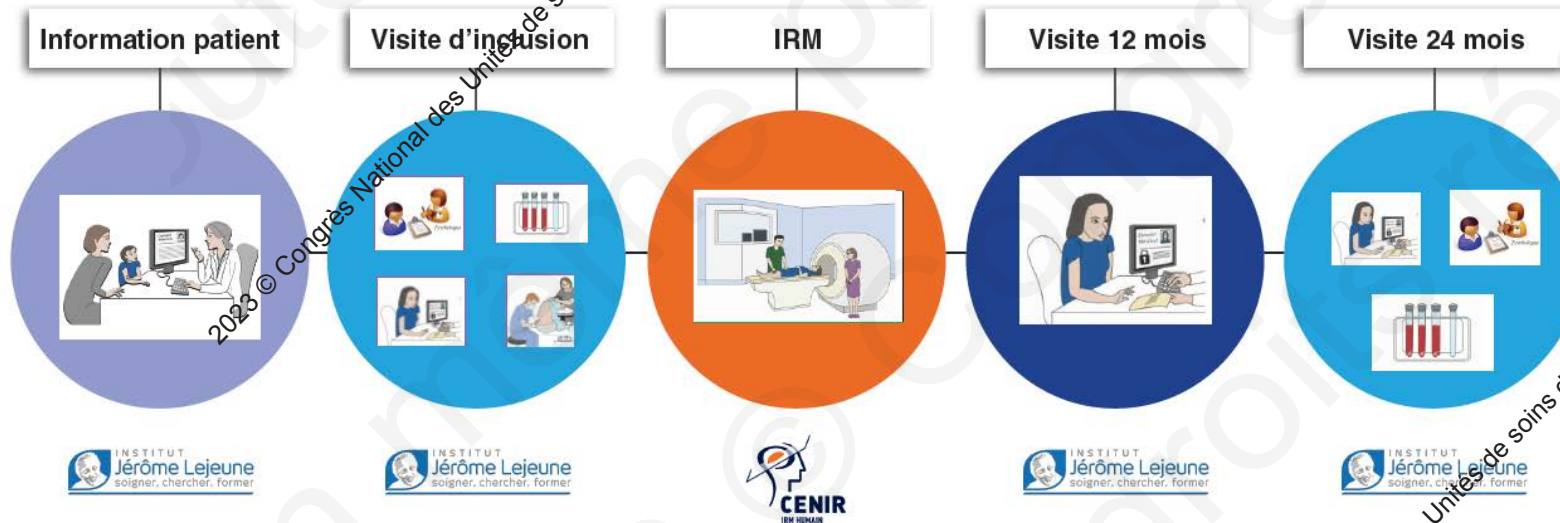
TriAL21



Étude d'une cohorte de **150 patients adultes** porteurs de trisomie 21 à risque de maladie d'Alzheimer

Trial-Ready Cohort - Down Syndrome (TRC-DS)

Déroulé de l'étude TriAL 21



130/150

19 sites US/EU experts (DSAD)
dont IJL Paris.
Soumissions réglementaires en
France en cours
1^{ère} inclusion espérée au 2^{ème}
trimestre 2024

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer. Tous droits réservés - Toute reproduction ou utilisation non autorisée sans la permission écrite de la Société Française de Neurologie est formellement interdite.

People with Down syndrome helped researchers discover breakthroughs in Alzheimer's disease almost 40 years ago
It is now time to bring the latest discoveries in the Alzheimer's field to those with Down syndrome

Merci !



Dr Anne-Sophie
REBILLAT,
gériatre



Dr Anne
HIANCE-DUCHAYÉ,
gériatre



Dr Clarisse
LAFFON,
gériatre



Ségolène
FAOUERO,
neuropsychologue



Diane
MARTET
neuropsychologue



Pauline
BOURGEOIS
neuropsychologue



Manon
CLERT
neuropsychologue



Khoudieu
SOW
secrétaire médicale de
recherche

annesophie.rebillat@institutlejeune.org
<https://www.institutlejeune.org>

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer - Tous droits réservés - Toute reproduction partielle ou totale sans autorisation de l'Institut Jérôme Lejeune est formellement interdite.



5th T2IRS International Conference

Promoting Research Excellence
in Down Syndrome

Rome, Italy
June 5 – 8 2024



2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction partielle ou intégrale sans autorisation préalable est formellement interdite.