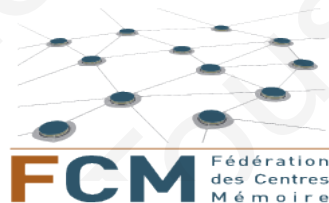


Diagnostic précoce et prise en charge médicamenteuse des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) : Où on est en 2023?

Pr Maria Soto Martin
CMRR Toulouse



Liens d'intérêts

- Consultant: Acadia, Ethypharm, Avanir, Otsuka/Lundbeck, Medesis Pharma, Eisai, Roche, Biogen.
- Conflit d'Intérêt : Acadia, Avanir, Otsuka/Lundbeck, Medesis Pharma

Programme

- Recherche thérapeutique : nouveautés
- Perspectives
 - Diagnostic précoce
 - Recherche

Depuis 4 ans... résultats positifs Ph 3

- Symptômes psychotiques : pimavansérine
- Agitation :
 - Dextromethorphan/bupropion
 - Brexpiprazole
- Apathie : méthylphénidate
- Insomnie : suvorexant

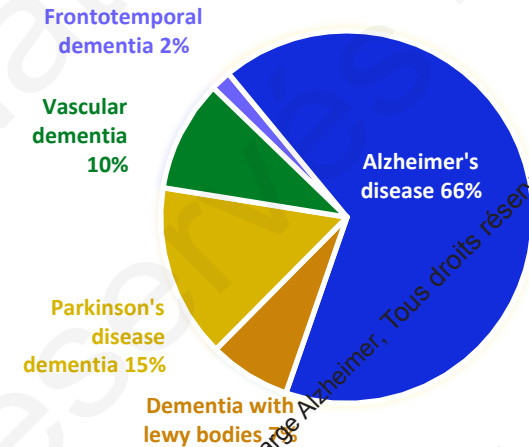
Pimavansérine pour le traitement des hallucinations et de délires dans la psychose associée aux troubles neurocognitifs majeurs

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

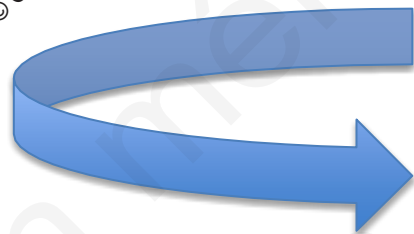
ORIGINAL ARTICLE

Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis

Pierre N. Tariot, M.D., Jeffrey L. Cummings, M.D., Sc.D.,
 Maria E. Soto-Martín, M.D., Ph.D., Clive Ballard, M.D., Deniz Erten-Lyons, M.D.,
 David L. Sultzer, M.D., Davangere P. Devanand, M.D., Daniel Weintraub, M.D.,
 Bradley McEvoy, Dr.P.H., James M. Youakim, M.D.,
 Soran Stankovic, M.D., M.S.P.H., and Erin P. Foff, M.D., Ph.D.



FDA 2022 : autorisation refusée pour la MA

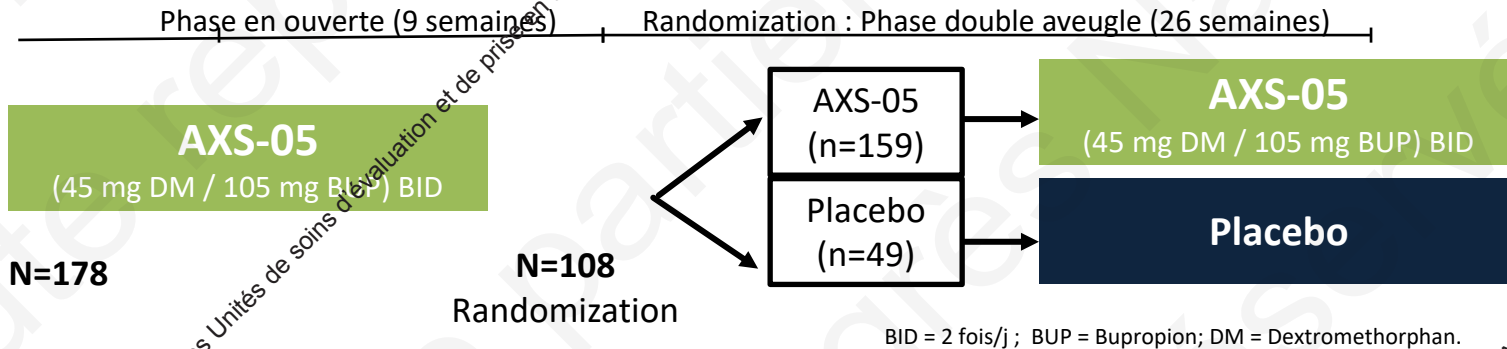


Dans ce contexte, **à partir de 2024**, Acadia va évaluer sur un essai international de phase 3, l'efficacité et tolérance d'une nouvelle molécule similaire à la pimavansérine dans le traitement de la psychose dans la MA.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

AXS05 (dextromethorphan/bupropion) pour le traitement de l'agitation dans la MA : étude ACCORD

Essai Phase 3 pour évaluer l'efficacité du **AXS-05** dans la rechute des symptômes d'agitation dans la MA aux USA



Critère de jugement principal:

- Temps jusqu'à la rechute

Population :

65-90, MA (critères NIA-AA, 2011), diagnostic d'agitation selon critères IPA, MMSE 10-24, vivant à domicile

Résultats positifs: (HR 0,275; $p=0.014$, critère de jugement principal)

Tolérance:

Pas de sédation !

Pas d'impact sur le MMSE !



CTAD San Francisco, USA, novembre, 2022



**Lancement d'une phase
3 en USA septembre
2023**

Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia

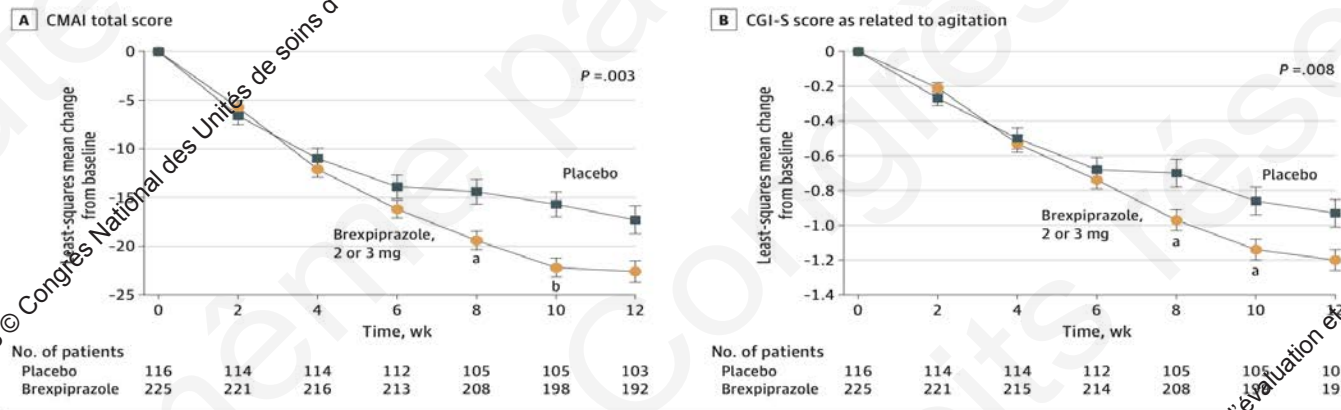
A Randomized Clinical Trial

Daniel Lee, MD; Mary Slomkowski, PharmD; Manco Hefting, MSc; Dalei Chen, PhD; Klaus Groes Larsen, PhD; Eva Kohegyi, MD; Mary Hobart, PhD; Jeffrey L. Cummings, MD, ScD(HC); George T. Grossberg, MD

➤ Après 3 ERC internationaux positifs:

Premier traitement approuvé par la FDA pour l'agitation dans la MA aux USA!!

Figure 2. Change From Baseline in Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) Total Score (Primary End Point) and Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-S) Score as Related to Agitation (Key Secondary End Point): Efficacy Sample



Baseline mean CMAI total scores: brexpiprazole, 80.6; placebo, 79.2.
Baseline mean CGI-S scores: brexpiprazole, 4.7; placebo, 4.7. Footnotes indicate nominal *P* values with no adjustment for multiplicity.

^a *P* < .01 vs placebo, mixed model for repeated measures.

^b *P* < .001 vs placebo, mixed model for repeated measures.

Agoniste partiel D2 et 5-HT1A, antagoniste 5-HT2 noradrenaline et alpha 1b et alpha 2c.

- Pas en Europe pour l'instant
- Brex : molécule dérivée de l'aripiprazole avec l'objectif d'obtenir une meilleure efficacité et tolérance.
- Aripiprazole bonne alternative

Depuis 4 ans... résultats positifs Ph 3

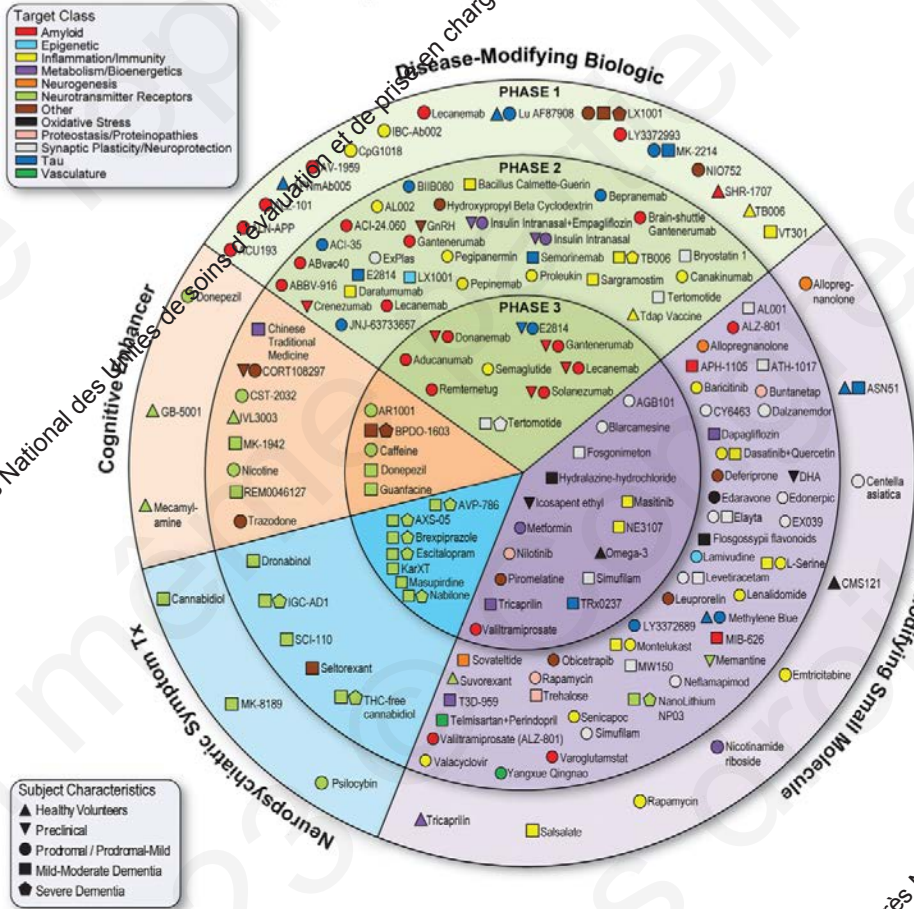
Molécule	Mécanisme pharmacologique	Indication	Sponsor	molécule
Phase III				
Suvorexant¹	Antagoniste des récepteurs d' orexine	Insomnie	Merck	nouvelle
Methyl-phenidate²	Inhibiteur de la recapture de la DA et norépinéphrine	Apathie	John Hopkins University	"réutilisée" AAIM pour TDAH

¹Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimers Dement.* 2020;16:541- 551

²Jacobo Mintzer, Krista L. Lanctôt, Roberta W. et al. Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 Nov; 78(11): 1-6.

Recherche thérapeutique actuelle

2023 Alzheimer's Drug Development Pipeline



Concernant les essais en phase 3, d'un total de 36 molécules en cours d'évaluation dans la MA, six sont évaluées pour le traitement des SPC, ce qui représente un 18%, presque une molécule sur cinq. La majorité des essais sont portés par des industriels (cinq sur sept) et à l'heure actuelle tous évaluent l'efficacité et tolérance dans l'agitation sauf un pour la psychose.

Essais thérapeutiques phase 3 des SPC en cours

Molécule	Mécanisme d'action	Indication	Sponsor	Date estimée de fin
----------	--------------------	------------	---------	---------------------

Phase 3 dans la MA

Escitalopram	inhibiteur SERT	Agitation	John Hopkins University	Mai 2024
AVP-786 (dextromethorphan/quinidine)	Antagoniste R NMDA, agoniste R sigma 1, Inhibiteur récaptation sérotonine et norépinephrine	Agitation	Otsuka	Dec 2024 Dec 2024
KarXT (Xanoméline/Trospium)	Agoniste cholinergique R muscarinique, avec un agent anticholinergique périphérique	Psychose	Karuna therapeutics	Mars 2025
AXS-05 (dextromethorphan/Bupropion)	Antagoniste R NMDA, agoniste R sigma 1, Inhibiteur récaptation sérotonine et norépinephrine	Agitation	Axsome Therapeutics, Inc	Juin 2023 (rechute) Juin 2025 (Advance2)
Dronabinol	Agoniste récepteurs cannabinoïdes CB1, CB2	Agitation	John Hopkins University	Novembre 2023
Nabilone	Agoniste CB1, CB2	Agitation	Sunnybrook Health Sciences Centre	Octobre 2025
Masupirdine	Antagoniste receptor serotonine-6 (5-HT ₆)	Agitation	Suven Life Sciences	Janvier 2025

Essais thérapeutiques ph 2 des SPC en cours

Molécule	Mécanisme d'action	Indication	Sponsor	Clinical Trials NCT#	Date estimée de fin
Essais randomisés contrôlés Phase 2 en cours					
IGC-AD1	Cannabinoïde naturel THC (Tétrahydrocannabinol)	Agitation	IGC Pharma LLC	NCT05543681	Mars 2024
Dronabinol	Agoniste récepteur endocannabinoïde CB1, CB2	Agitation	John Hopkins University	NCT05612711	Septembre 2023
SCI-110 (Dronabinol + PEA)	Agoniste récepteur endocannabinoïde CB1, CB2 et palmitoylethanolamide (un endocannabinoïde)	Agitation	The Israeli Medical Center for Alzheimer's	NCT05239390	Décembre 2023
THC-free cannabinoïde	Cannabinoïde	Agitation	Eastern Virginia Medical School	NCT04436081	Décembre 2023
Seltorexant	Antagoniste Dual récepteur orexine	Agitation	Janssen Research & Development LLC	NCT05307692	Décembre 2023
NanoLithium NP03	Mécanisme multimodal	SPC	Medesis Pharma SA	NCT05423522	Juin 2024

Essais randomisés contrôlés Phase 1 en cours pour le traitement des SPC dans la MA

Molécule	Mécanisme d'action	Indication	Sponsor	Clinical Trials NCT#	Date estimée de fin
Essais randomisés contrôlés Phase 1 en cours					
Psilocybin	agoniste du récepteur de sérotonine 2A (5-HT2A)	Depression	John Hopkins University	NCT04123314	Décembre 2023

Perspectives

Diagnostic et Recherche des SPC: Vers quelle direction?

- Identifier précocement les SPC et les prendre en charge aux stades légers de la MAMA
- Traitement pharmaco et non-pharmacologique précoce
- Anticipation pour ne pas subir...



- Nouvelles recommandations nationales de PEC des SPC en cours (FCM, SFGG, SF3PA)
- « Mild behavioural impairment » (MBI) ou « déclin comportemental léger » : échelle MBI-C étude de validation en langue française en cours

Mild Behavioural Impairment (MBI) ou déclin comportemental léger

Critères diagnostiques du MBI d'après l'ISTAART-AA

- ✓ Absence de TNC majeur
- ✓ ≥ 50 ans
- ✓ Changement dans le comportement ou la personnalité depuis 6 mois:
 - motivation diminuée
 - troubles affectifs
 - troubles de la perception
 - Impulsions
 - comportement social inapproprié
- ✓ Co existence ou pas de MCI



- Personnes sans plainte ni trouble cognitif
- Personnes avec plainte cognitive subjective
- Personnes avec MCI ou TCL

Neuropsychiatric Symptoms in AD: Clinical Trials Targeting Mild Behavioral Impairment: A Report from the International CTAD Task Force

M. Soto^{1,2,*}, P. Rosenberg^{3,4,*}, C. Ballard⁴, B. Vellas^{1,2}, D. Miller⁵, S. Gauthier⁶, M.C. Carrillo⁷, C. Lyketsos^{8,9,**}, Z. Ismail^{4,9,**} and the International CTAD Task Force members

➤ Des recommandations pour développer des essais thérapeutiques dans le MBI ont été récemment publiées, afin d'incorporer les SPC dans des essais de prévention dans la

MA:

- ✓ des essais thérapeutiques ayant comme objectif principal l'amélioration du MBI devraient être conduits ;
- ✓ des essais évaluant des traitements pour le MBI devraient être maladie spécifique (MA, maladie à corps de Lewy, DLFT...) et être confirmés chez les participants par des biomarqueurs ;
- ✓ MBI devraient être considéré comme critère de jugement dans les essais des thérapies « disease modifying ».

Perspectives

Jusqu'à présent la cible thérapeutique et le mécanisme d'action des toutes les molécules évaluées dans les essais thérapeutiques reposent sur l'action de la modulation des différents neurotransmetteurs e/out des récepteurs dans le système nerveux central

Cummings et al., 2023

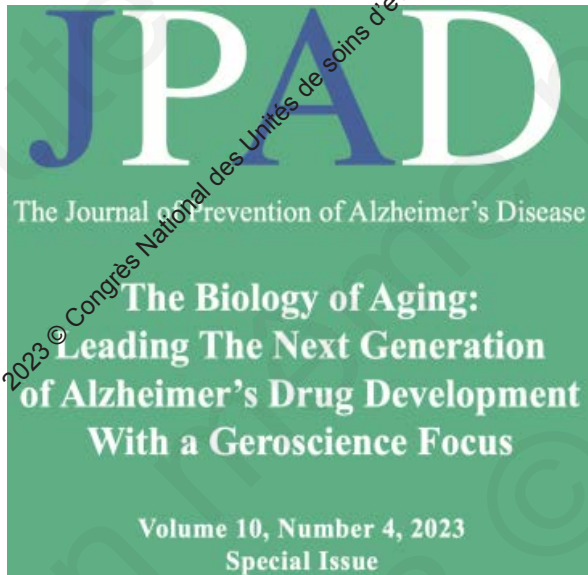
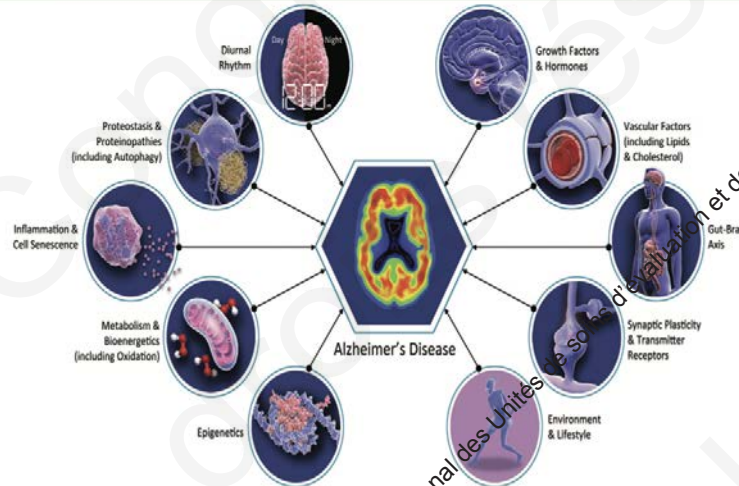
Dans un future proche nous avons besoin de trouver **des nouvelles voies et cibles thérapeutiques** : connaissance accrue de la neurobiologie et etiopathogénie des SPC dans les maladies neurocognitives



Geroscience

étude sur la biologie du vieillissement

Figure 1. Biology of Alzheimer's disease including many biological changes relevant to aging of multiple organ systems



Dans un futur il est nécessaire d'élargir des autres pistes comme la voie de l'inflammation ou de la neuroprotection ou neuroplasticité synaptique, entre autres ...



Perspectives

Dans un futur il est nécessaire d'élargir des autres pistes au delà de la « neurotransmission » comme la voie de l'inflammation ou de la neuroprotection ou neuroplasticité synaptique, entre autres ...

JAMA
Network | **Open**[™]

November 27, 2023

Original Investigation | Neurology

Neuropsychiatric Symptoms and Microglial Activation in Patients with Alzheimer Disease

Schaffer et al.,

Key Points

Question Is microglial activation, a proxy for neuroinflammation, associated with neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer disease?

Findings In this cross-sectional study including 109 individuals, levels of microglial activation were associated with neuropsychiatric symptoms in individuals across the Alzheimer disease continuum. Among the neuropsychiatric symptoms, irritability was the most closely associated with the presence of activated microglia.

Meaning In this study, the abnormality of microglial activation biomarkers was associated with neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer disease.

Perspectives

Dans un futur il est nécessaire d'élargir des autres pistes au delà de la « neurotransmission »

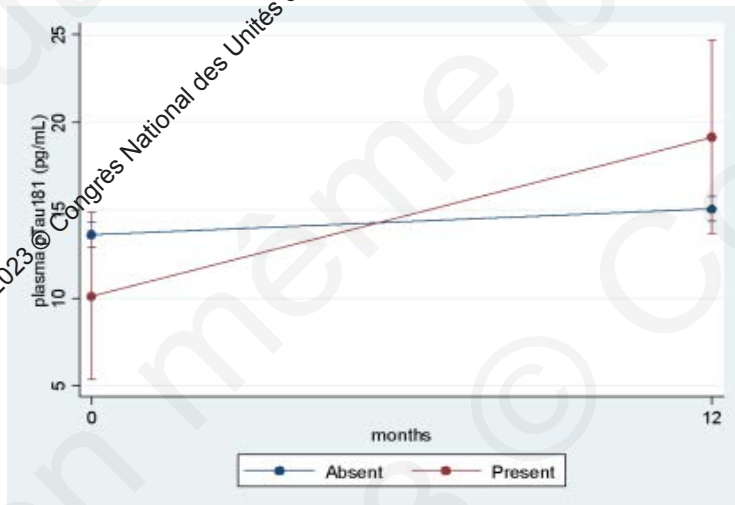
Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association

Mild Behavioral Impairment domains are longitudinally associated with pTAU and metabolic biomarkers in dementia-free older adults.

--Manuscript Draft--

Emmanuel Gonzalez-Bautista, Marie Momméja, Adelaide de Mauléon, Zahinoor Ismail, Bruno Vellas Julien Delrieu, Maria E. Soto, (soumis)

Plasma pTau181 longitudinal change by abnormal perception status



Marginal mean values of the biomarker adjusted for age, sex, time, ApoE4 status, education level, baseline CDR score, NOLAN allocation.

- Le domaine « psychoses » du MBI était associé à une augmentation de la p-tau181 plasmatique à un an de suivi.
- pTau pourrait être une cible thérapeutique dans le traitement des symptômes psychotiques ??
- Autres domaines du MBI étaient aussi associés à la dysrégulation métabolique impliquant l'insuline et la homocystéine

Des hypothèses à vérifier...

Recherche thérapeutique des SPC : Conclusions

- La recherche thérapeutique dans les SPC reste une recherche active et croissante qui représente presque 20% des essais de phase 3 en cours dans la MA.
- Molécules « prometteuses » avec des résultats positifs et bientôt, on l'espère, sur le marché européen : **dextromethorphan**, « **dérivé de la pimavanserine** », **nanolithium**, dérivés **cannabinoïdes**...
- Cependant besoin d'élargir aux autres voies et mécanismes d'action
 - Développer la recherche à l'aide des biomarqueurs afin de comprendre les bases neurobiologiques : trouver des nouvelles cibles thérapeutiques, des nouvelles pistes...
- La recherche thérapeutique sur les traitements des SPC doit être également développée dans les stades prodromaux de la maladie : « Mild behavioural impairment » (MBI) ou « déclin comportemental léger »

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

Merci de votre attention

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute repr