



---

# Perspectives dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

---

**SSMG novembre 2022**

Dr E MORMONT - CHU UCL Namur site Godinne

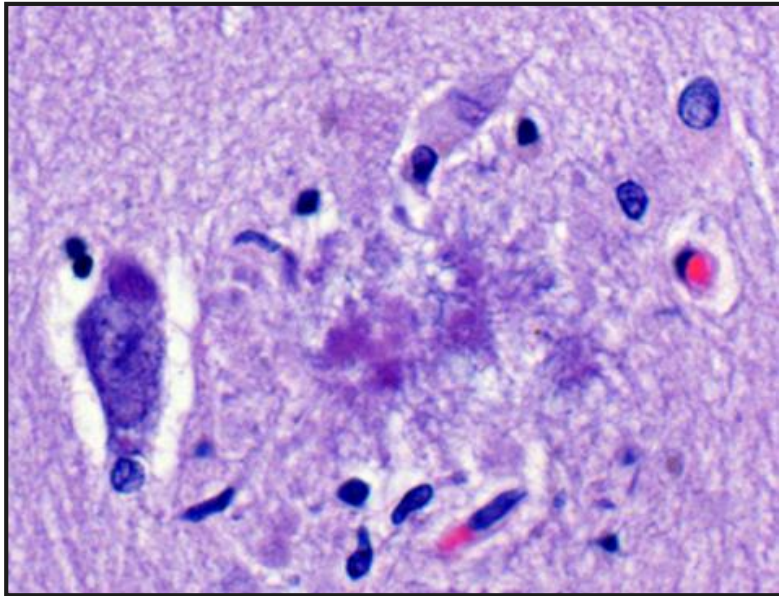
---

CHU UCL Namur asbl, Av. Docteur G. Thérasse, 1 - B5530 Yvoir (Belgique)

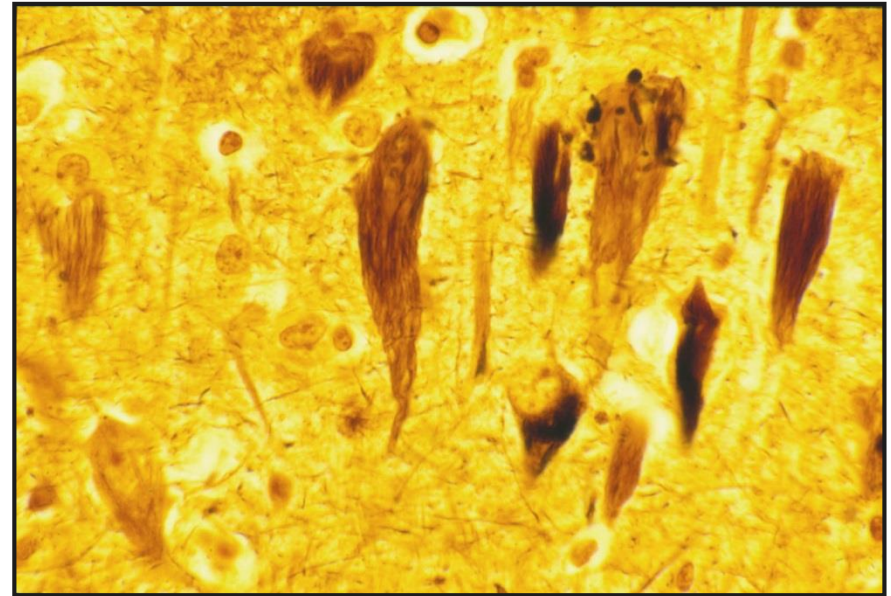
**Dinant • Godinne • Sainte-Elisabeth**

# Pathologie de la maladie d'Alzheimer

**Plaques « séniles »**  
Dépôts  $\beta$ amyloïdes

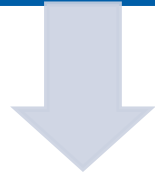


**Dégénérescence neurofibrillaire**  
Protéine TAU hyperphosphorylée

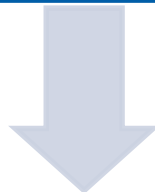


# Continuum clinique de la maladie d'Alzheimer

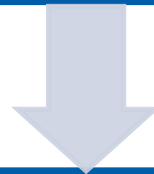
Cognitively unimpaired (CU)



Subjective cognitive impairment (SCI)  
normal performance on cognitive tests



Mild cognitive impairment (MCI)



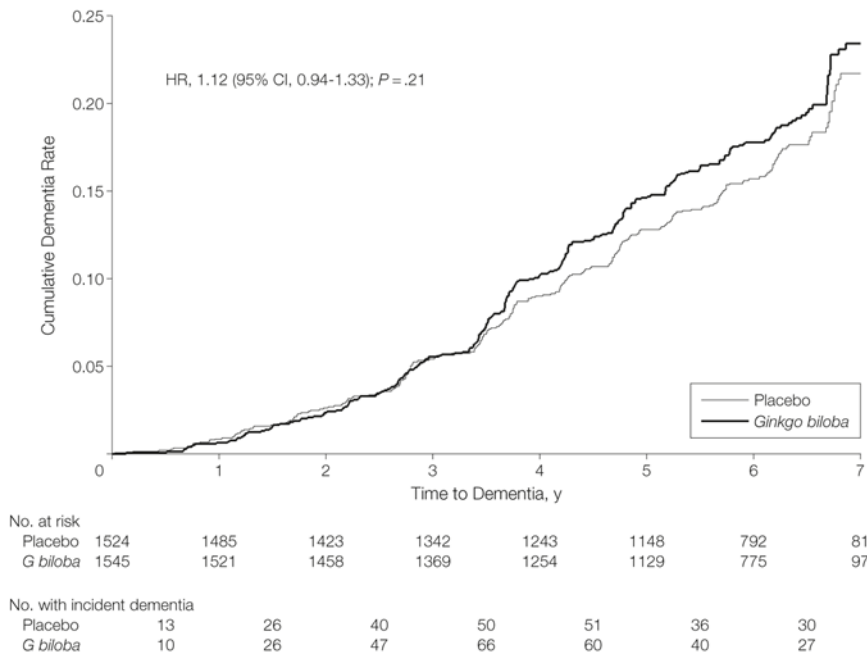
Dementia

# Traitements actuels limités

- Pas de nouveau traitement enregistré en Belgique depuis +/- 20 ans
- Traitements médicaments symptomatiques :
  - Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :
    - Donépézil
    - Galantamine
    - Rivastigmine
  - Mémantine
- Traitement non-médicamenteux : revalidation cognitive
- Utiles mais effet « modeste »

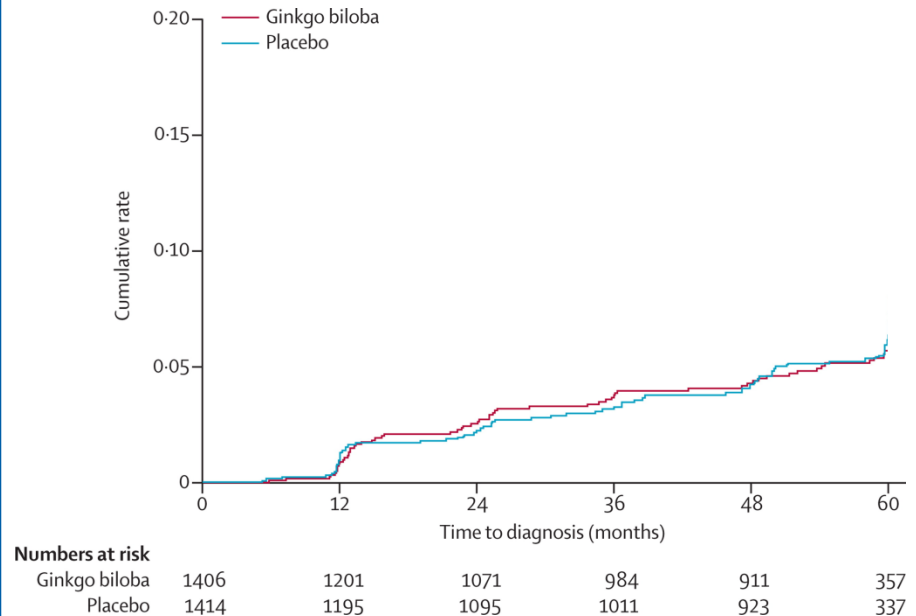
# Ginkgo Biloba : inefficace en prévention

- 3069 sujets > 75 ans
- Cognition normale ou MCI
- Follow-up : 6,1 ans
- 240 mg versus placebo



DeKosky ST et al. JAMA. 2008;300(19):2253-2262

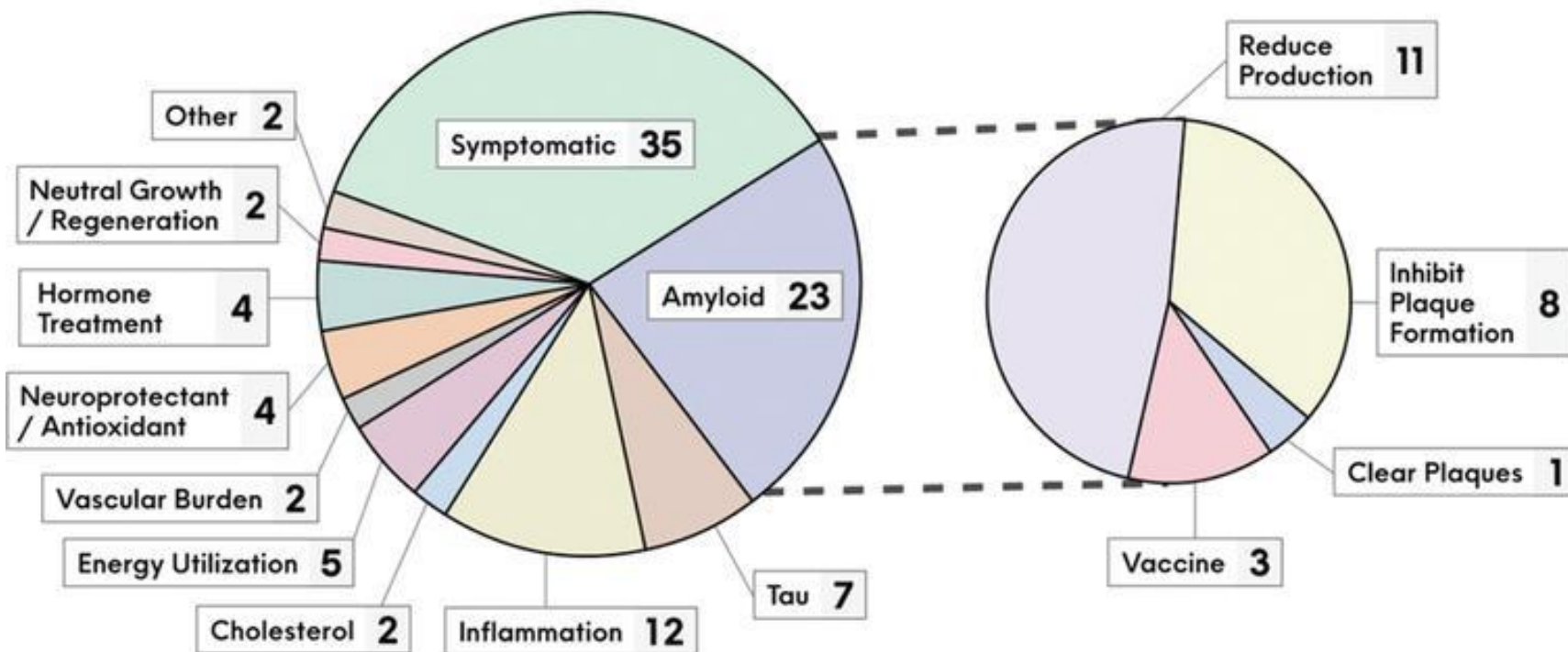
- 2854 sujets > 70 ans
- Cognition normale ou MCI
- Follow-up : 5 ans
- 240 mg versus placebo



Vellas B et al. Lancet Neurol. 2012;11(10):851-9

# Echecs thérapeutiques entre 2004 et 2021

Phase II and III Failures (98 Unique Compounds)



Journal of Alzheimer's Disease 2022;87:83–100

# Causes de ces échecs?

- Traitement débuté à stade trop avancé
- Erreur de diagnostic
- Follow-up trop court
- Ou pire : modèle physiopathologique erroné
  - *Modèle de la « cascade amyloïde » :*

Pathologie amyloïde



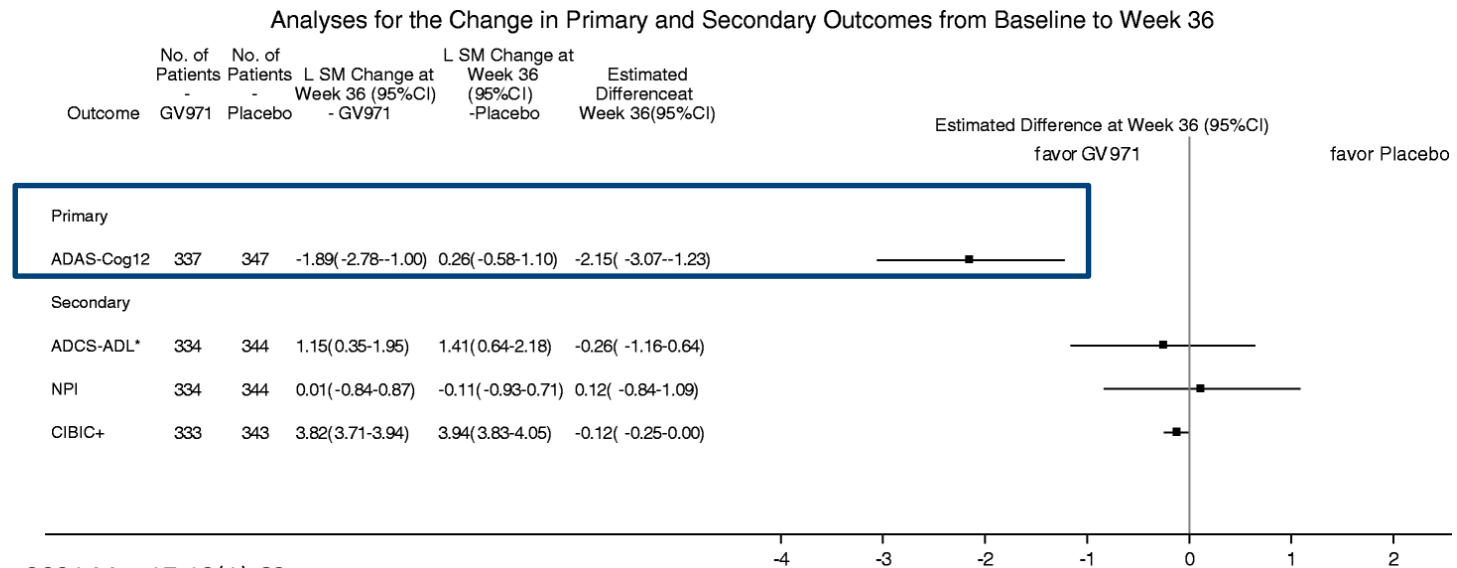
Pathologie Tau

# Sodium oligomannate (GV-971)

- Oligosaccharide
- Mécanismes supposés (modèles animaux)
  - Effet positif sur microbiote
  - Diminution inflammation induite par métabolites d'origine bactérienne
  - Diminution neuroinflammation
  - Inhibition formation fibrilles  $\beta$ amyloïde
  - Diminution des dépôts de substance  $\beta$ amyloïde
- Non démontré chez homme

# Oligomannate : RCT phase 3 versus placebo

- Démence type Alzheimer stade léger à modéré
- MMSE : 11 à 22/30
- 817 patients chinois. Suivi 36 semaines
- Critère primaire = score ADAS-Cog12 : + 2,15 points



Xiao S et al. Alzheimers Res Ther. 2021 Mar 17;13(1):62

# Aducanumab : la polémique

- Anticorps monoclonal qui cible les oligomères et les fibrilles  $\beta$ amyloïdes
- 2 RCT de phase 3, dose faible ou élevée versus placebo
- EMERGE trial : n = 1638. ENGAGE trial : n = 1647.
- MCI secondaire à MA (80%) ou démence légère (20%)
- MMSE 24 à 30/30 (moy 26/30). CDR = 0,5
- Ages moyen 70 ans
- 1 perfusion/4 semaines pdt 76 semaines
- Critère primaire : CDR-sum of boxes (score max 18)
- 28 000 \$ / an / patient !!!

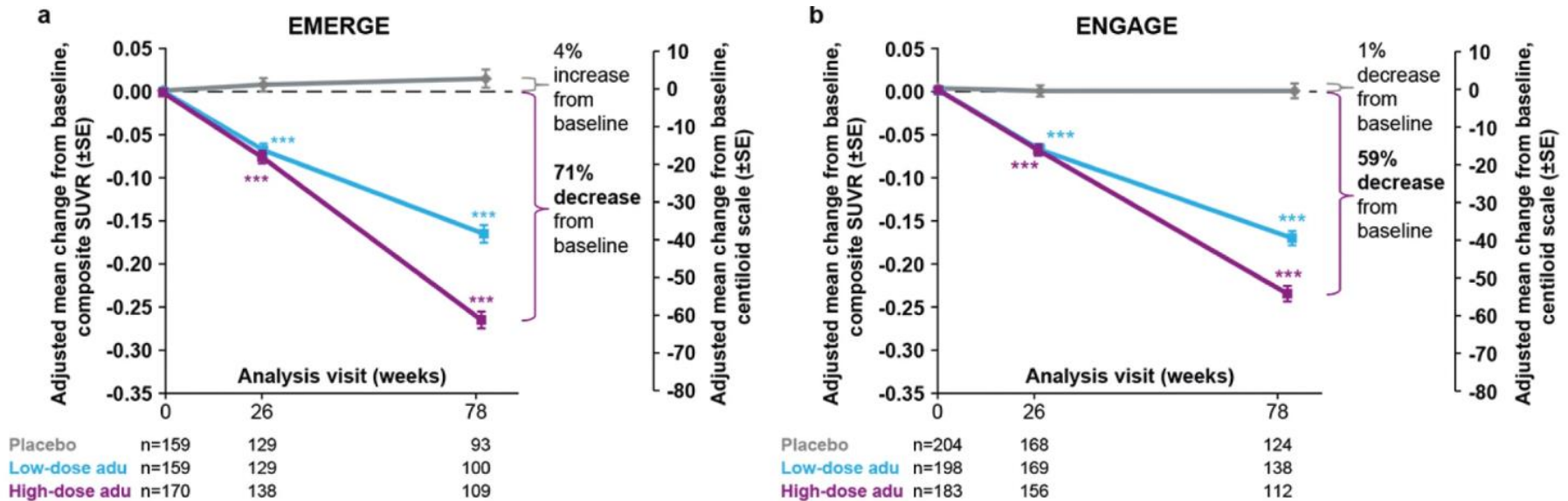
S Budd Haeberleien et al. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):197-210

# Aducanumab : résultats contradictoires

Endpoint	EMERGE			ENGAGE		
	Difference vs placebo (%)     95% CI P			Difference vs placebo (%)     95% CI P		
	Placebo decline ±; SE (n=548)	Low dose (n=543)	High dose (n=547)	Placebo decline ±; SE (n=545)	Low dose (n=547)	High dose (n=555)
Primary						
CDR-SB*	1.74±;0.11	-0.26 (-15%)	<u>-0.39 (-22%)</u>	1.56±;0.11	-0.18 (-12%)	0.03 (2%)
		-0.57, 0.04	-0.69, -0.09		-0.47, 0.11	-0.26, 0.33
		.090	.012		.225	.833
Secondary						
MMSE†	-3.3±;0.2	-0.1 (3%)	<u>0.6 (-18%)</u>	-3.5±;0.2	0.2 (-6%)	-0.1 (3%)
		-0.7, 0.5	0.0, 1.1		-0.3, 0.7	-0.6, 0.5
		.758	.049		.479	.811
ADAS-Cog 13‡	5.16±;0.40	-0.70 (-14%)	<u>-1.40 (-27%)</u>	5.14±;0.38	-0.58 (-11%)	-0.59 (-11%)
		-1.76, 0.36	-2.46, -0.34		-1.58, 0.42	-1.61, 0.43
		.196	.010		.254	.258
ADCS-ADL-MCI§	-4.3±;0.4	0.7 (-16%)	<u>1.7 (-40%)</u>	-3.8±;0.3	0.7 (-18%)	0.7 (-18%)
		-0.3, 1.7	0.7, 2.7		-0.2, 1.6	-0.2, 1.6
		.151	<.001		.123	.151

# Aducanumab

- Nette diminution des dépôts amyloïdes démontrée au PET-Scan dans les 2 études
- Efficacité dose-dépendante



- Approuvé par la FDA contre l'avis de ses experts (Aduhelm®)
- **Refusé par EMA en décembre 2021**

S Budd Haeberleien et al. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):197-210

# Donanemab : un espoir?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## Donanemab in Early Alzheimer's Disease

**PHASE 2** MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

257

Patients 60–85 years of age with early symptomatic Alzheimer's disease



Change from baseline in iADRS score at 76 wk



-6.86

-10.06

Difference, 3.20; 95% CI, 0.12 to 6.27; P=0.04

No substantial difference in most secondary outcomes (including scores on dementia, cognitive, daily living, and mental state instruments)

Amyloid-related cerebral edema or effusions

26.7%

0.8%

Donanemab resulted in less decline in a composite score of cognitive and functional impairment at 76 wk

M.A. Mintun et al. 10.1056/NEJMoa2100708

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society

Phase 3 en cours. Résultats attendus en 2024

# Semorinemab : Ac monoclonal anti-tau

JAMA Neurology

Etude de phase 2

MMSE 20-30, moy 23

## RCT: Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease

### POPULATION

187 Men, 235 Women



Adults aged 50-80 y with prodromal to mild Alzheimer disease (AD)

Mean age, 69.6 y

### SETTINGS / LOCATIONS

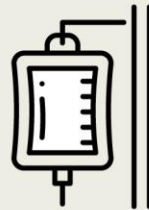


97 Sites in North America, Europe, and Australia

### INTERVENTION

457 Patients randomized and analyzed

73 semaines



#### 135 Placebo

Placebo every 2 wk for 3 infusions, then every 4 wk

#### 94 Semorinemab, 1500 mg

Semorinemab, 1500 mg, every 2 wk for 3 infusions, then every 4 wk

#### 136 Semorinemab, 4500 mg

Semorinemab, 4500 mg, every 2 wk for 3 infusions, then every 4 wk

#### 92 Semorinemab, 8100 mg

Semorinemab, 8100 mg, every 2 wk for 3 infusions, then every 4 wk

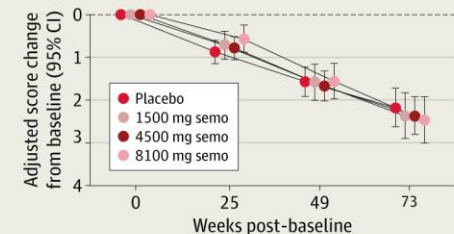
### PRIMARY OUTCOME

The primary outcomes were change in score from baseline to week 73 on the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB; higher scores indicating greater impairment) and assessments of safety and tolerability

### FINDINGS

Inefficace

Semorinemab did not slow clinical AD progression relative to placebo over the 73-week study period but did demonstrate an acceptable and well-tolerated safety profile



Placebo CDR-SB score change: **2.19 (95% CI, 1.74-2.63)**

Semorinemab, 1500 mg, CDR-SB score change: **2.36 (95% CI, 1.83-2.89)**

Semorinemab, 4500 mg, CDR-SB score change: **2.36 (95% CI, 1.92-2.79)**

Semorinemab, 8100 mg, CDR-SB score change: **2.41 (95% CI, 1.88-2.94)**

Teng E, Manser PT, Pickthorn K, et al; Tauriel Investigators. Safety and efficacy of semorinemab in individuals with prodromal to mild Alzheimer disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. Published online June 13, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1375

© AMA

# Autres essais en cours, cibles diverses

- Autres Ac anti-amyloïde
- Réduction de la tauopathie
- Diminution de l'inflammation intracérébrale (Mastinib)
- Métabolisme et fonction mitochondriale
- ...

# Prévention = probablement TRT + efficace

## Mesures pour réduire risque de déclin cognitif > 45 ans

- TRT HTA. Cible TA systolique < 130 mmHg.
- TRT diabète. Cible HbA1c < 7 %.
- Stop tabac et limiter alcool (max 10 U/sem).
- Augmenter activité physique. Min 150 minutes/sem.
- Rester actif intellectuellement et socialement.
- Hygiène de sommeil. Cible 7-8 heures/24h.
- Nutrition. Régime méditerranéen.
- TRT tr auditifs si nécessaire.

Sabbagh MN et al. *Alzheimers Dement.* 2022 ;18(8):1569-1579.