

09:30 - 10:00 (*Salle Plénière*)

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

AVEC LE SOUTIEN INSTITUTIONNEL DE LILLY

F. Forette (Paris), T. Lebouvier (Lille)

Lilly



Actualités thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer

Pr Thibaud LEBOUVIER
CMRR de Lille



CENTRE MÉMOIRE
DE RESSOURCES
ET DE RECHERCHE



Université
de Lille



Sciences de Santé
et du Sport



Méotis
RÉSEAU RÉGIONAL DE LA MÉMOIRE
DES HAUTS-DE-FRANCE



Lille
Neuroscience
& Cognition

DISTALZ
LABORATOIRE D'EXCELLENCE



- Investigateur dans de nombreux essais thérapeutiques industriels
 - Pas de rémunération personnelle
- Missions d'expertise pour Roche, Lilly, Eisai
 - Pas de rémunération personnelle



DART

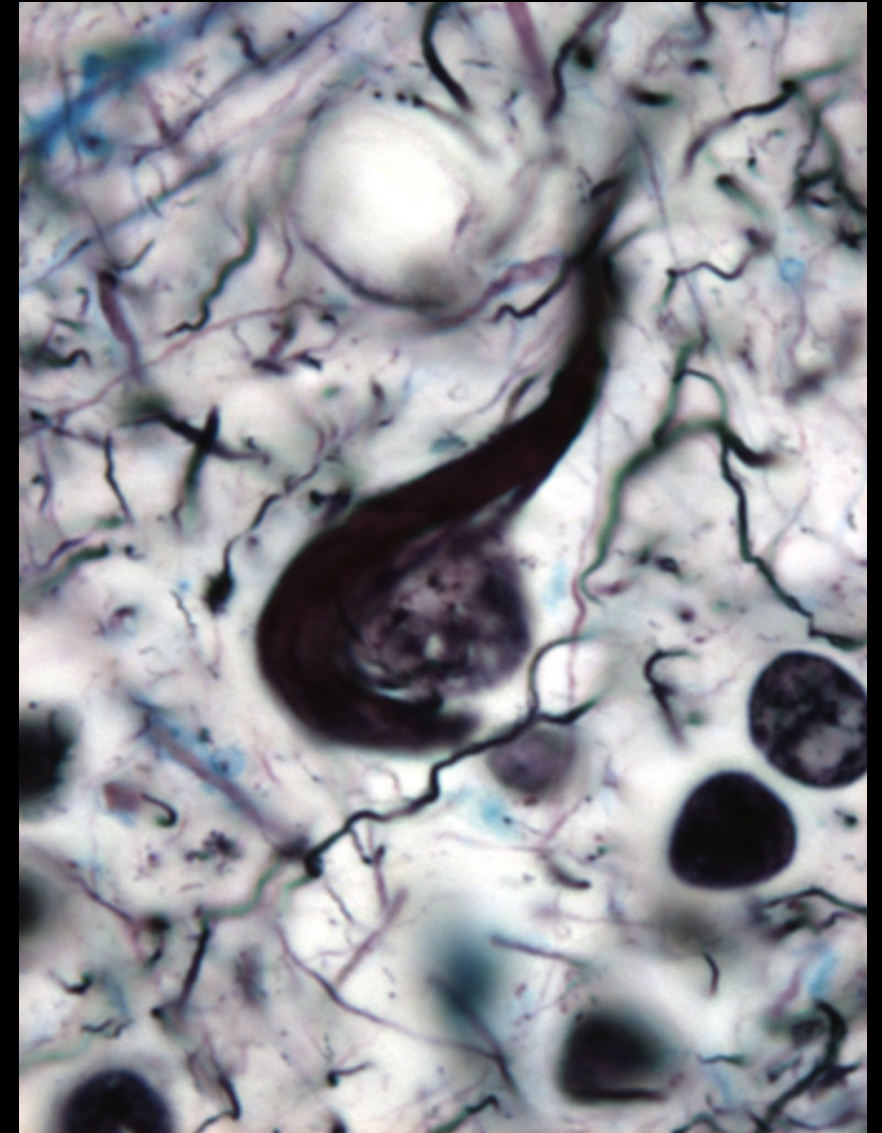
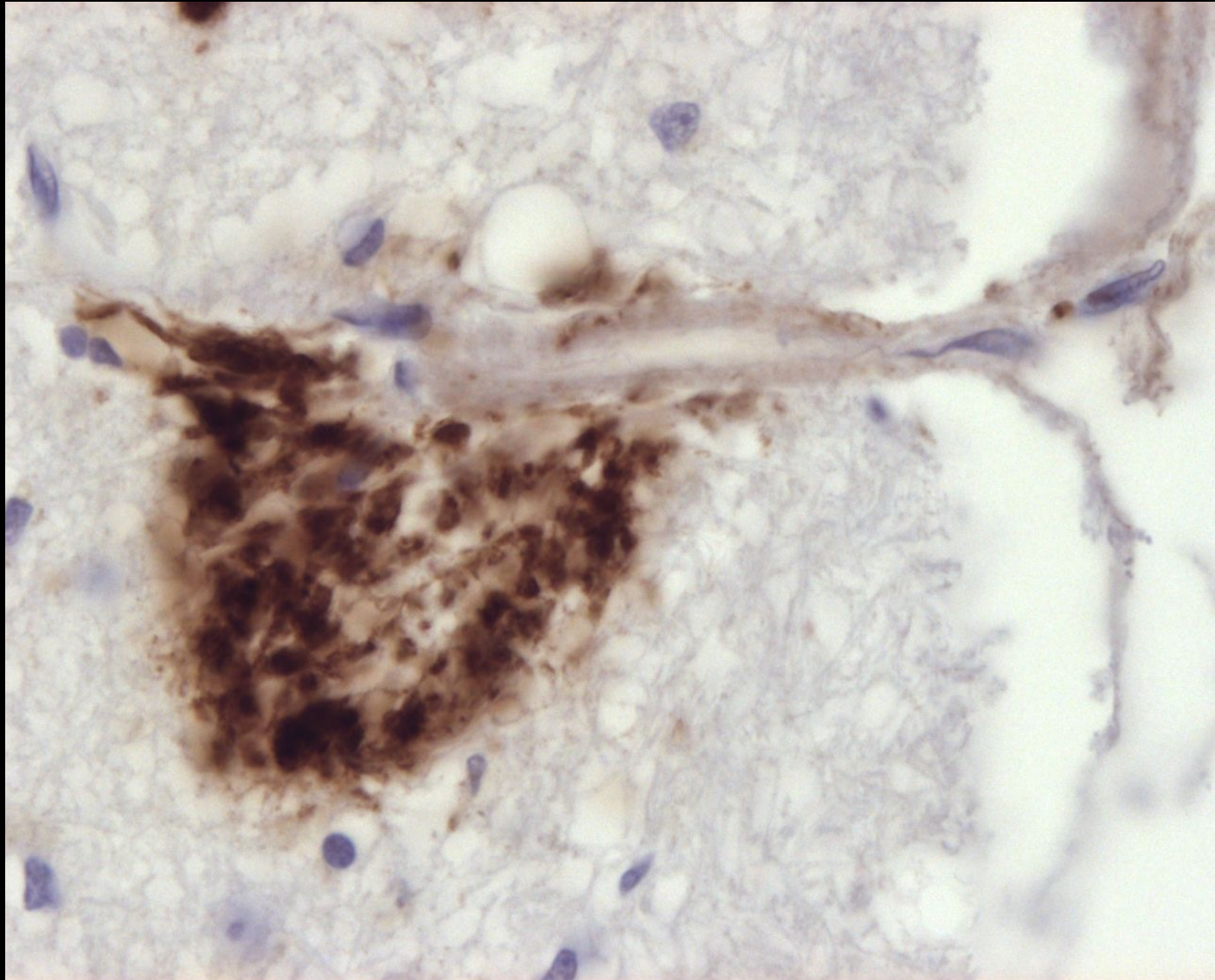
Double Asteroid Redirection Test



Dans la nuit du 27 septembre 2022, à 1h15, la sonde DART de la NASA a été pulvérisée en s'écrasant sur l'astéroïde Dimorphos, à plus de 22 000 km/h

1. Une double pathologie

La protéinopathie de la maladie d'Alzheimer



L'hypothèse de la cascade a 32 ans !



John Hardy



Gerald A. Higgins

Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis
John A. Hardy and Gerald A. Higgins

Alzheimer's disease causes dementia in many elderly people and in some individuals with Down syndrome who survive to age 50. Alzheimer's is characterized by various pathological markers in the brain—large numbers of amyloid plaques surrounded by (1), vascular damage from extensive plaque deposition (2), and neuronal cell loss (1). Because it is not known if the amyloid plaques or the neurofibrillary tangles are the earliest lesion in the disease process, the role of these markers in the etiology of the disease is controversial.

Our hypothesis is that deposition of amyloid β protein (APP), the main component of the (3) plaques, is the causative agent of Alzheimer's pathology and that the result of this deposition, cell loss, vascular damage, and dementia follow as a direct product of the larger amyloid precursor protein (APP) (4). Because Down syndrome is caused by trisomy of the region of chromosome 21 that contains the APP gene, deposition of APP is likely to be an early event in the disease (5). The APP molecule is a 39- to 42-amino acid peptide (4, 6), part of which forms the hydrophobic transmembrane domain in the COOH-terminal portion of APP (Fig. 1). APP is one of a diverse group of "amyloid" (starch-like) proteins that forms insoluble extracellular deposits. The APP gene undergoes alternative RNA splicing to produce several protein isoforms; the predominant variant in brain lacks a serine protease inhibitor domain that is present in APP molecules in other tissues (7).

We now know something about how APP proteolysis leads to APP deposition. APP is inserted into the cytoplasmic membrane and then cleaved at residues 15 to 17 within the APP sequence by the APP "secretase" (8) (Fig. 1). This cleavage event therefore produces fragments that do not contain intact APP and so cannot result in amyloid deposition. These fragments include secreted NH_2 -terminal derivatives that can be detected in brain and cerebrospinal fluid (9). The APP secretase cuts within the APP region has an extraordinarily broad sequence specificity and recognizes the secondary structure of APP, cleaving at a defined distance from the membrane (10). Several recent studies suggest that APP can also be processed by the endosomal-lysosomal pathway, after recycling of membrane-bound APP and possibly via an intracellular metabolic route (11–13). Carboxyl-terminal fragments containing the entire APP sequence can be derived from this alternate normal processing of APP (12, 14) and may eventually lead to amyloid deposition (12, 14) (Fig. 1).

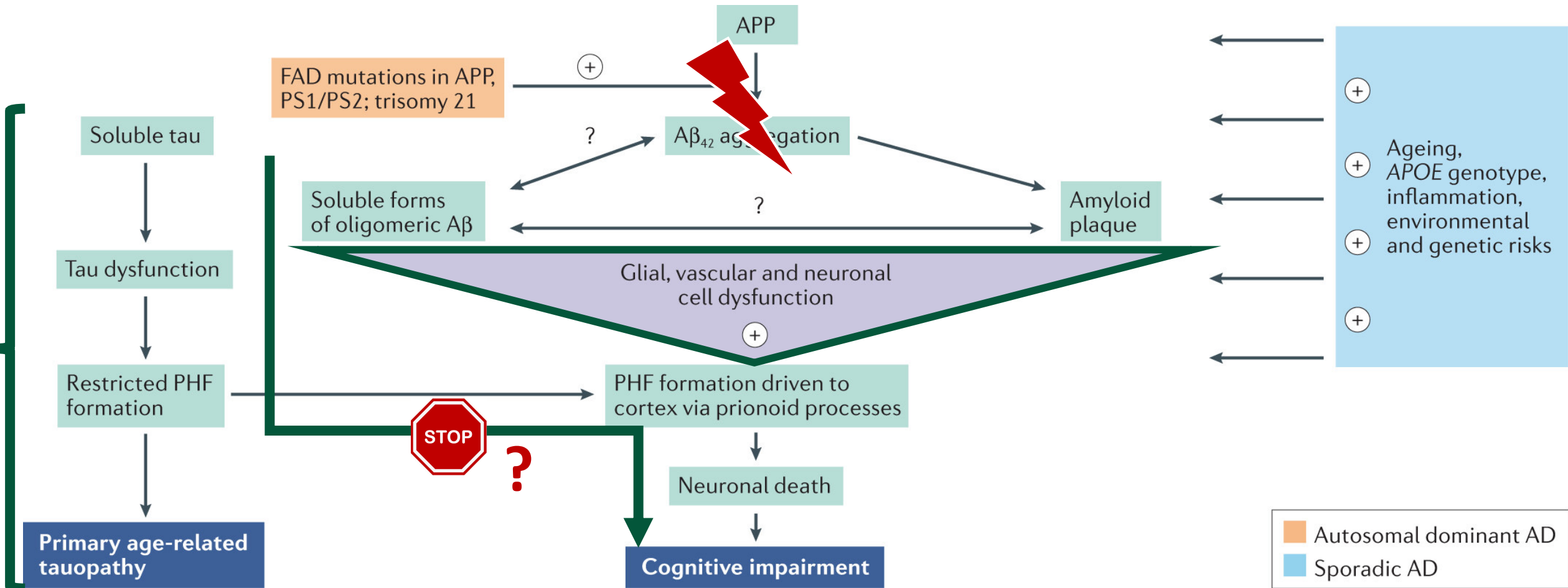
Fig. 1. The amyloid cascade hypothesis. Processing of APP can occur via two pathways: (i) cleavage within APP by the secretase, which generates peptide products that do not precipitate to form amyloid and (ii) cleavage in the endosome, resulting in intact APP that precipitates to form amyloid neurofibrillary tangles and cell death, the hallmarks of Alzheimer's disease.

Mutations in the COOH-terminal portion of APP cause hereditary, early onset Alzheimer's disease (15, 16) and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch-type) (17). The APP mutation that causes massive APP deposition in the Dutch amyloidopathy is a glutamic acid to glutamine substitution at codon 693 [with reference to the longest form of APP, APP770 (7)] (Fig. 1), located only six residues away from the cleavage site within the APP sequence (17). It has been speculated that this mutation might cause APP deposition by inhibiting secretase cleavage of APP, although this now seems less likely because of the apparent lack of sequence specificity of the enzyme (10).

Three mutations have been described within the APP gene that cause familial Alzheimer's disease. These mutations all occur at codon 717 of the protein (15, 16) and change the native valine, located three residues from the COOH-terminal end of APP, to isoleucine, phenylalanine, or glycine (Fig. 1). It is unclear how these mutations cause amyloid deposition, but they may inhibit the breakdown of a COOH-terminal fragment of APP that contains APP (15), alter the anchoring of APP in the cell membrane, or stabilize APP-containing amyloidogenic fragments within lysosomes (12, 15).

Our cascade hypothesis states that APP itself, or APP cleavage products containing APP, are neurotoxic and lead to neurofibrillary tangle formation and cell death. Thus, two successive events are needed to produce Alzheimer's pathology. First, APP must be generated as an intact entity, either by accumulation of APP or as an APP-containing fragment of APP. Second, this molecule must facilitate or cause neuronal death and neurofibrillary tangle formation. Neve and her colleagues have reported that the APP-containing COOH-terminal fragment is toxic to cultured neurons (18), and Kowall and co-workers (19) have suggested that APP alone exerts toxic effects on neurons, an effect possibly mediated through the serpin receptor (20). Other investigators, however, have reported that APP itself is not neurotoxic, but that it renders neurons more sensitive to excitotoxic damage (21). Although it is not clear exactly how APP causes neuronal loss and disrupt calcium homeostasis and increase intraneuronal calcium concentrations (Fig. 1). This observation could explain how neurofibrillary tangles form. The tangles are largely composed of paired helical filaments formed from a hyperphosphorylated form of the microtubule associated protein of

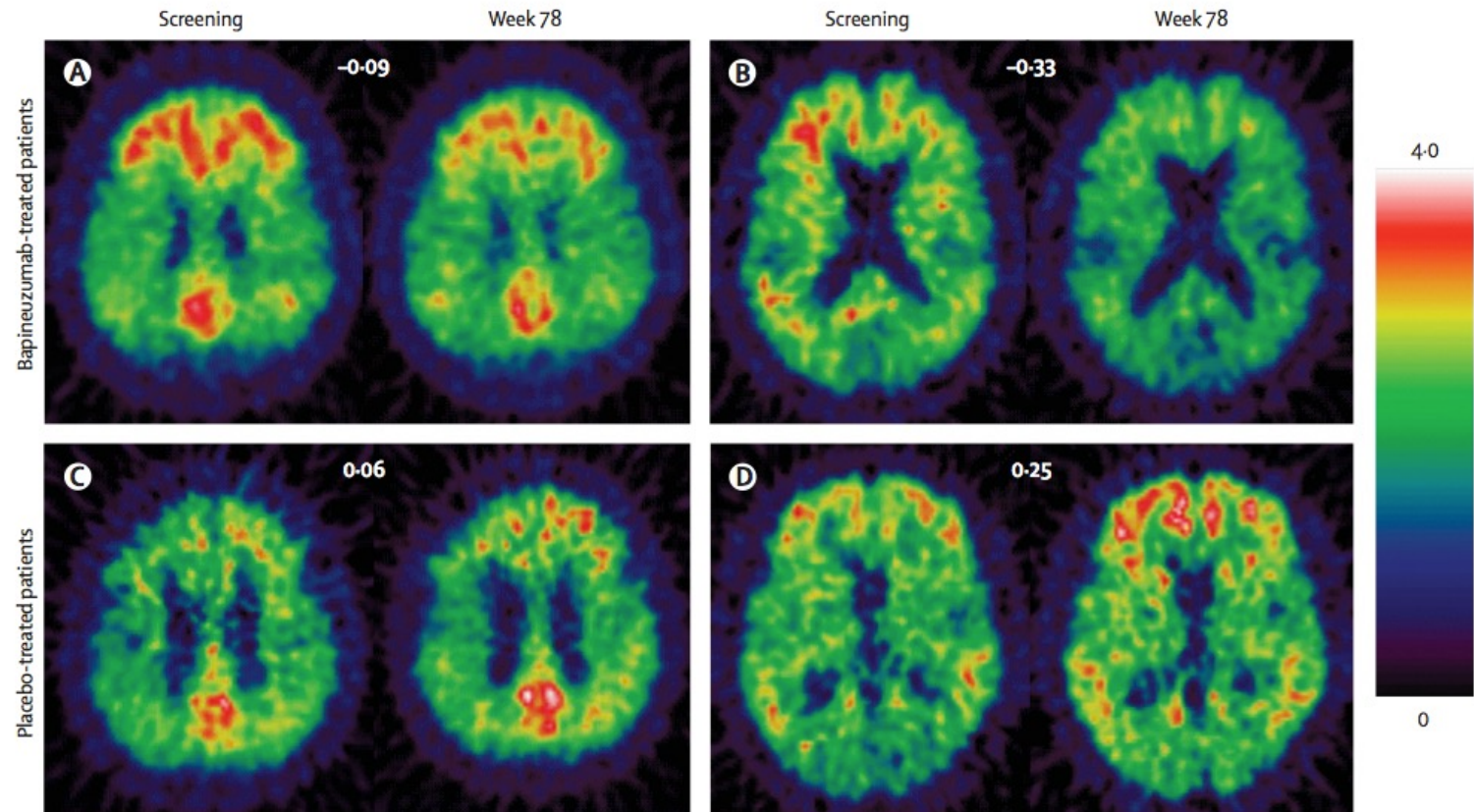
184
SCIENCE • VOL. 256 • 10 APRIL 1992



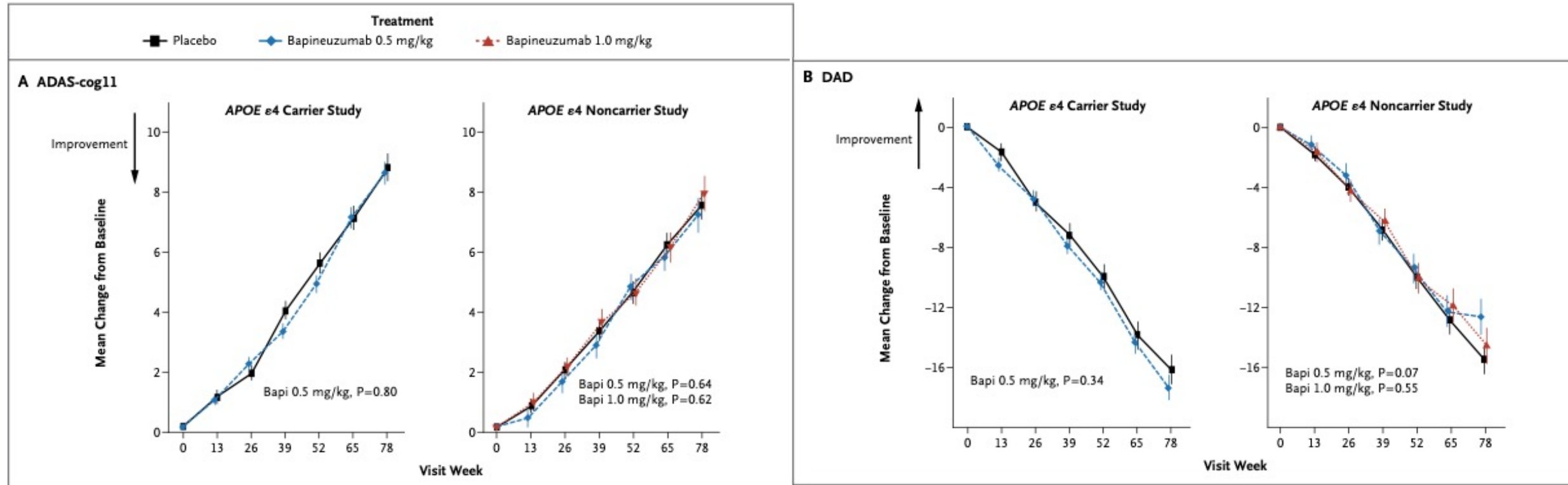
2. Cibler la pathologie β -amyloïde

Immunothérapies anti-amyloïde

- Ac monoclonaux dirigés contre A β pour stimuler sa clairance
- Peuvent prévenir la formation d'oligomères et réduire la charge amyloïde
 - **Bapineuzumab** (Elan Wyeth Pfizer)
 - **Solaneuzumab** (Lilly)
 - **Crenezumab** (Roche)
 - **Ganteneurumab** (Roche)



- Echecs successifs en phases 2/3 des immunothérapies

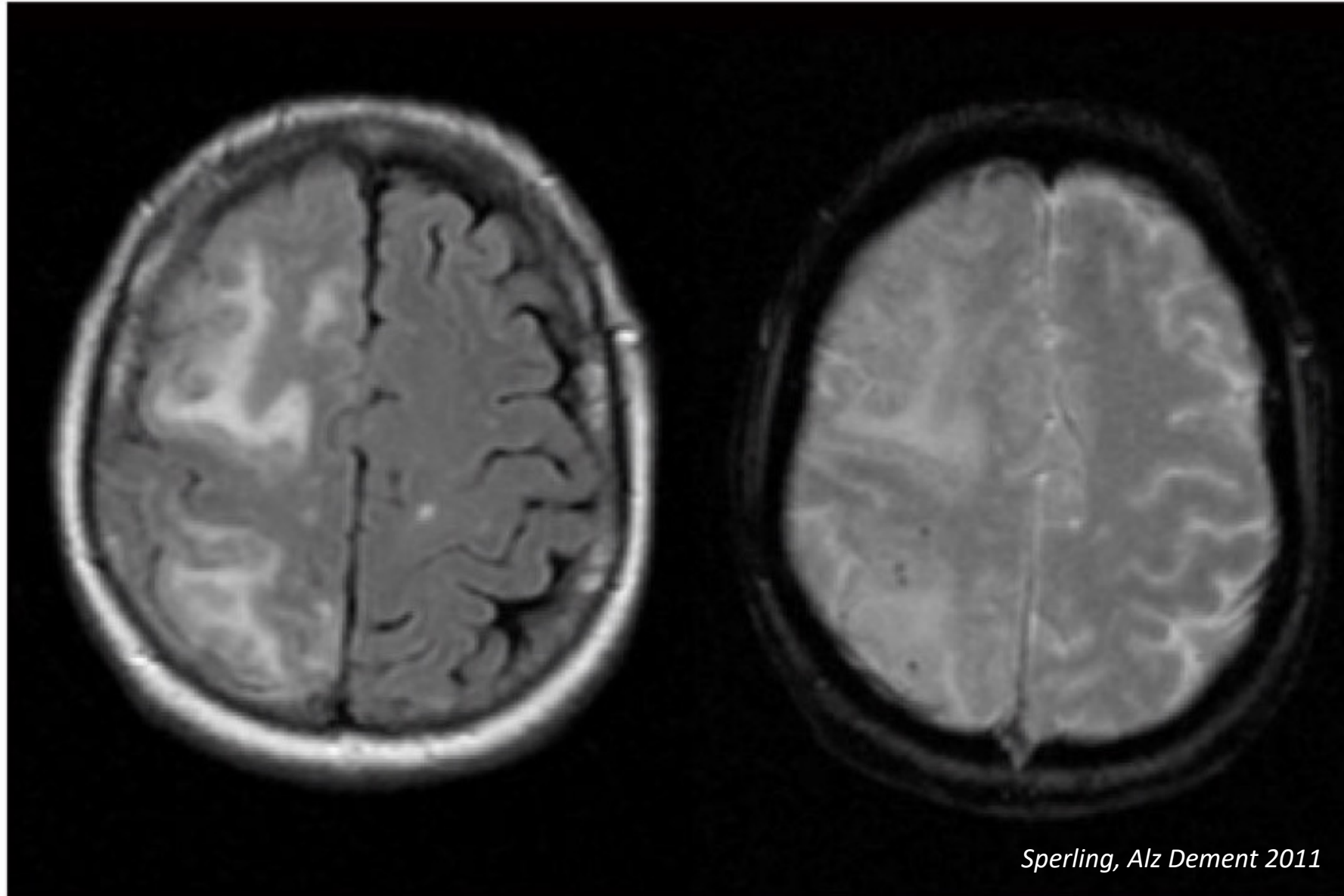


Salloway, S. et al. Two Phase 3 Trials of **Bapineuzumab** in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New Engl J Med* **370**, 322–333 (2014).

Doody, R. S. et al. Phase 3 Trials of **Solanezumab** for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New Engl J Med* **370**, 311–321 (2014).

Les immunothérapies peuvent avoir des effets secondaires : **les ARIA** (*amyloid-related imaging abnormalities*)

- ARIA-E (œdème vasogénique)
- ARIA-H (microhémorragies)
- Lien avec l'angiopathie amyloïde
- Lien avec le génotype *APOE4*
- Le plus souvent asymptomatiques mais symptômes sévères possibles



➤ Frapper juste

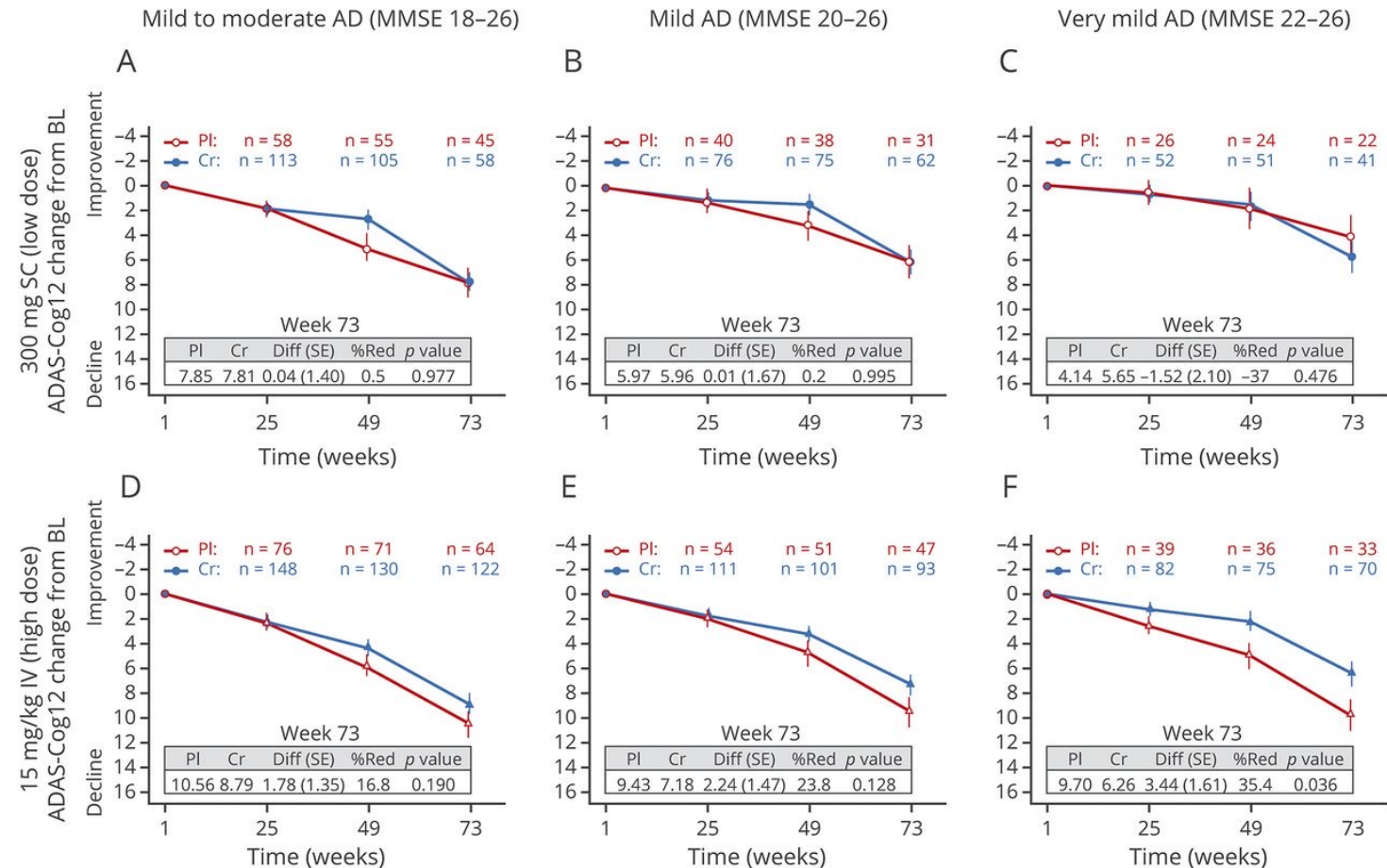
- 20-30% patients A- dans les essais
bapineuzumab/solanezumab !

➤ Frapper tôt

- Mild to moderate AD →
prodromal to mild AD

➤ Frapper fort

- Relative sécurité d'emploi
- ARIA pauci ou
asymptomatiques



Cummings, J. L. et al. A phase 2 randomized trial of **crenezumab** in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 90, e1889–e1897 (2018).

Immunothérapies anti-amyloïde

	Crenezumab	Solanezumab	Bapineuzumab	Lecanemab	Aducanumab	Gantenerumab	Donanemab
Sponsor							
Epitope	Mid-domain	Mid-domain	N-Terminus	N-Terminus	N-Terminus	N-Term & Mid	N-Terminus
Origine	Humanisé	Humanisé	Humanisé	Humanisé	Humain	Humain	Humanisé
Isotype	IgG4	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1
Cible	Toutes les formes de A β	A β soluble	Toutes les formes de A β	A β proto-fibrillaire	Oligomère et A β fibrillaire	Oligomère et A β fibrillaire	Fibrillaire
Status	Programme CREAD terminé	Terminé	Terminé	Phase III +	Phase III +/-	Terminé	Phase III +



Nom de code	BAN2401
Nom d'usage	Lecanemab (LEQEMBI®)
Type	Anticorps monoclonal humanisé IgG1
Précurseur	mAb158
Date et lieu de naissance	9 juin 2017 à Uppsala, Suède <i>Englund, H. et al. J. Neurochem. (2007)</i>
Père	Lars Lannfelt, Uppsala University
Particularité physique	Forte affinité pour les protofibrilles et formes agrégées solubles d'Aβ
Droits	BioArctic Neuroscience AB Eisai Biogen (2014)

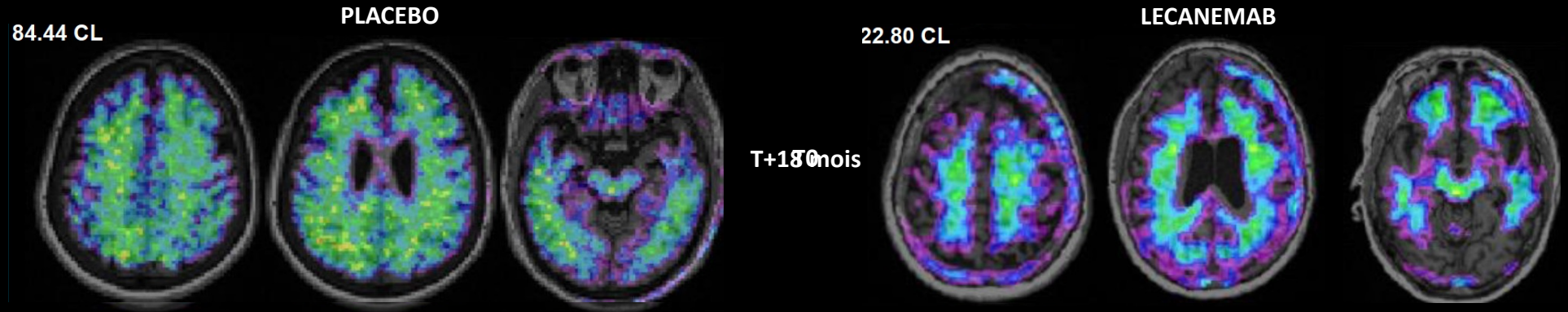


Nom de code	LY3002813, N3pG-Aβ
Nom d'usage	Donanemab (KISUNLA®)
Type	Anticorps monoclonal humanisé IgG1
Précurseur	mE8-IgG2a
Date et lieu de naissance	6 décembre 2012 à Indianapolis, USA <i>DeMattos, R. B. et al. Neuron (2012)</i>
Père	Ronald B. DeMattos, Lilly
Particularité physique	Reconnaît une forme tronquée (Aβ ₃₋₄₂) pyroglutamate
Droits	Eli Lilly & Co

Résultats (1) - Engagement de la cible

LECANEMAB

- **68%** de négativité de la TEP à 18 mois

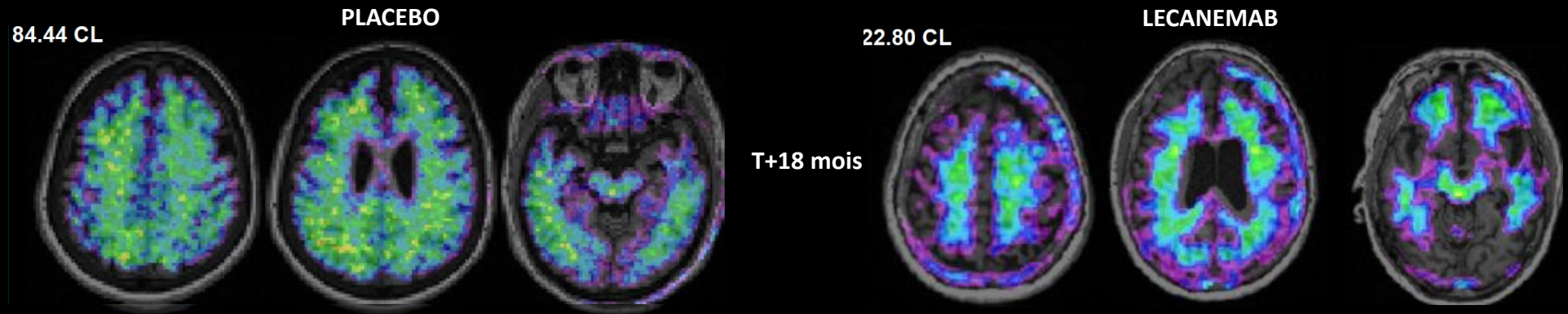


Dyck, C. H. van et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. New Engl J Med (2022)

Résultats (1) - Engagement de la cible

LECANEMAB

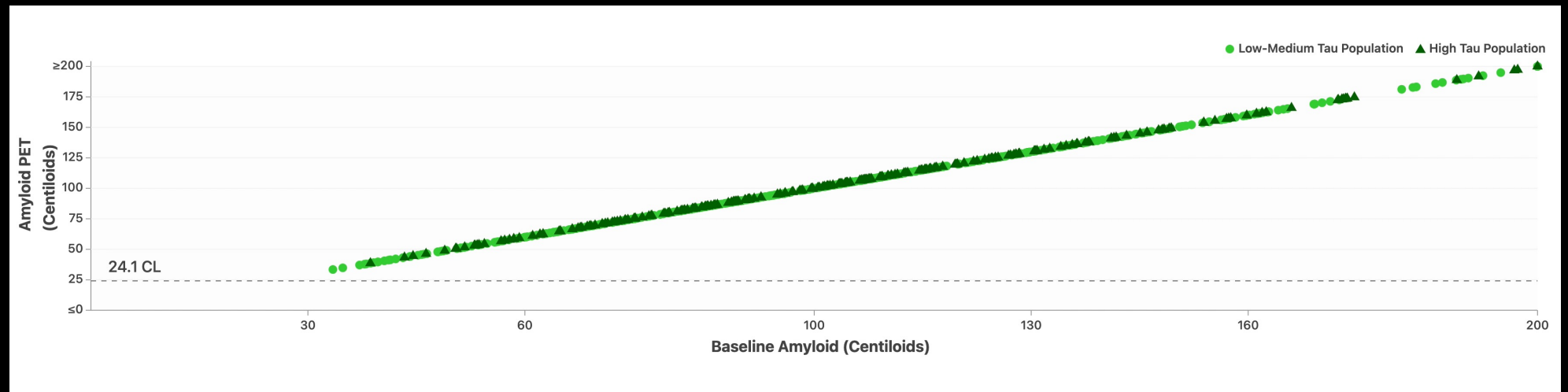
- **68%** de négativité de la TEP à 18 mois



Dyck, C. H. van et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New Engl J Med* (2022)

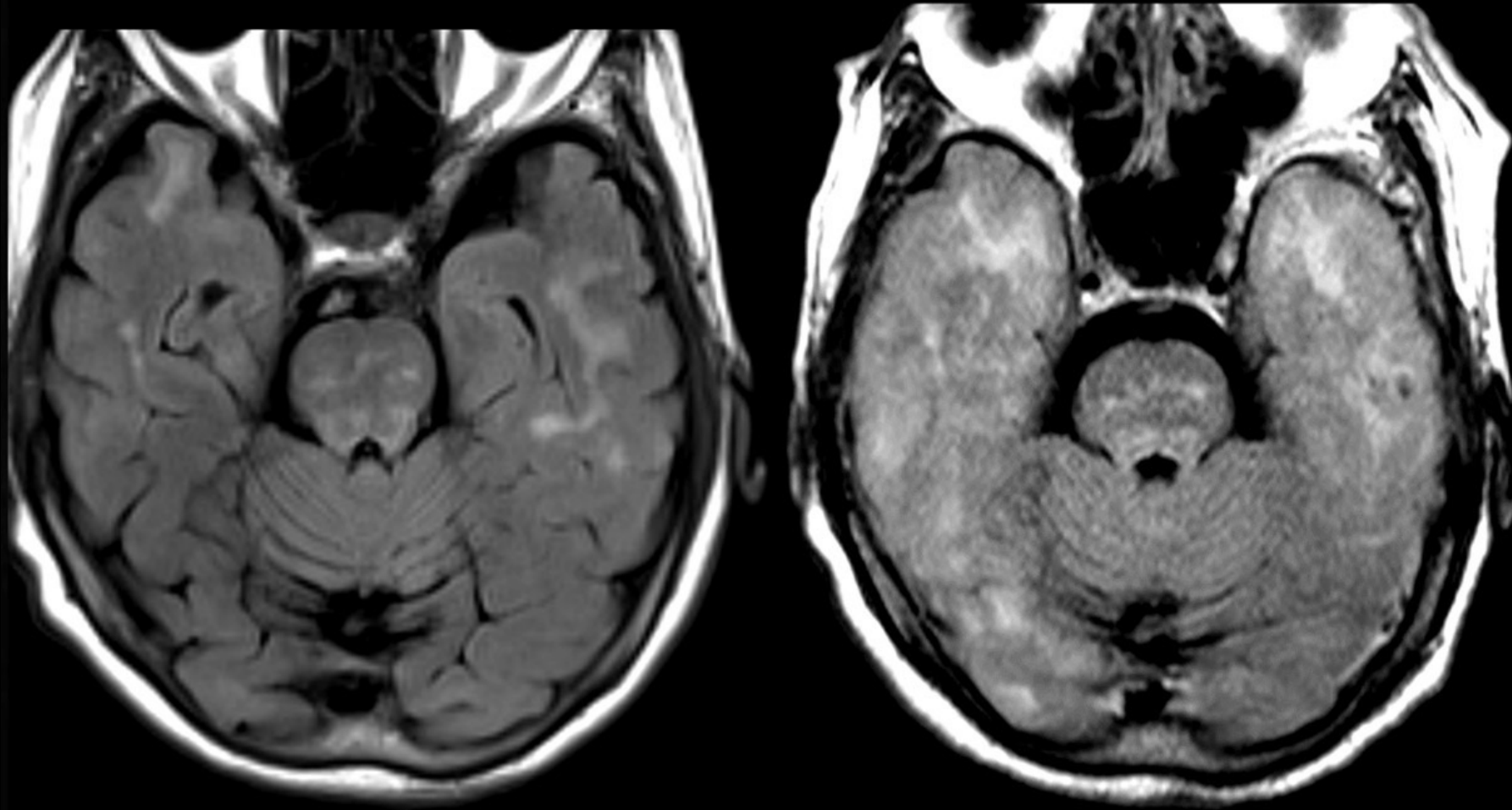
DONANEMAB

- **76,4%** de négativité de la TEP à 18 mois
- **~12 mois** de traitement nécessaire



Sims, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* (2023)

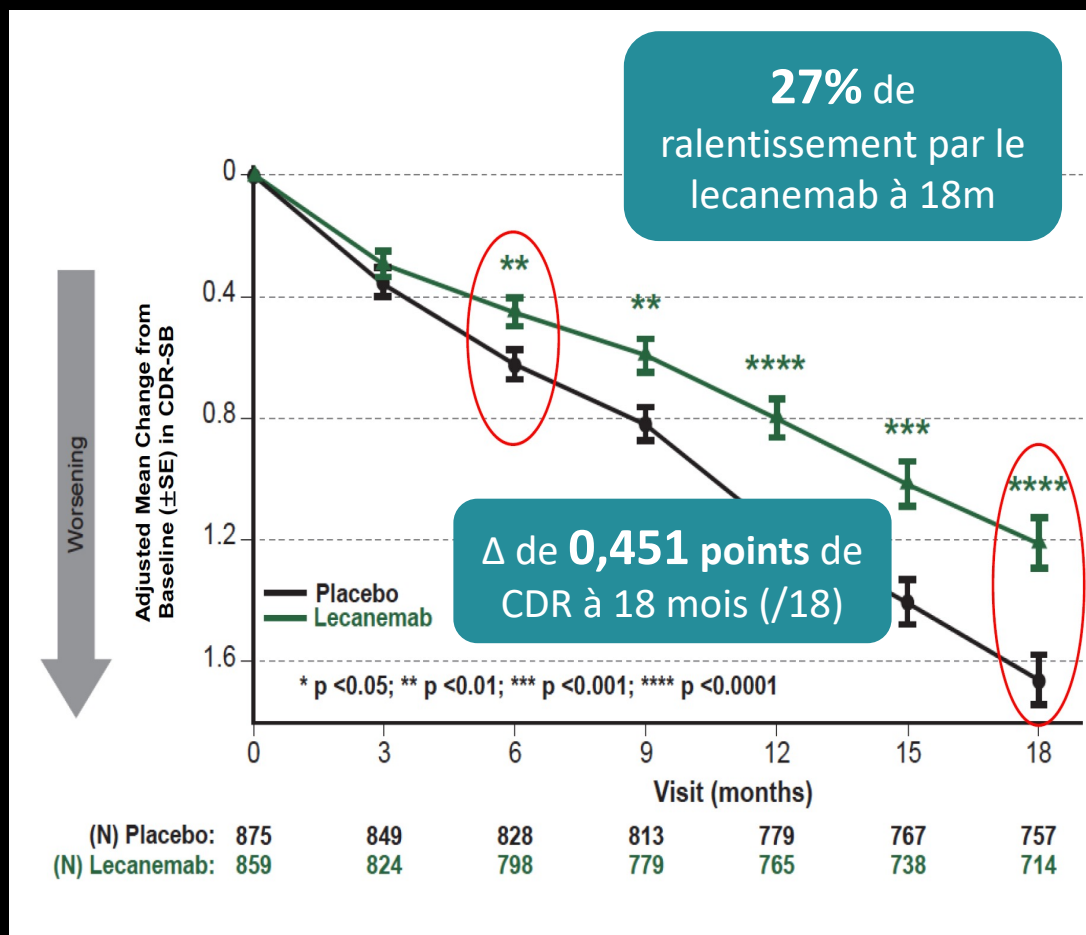
Résultats (2) : effets indésirables



ARIA (*amyloid-related imaging abnormalities*)

Résultats (3) – Cognition et fonction

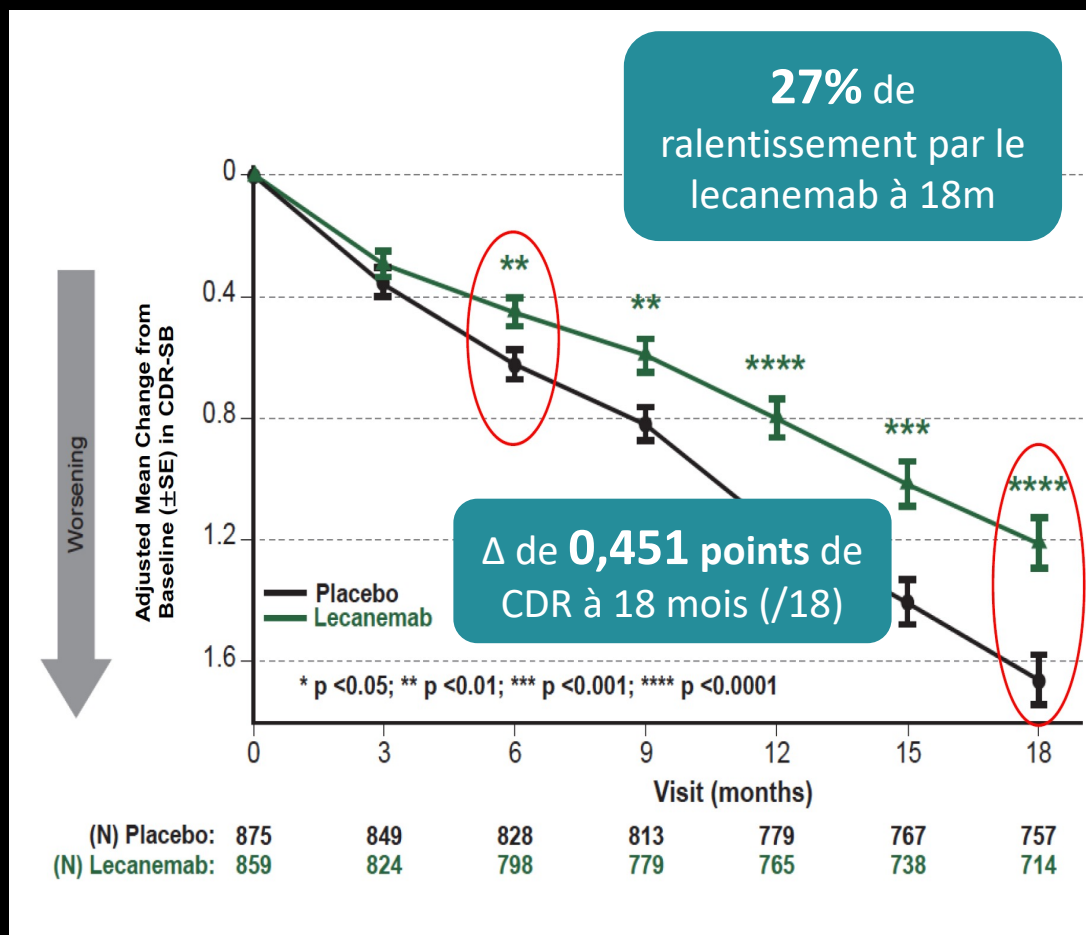
LECANEMAB



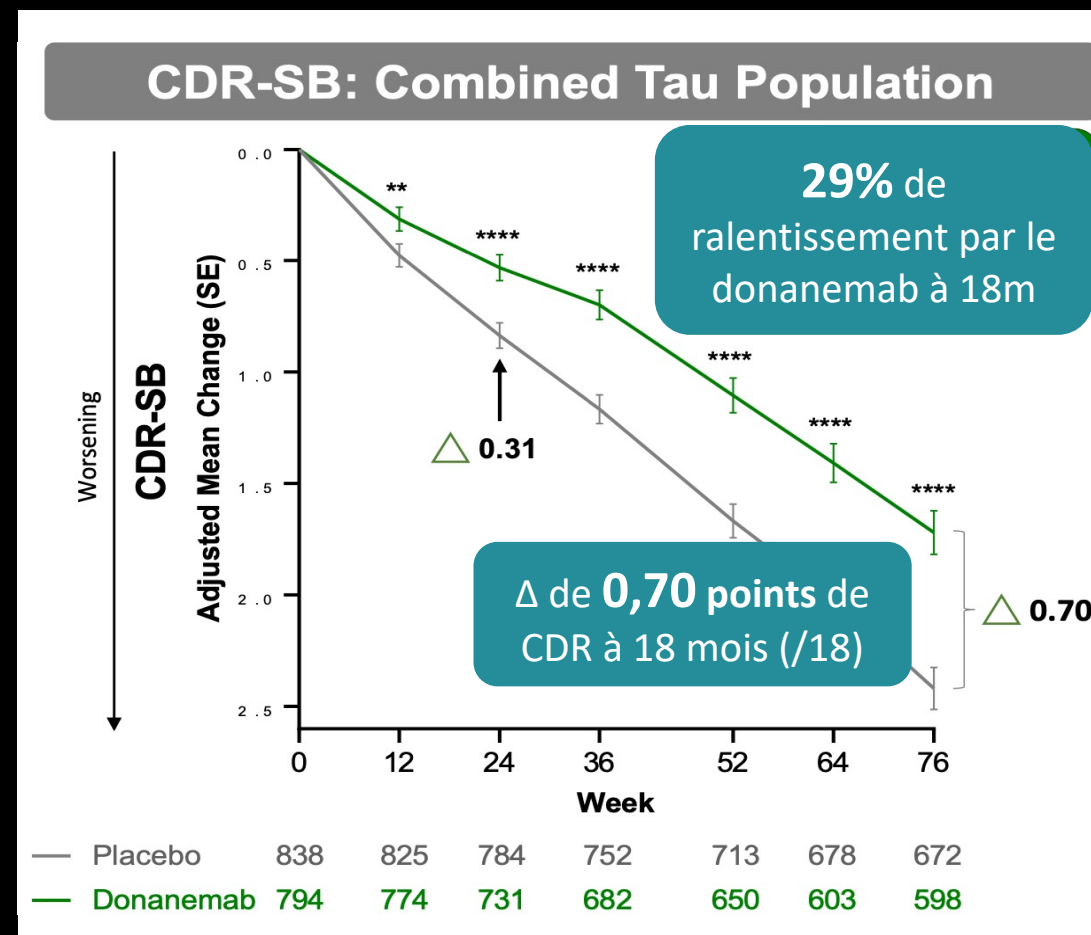
Dyck, C. H. van et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New Engl J Med* (2022)
Sims, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* (2023)

Résultats (3) – Cognition et fonction

LECANEMAB



DONANEMAB



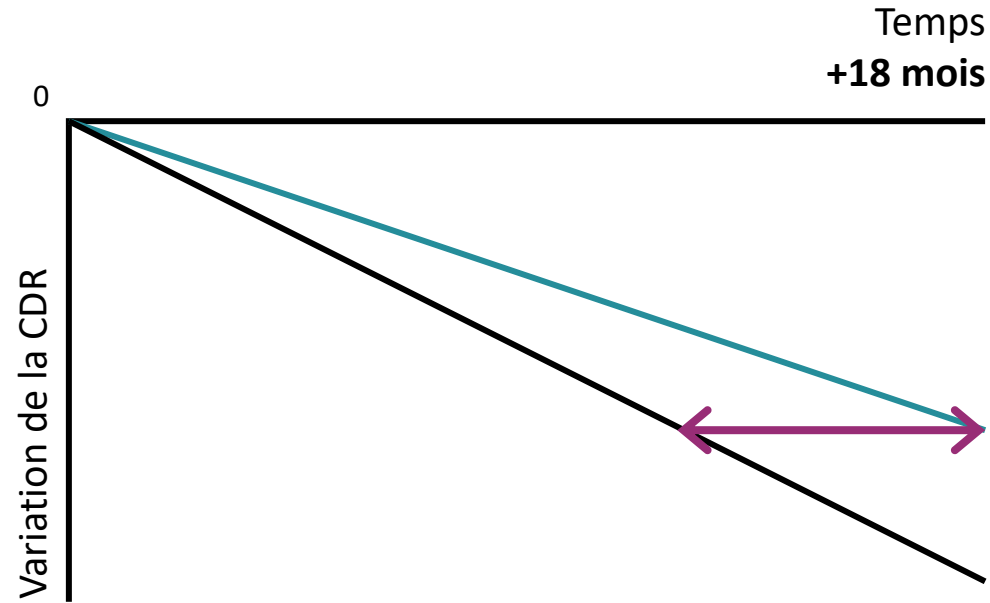
Dyck, C. H. van et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New Engl J Med* (2022)
Sims, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* (2023)

Résultats (3) – Cognition et fonction

LECANEMAB

**5,3
mois**

Temps gagné sur la maladie?



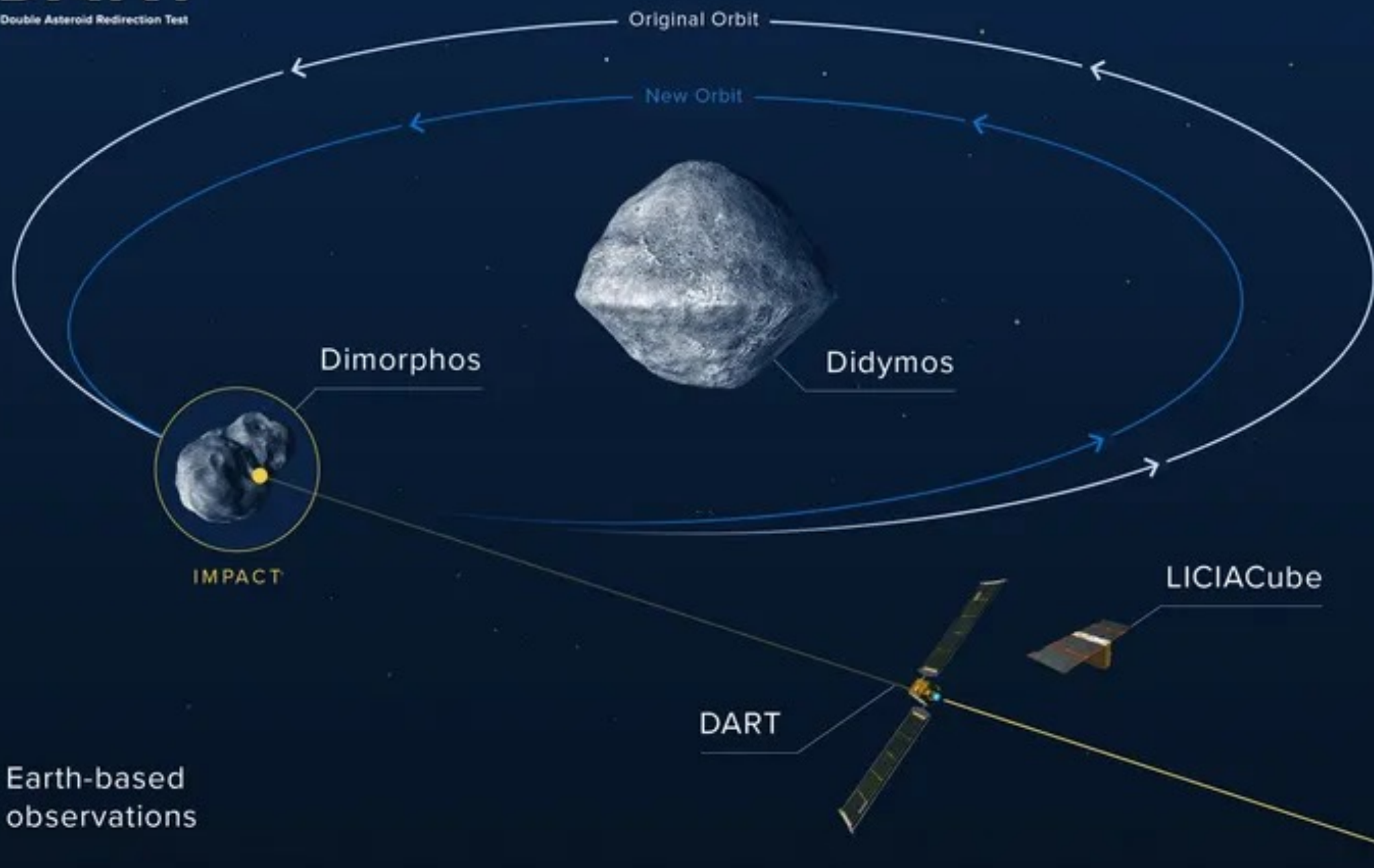
DONANEMAB

**4,4
à 7,5
mois**



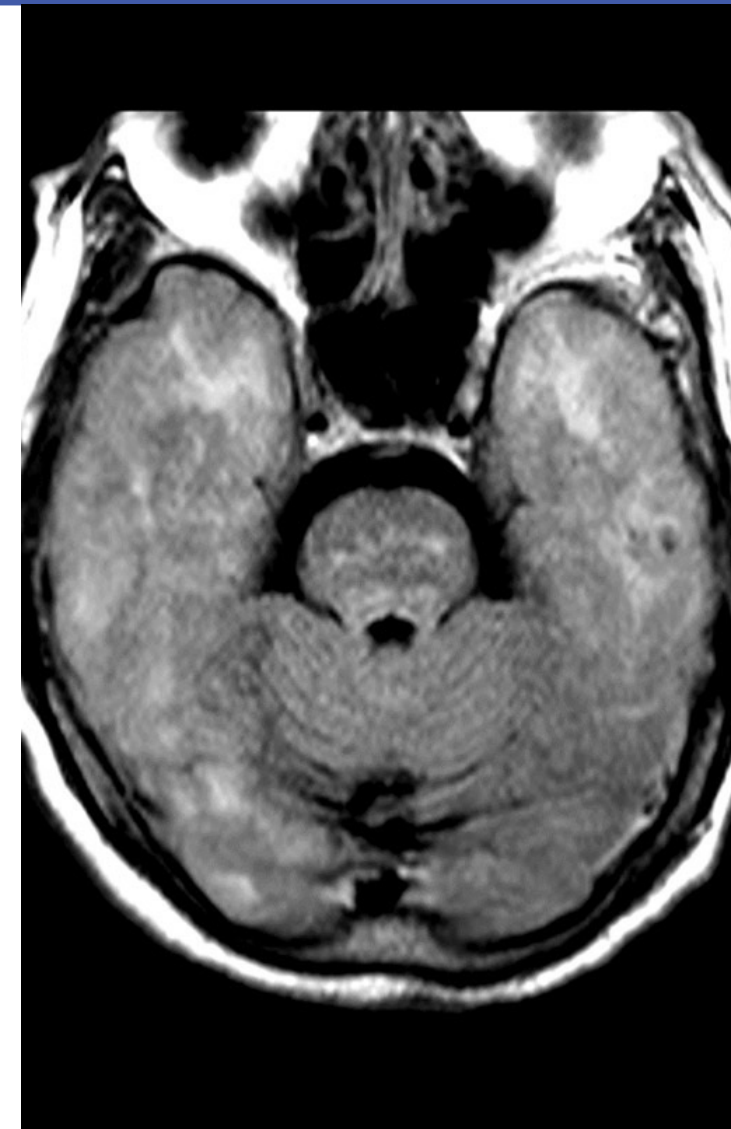
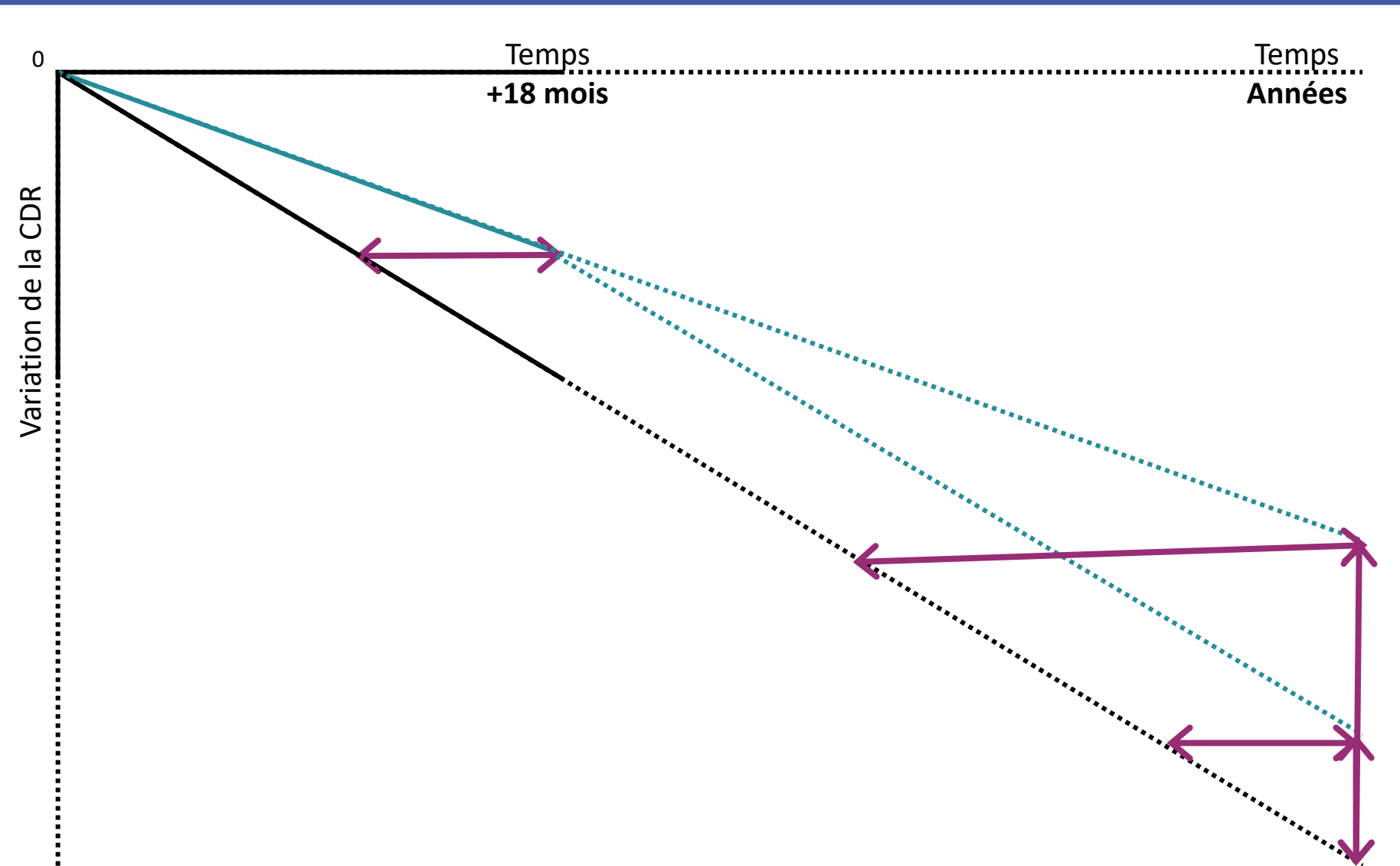
DART

Double Asteroid Redirection Test



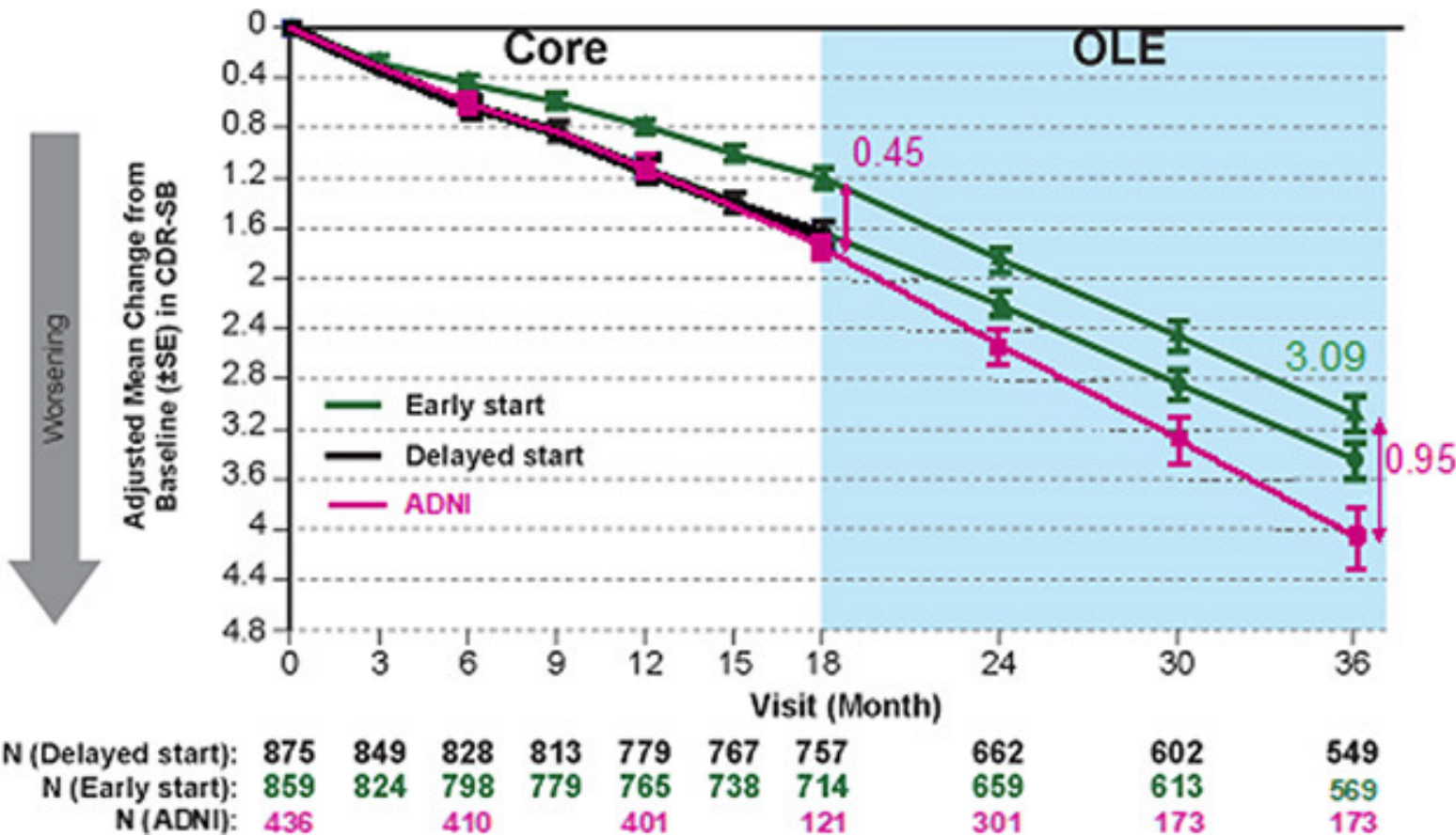
Earth-based
observations

Résultats (3) – Cognition et fonction



Dyck, C. H. van et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New Engl J Med* (2022)
Sims, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* (2023)

Résultats (3) – Cognition et fonction



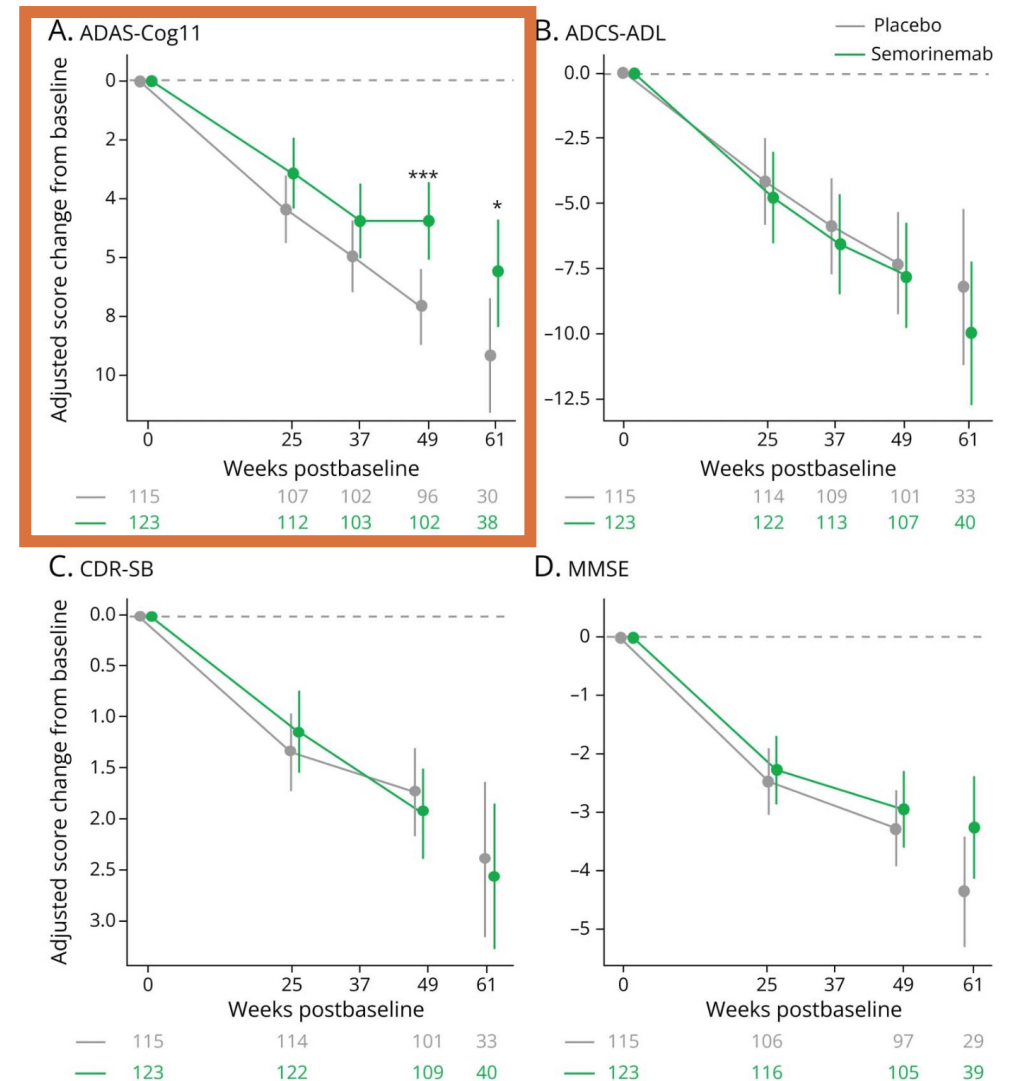
3. Cibler la pathologie Tau

Stratégies anti-tau

Immunothérapies passives

Ciblant le fragment N-terminal

- **Gosuranemab (BIIB092)**
 - Capable de diminuer [tau] dans le LCS et le liquide interstitiel
 - **Essai de phase 2 TANGO** ([NCT03352557](#)) dans la MA prodromique à débutante négatif
 - Développement arrêté
- **Semorinemab (RO7105705)**
 - Cible les monomères et oligomères de tau
 - **Essai de phase 2 TAURIEL** ([NCT03289143](#)) dans la MA prodromique à débutante négatif
 - **Essai de phase 2 LAURIET** ([NCT03828747](#)) dans la MA modérée: diminution de [tau] dans le LCS mais pas d'effet sur la TEP, et diminution du déclin sur 1 test cognitif



Monteiro, C. et al. Randomized Phase II Study of the Safety and Efficacy of Semorinemab in Participants With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Lauriet. *Neurology* **101**, e1391–e1401 (2023)

Immunothérapies passives

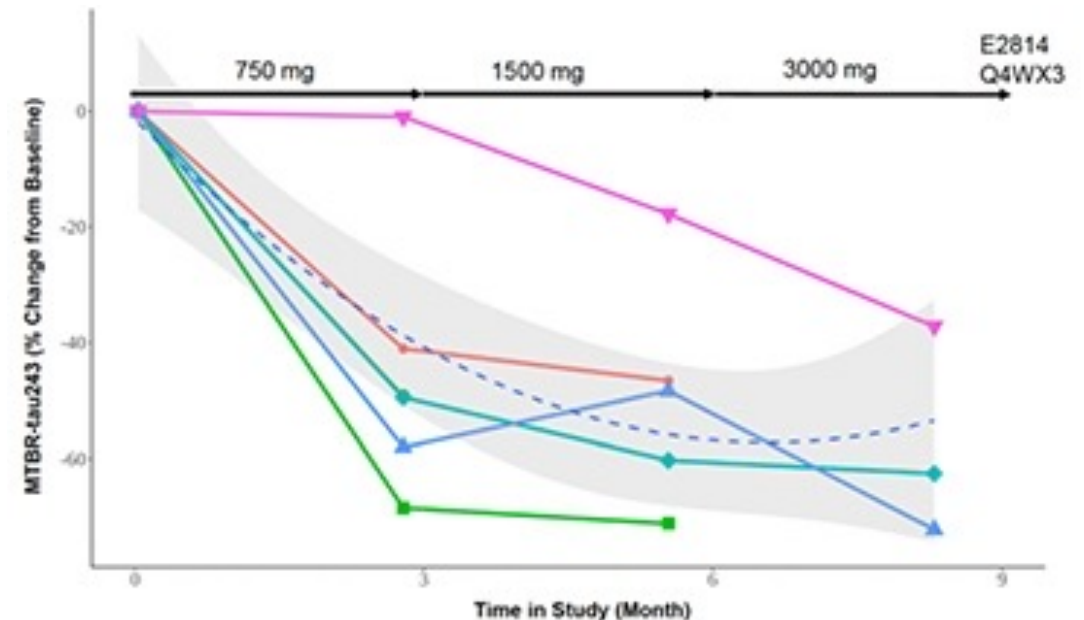
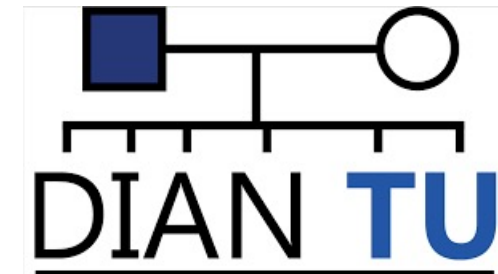
Ciblant le fragment C-terminal et la zone de fixation aux microtubules

- **Bepranemab (UCB0107)**

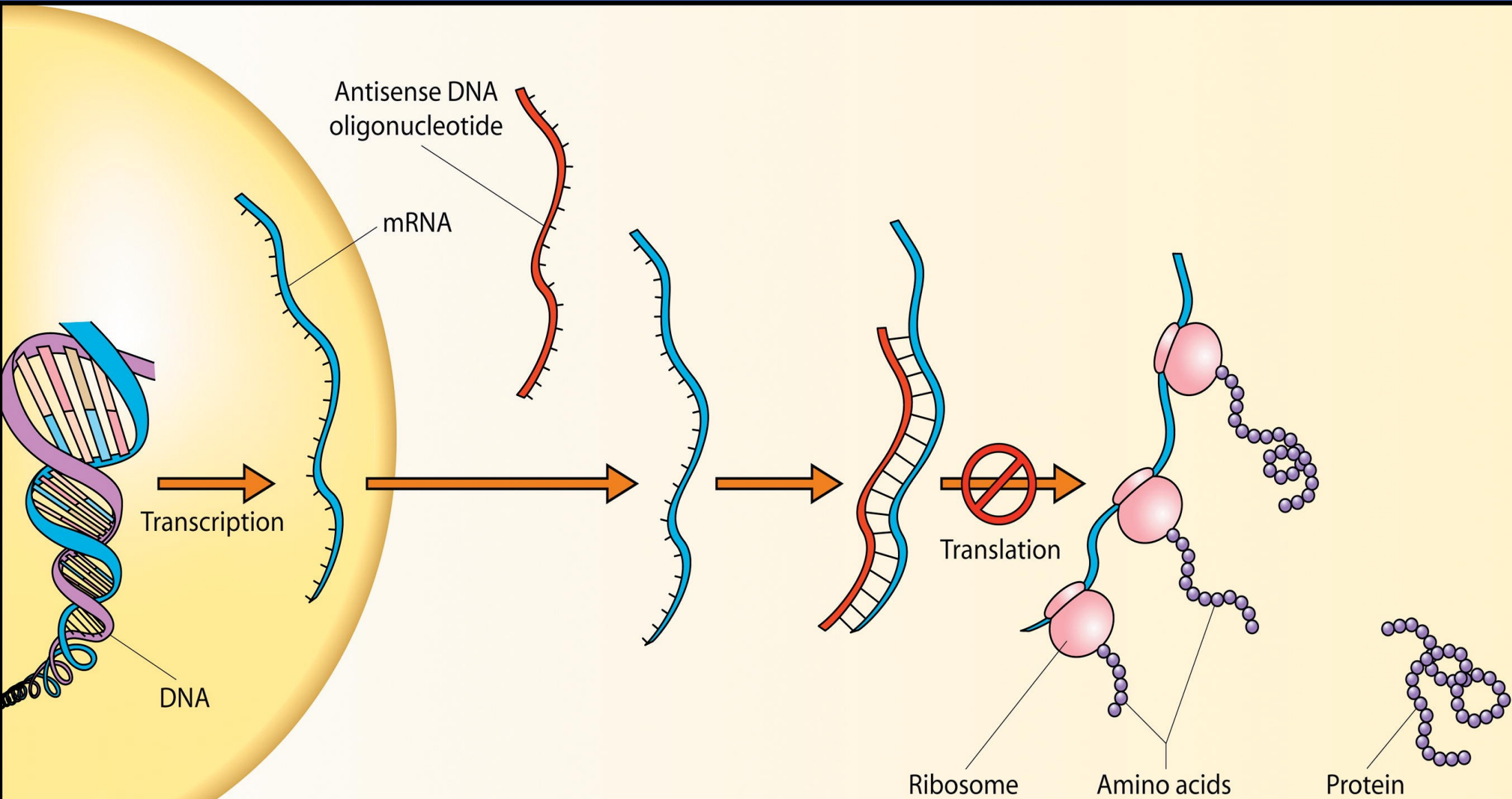
- IgG4 ciblant les a.a. 235–250 de tau près de la zone de fixation aux microtubules
- **Essai de phase 2** dans la MA prodromique/débutante en cours ([NCT04867616](#)) jusqu'en 2025

- **E2814**

- IgG1 ciblant les motifs HVPGG des 2^e et 4^e motifs répétés de fixation aux microtubules
- **Essai de phase 1b/2** ([NCT04971733](#)) sur 13 participants de la cohorte DIAN ayant une MA débutante à modérée (jusqu'en 2025)
- **Essais de phase 2-3 DIAN-TU Tau NexGen** ([NCT05269394](#) [NCT01760005](#)) testant lecanemab seul ou avec E2814



Oligonucléotides anti-sens



BIIB080

- Oligonucléotide antisens dirigé contre l'ARNm de *MAPT*
- Administration intrathécale
- Testé en Phase 1/2 dans la MA débutante ([NCT03186989](#)) + phase d'extension
 - Diminution de p-tau dans le LCS
 - Diminution de la charge Tau en TEP ?

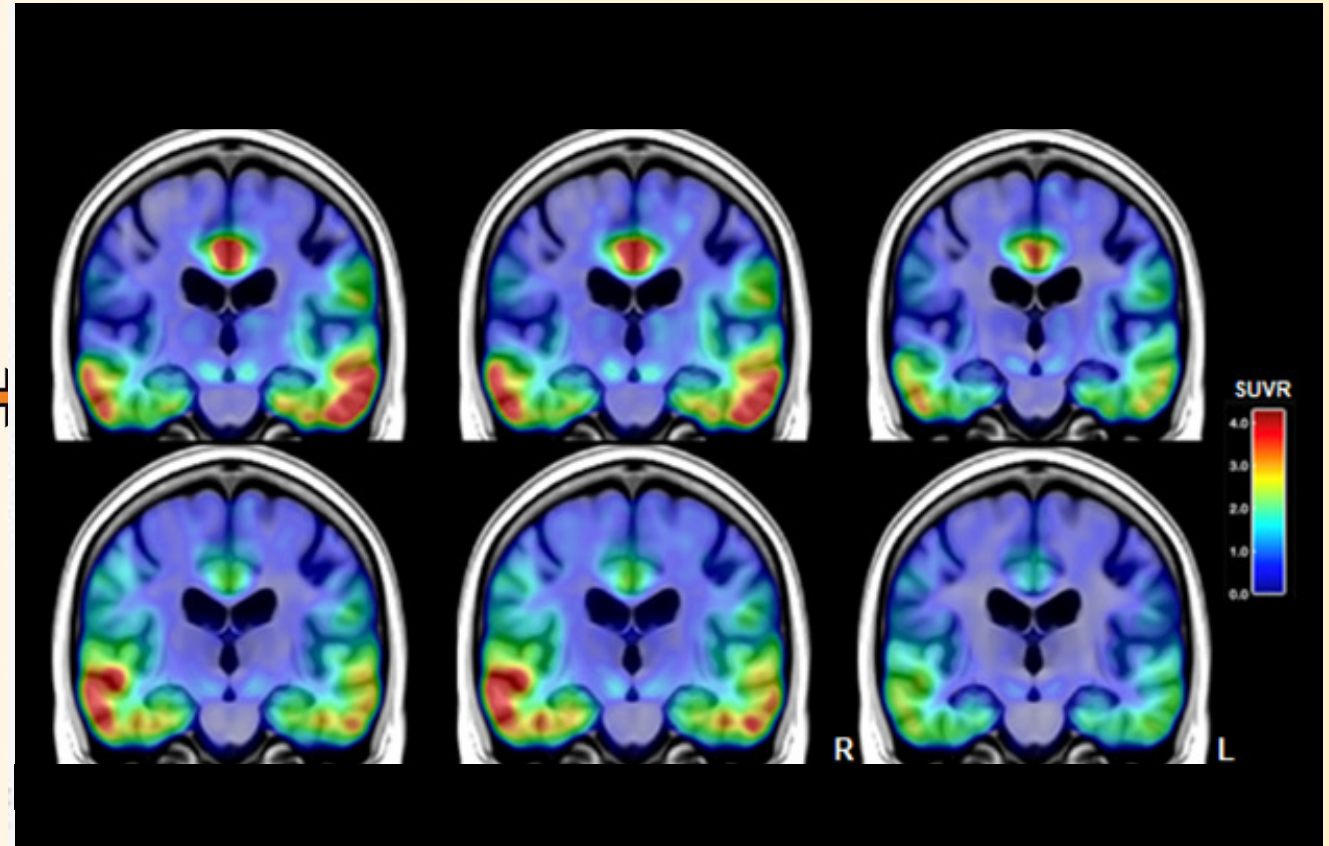
Biogen, présentation ADPD (D Walsh), Avril 2023

Biogen, présentation CTAD (M Shulman), Octobre 2023

Antisense DNA
oligonucleotide

mRNA

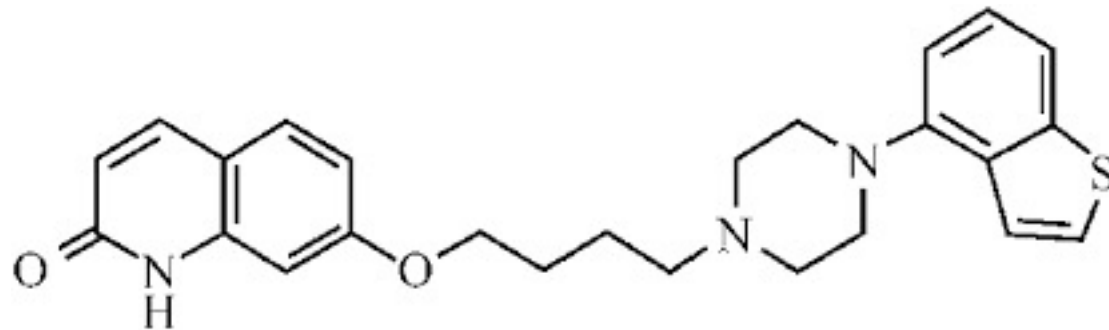
DNA



4. Traitements symptomatiques

Comportement et Cognition

- Profil pharmacologique:
 - Dérivé de **l'aripiprazole**
 - Agoniste partiel D2 et 5-HT1A
 - Antagoniste des récepteurs 5-HT2A et adrénergiques $\alpha 1$
 - Peu d'effet sur les récepteurs H1
- Premiers essais de phase 2 encourageants en 2020



Grossberg GT, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(4):383-400

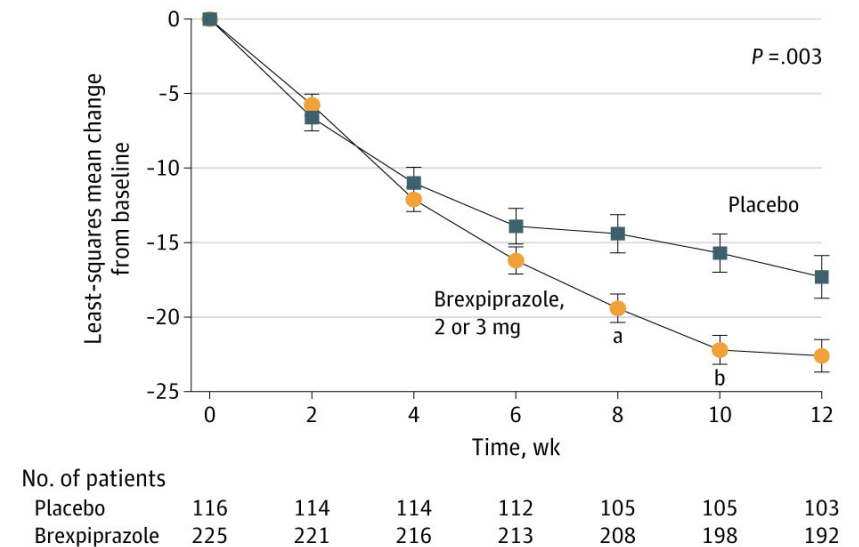
Brexpiprazole pour l'agitation dans la maladie d'Alzheimer

- Nouvel essai de phase 3
 - 343 sujets MA à domicile ou institutionnalisés,
 - Agitation résistante aux mesures non-médicamenteuses >2 semaines
 - MMSE 5-22/30
- **Brexpiprazole** 2 ou 3 mg/j (titration progressive par paliers de 0,5 mg/j sur 2 semaines) vs. placebo
- Réduction statistiquement significative de l'agitation par rapport au placebo sur l'échelle de Cohen-Mansfield (mesure principale de l'efficacité) et sur l'impression clinique
- Tolérabilité = placebo sur cette courte période
 - Pas d'effet sur le QT
 - Pas d'indication dans les psychoses
 - Pas d'indication au coup par coup
 - Effet de classe théorique persistant: risque accru de décès et d'évènements vasculaires

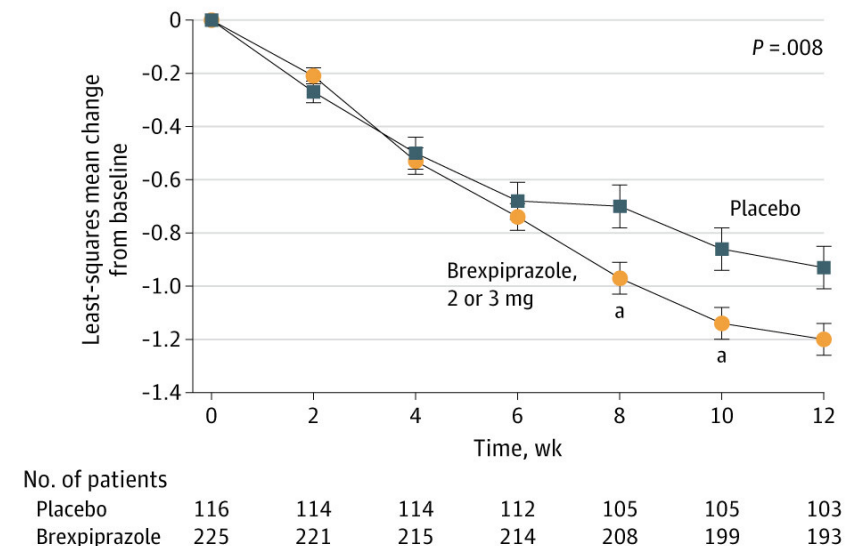


Lee, D. et al. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia. *JAMA Neurol.* **80**, 1307–1316 (2023)

A CMAI total score



B CGI-S score as related to agitation

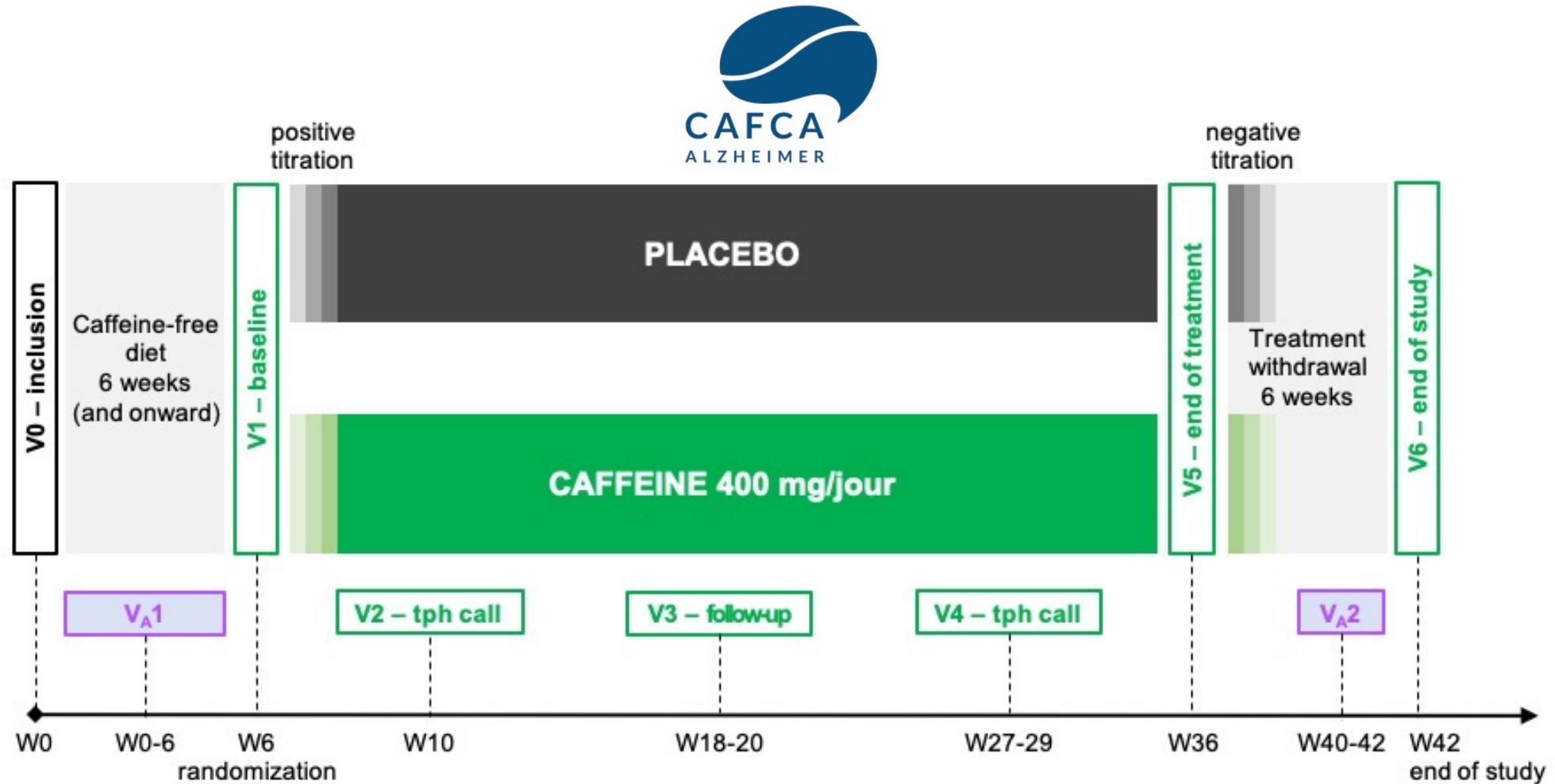


- Nouvelles Recommandations Pour la prise en charge des Symptômes Psychologiques et Comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives !
- En ligne depuis le 21/09/2024



**Nouvelles recommandations
pour la prise en soins
des Symptômes Psychologiques
et Comportementaux (SPC)
dans les maladies neurocognitives**

21 SEPTEMBRE 2024



5. Conclusion

Perspectives

- Traitements biologiquement efficaces de l'amyloïdopathie
 - Effets secondaires
 - Pertinence
 - Un paradigme de décision médicale partagée
- Traitements de la tauopathie encore en développement
 - Immunothérapie encore balbutiante
 - Premiers signaux cliniques
 - Espoir des ASO
- Vers des traitements combinés?
- Promouvoir la recherche sur les traitements symptomatiques
 - Symptômes psychologiques et comportementaux
 - Stimulants cognitifs

