



# Progrès dans la prise en charge des troubles du comportement des patients atteints de la MA à la fois au niveau des avancées thérapeutiques, des structures de soins et des soignants

**Maria Soto**

Pôle de Gériatrie , CHU Toulouse, UMR 1027

# PLAN

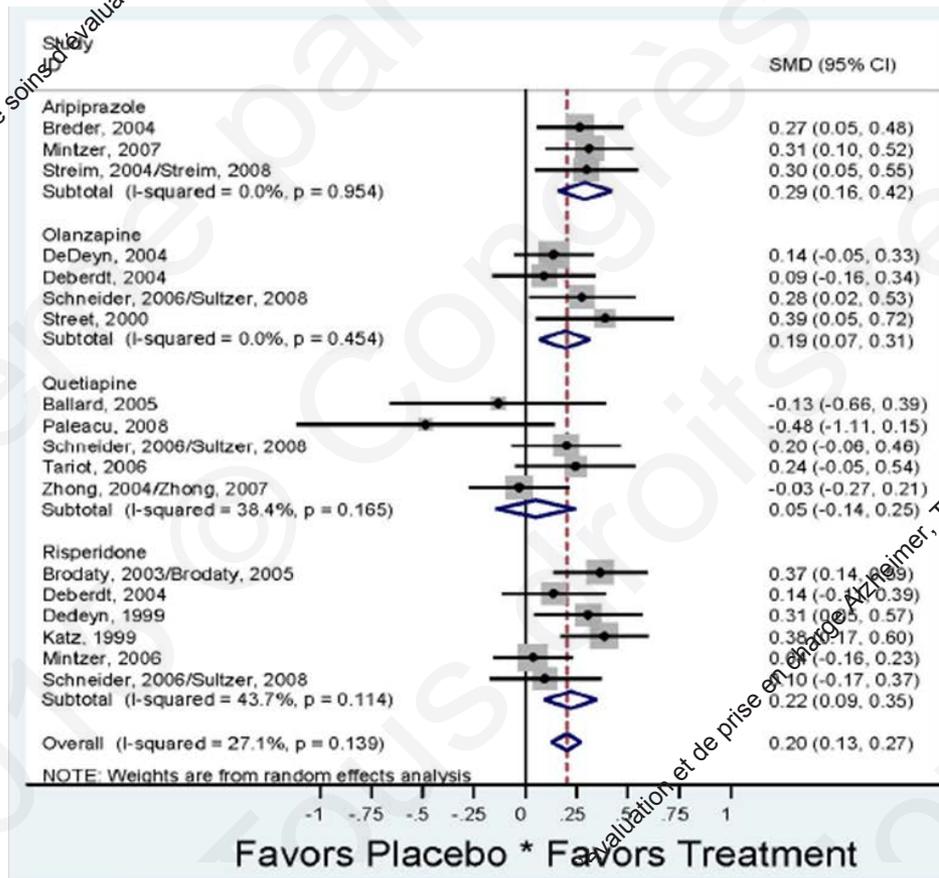
- Avancés sur les traitements
- Progrès dans les structures
- Progrès au niveau des soignants
- Défis pour l'avenir

# Avancées thérapeutiques

- Option thérapeutique
  - Pharmacologique
  - Non-pharmacologique

# Essais thérapeutiques “historiques” avant 2008: Antipsychotiques

- Bénéfice moindre: basé sur les ERC et meta-analyses



AHRQ  
Comparative  
Effectiveness  
Review  
2011

.....effets  
adverses sévères

Aripiprazole

Olanzapine

Quetiapine

Risperidone

Overall Effect  
(SMD) = .20

2015 © Congrès National des Unités de soins de prise en charge Alzheimer. Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

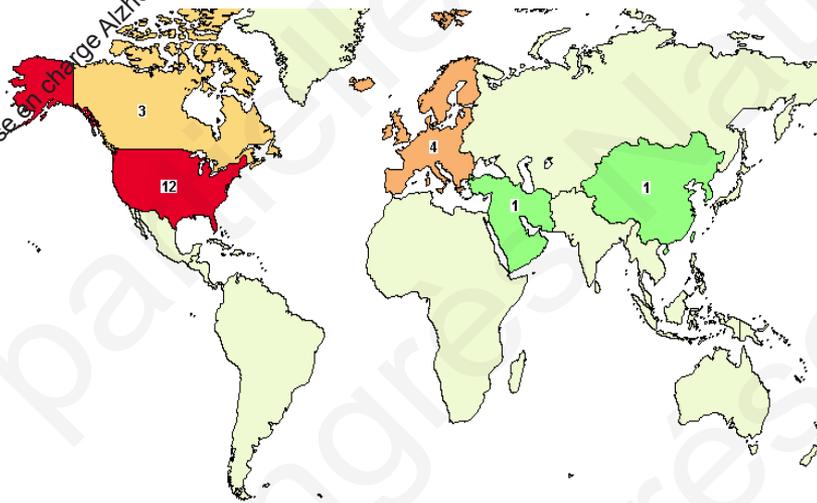
# Traitement pharmacologique

- Recherche thérapeutique récente:
  - **2008-2015 : 25 essais randomisés contrôlés (ERC) dans la MA**
  - 16 terminés, 9 en cours
  - 15 ERC où « l'agitation/agressivité » **(A/A) est l'objectif principal**
- 2 types de « nouvelles molécules »:
  - Molécules avec une AMM dans d'autres indications (prazosine, citalopram).
  - Nouvelles entités chimiques n'ayant à ce jour aucune indication (mibampator).
- ERC terminés: **résultats décevants SAUF:**

*Soto et al., Int Psychogeriatrics, 2014*

2015 © Congrès National des Unités de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Recherche thérapeutique récente



Colors indicate number of studies with locations in that region  
Least  Most  
Labels give exact study count

## Résultats positifs:

- **PRAZOSINE:** étude pilote
- **CITALOPRAM**
- **AVP-923: Dextromethorphan**

Wang et al., *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009

Boiteirsson et al., *JAMA*, 2014

Cummings et al., *JAMA*, 2015

# Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease

## The CitAD Randomized Clinical Trial

JAMA February 19, 2014 Volume 311, Number 7

- 40% de participants sous citalopram présentait une amélioration modérée ou marquée de la sévérité de l'A/A dès l'inclusion vs 26% de participants sous placebo

**(OR 2.13, 1.23-3.69; P = .007)**

Table 2. Primary and Secondary Outcomes<sup>a</sup>

	Citalopram	Placebo	P Value
No. randomized	94	92	
No. with any week-9 data	86	83	
<b>Primary Agitation Outcomes</b>			
<b>NBRS-A<sup>b</sup></b>			
No. with ≥1 follow-up measurement	90	85	
No. with week-9 data	86	81	
Estimated score at 9 weeks, mean (SE)	4.33 (0.31)	5.26 (0.31)	
Estimated treatment effect, mean (95% CI)	-0.93 (-1.80 to -0.06) <sup>c</sup>		.04
<b>ADCS-CGIC, No. (%)</b>			
No. with week-9 data	86	81	
Marked improvement	12 (14)	2 (3)	
Moderate improvement	22 (26)	19 (23)	
Minimal improvement	25 (29)	20 (25)	
No change	20 (23)	23 (28)	
Minimal worsening	6 (7)	11 (14)	
Moderate worsening	3 (4)	5 (6)	
Marked worsening	1 (1)	1 (1)	
Estimated treatment effect, OR (95% CI) <sup>d</sup>	2.13 (1.23 to 3.69) <sup>e</sup>		.007

Limites: des patients ayant une A/A légère à modérée, besoin de confirmer ces résultats avec la dose 20 mg. Efficacité chez les patients avec « profil affectif »

# AVP-923

## (Dextromethorphan/Quinidine)

Sponsor Dates	Objectif principal	Design	Inclusion	CJP	CJS	Pays et centres	N
<b>Avanir Pharmaceutic</b>  06/2012 À 06/2014	Agitation  Besoin d'un TT  CGS ≥ 4	10 sem  Ph 2	Domicile et EHPAD  MMSE 6-24	NPI-A/A	NPI CGIC Zarit QoL MMSE	USA  25	20

**SPCD: sequential parallèle comparaison design**

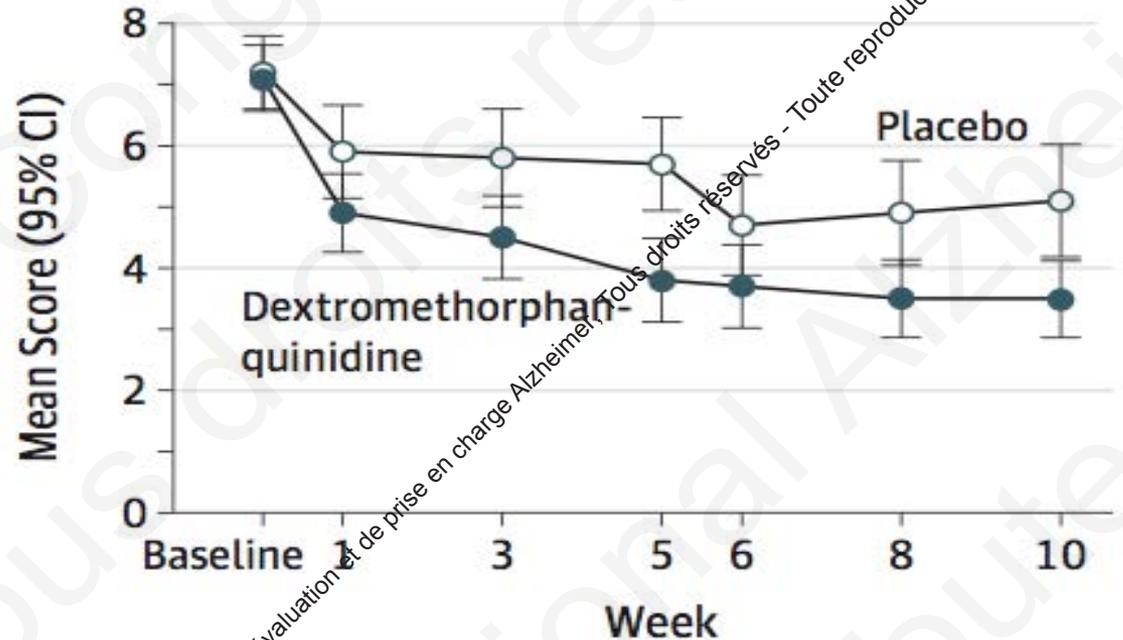
# Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia A Randomized Clinical Trial

JAMA September 22/29, 2015

Jeffrey L. Cummings, MD, ScD; Constantine G. Lyketsos, MD, MHS; Elaine R. Peskind, MD; Anton P. Porsteinsson, MD; Jacobo E. Mintzer, MD, MBA; Douglas W. Scharre, MD; Jose E. De La Gandara, MD; Marc Agronin, MD; Charles S. Davis, PhD; Uyen Nguyen, BS; Paul Shin, MS; Pierre N. Tariot, MD; João Siffert, MD

30/10 mg: 2 fois jour

**C** 10-Week analysis



# AVP 923: Résultats

- **Changement du score NPI agitation/agressivité**

- - 3,3 pt à la semaine 5 ( p = 0,00002)
- - 2 pt à la semaine 10 (p = 0,02)

- **Comparaison avec le groupe Placebo**

- **CGI-C (p 0,001)**
- **NPI total score (p 0,01)**
- **NPI A cluster (p 0,001)**
- **Zarit, NPI-retentissement (p 0,001)**

- **Principaux effets secondaires**

- **Chutes (8,6 vs 3,9)**
- **Diarrhée (5,9 vs 3,1)**

2015 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Essais thérapeutiques récents pour SPCD

Molécule	Sponsor	Objectif principal	Population étudiée	Critère de jugement	Pays Centres	N	Dates début/fin
<b>ELND005</b> (Scyllo-inositol)  anti amyloïde	<b>Transition therapeutics</b>  Ph 2/3	<b>Agitation et agressivité</b>  NPI A/A ≥ 4	<b>Domicile</b> MMSE 10-21	<b>NPI-C</b> score composite des items agitation+ agressivité	<b>USA</b> <b>Europe</b> <b>Canada</b> <b>100</b>	<b>400</b>	<b>Nov. 2012/Jan. 2015</b>
<b>PF-05212377</b>  antagoniste récepteur de sérotonine (5-HT6)	<b>Pfizer</b>  Ph 2	<b>cognition et SPCD</b>  NPI ≥ 10	<b>Domicile</b> MA léger-modérée	<b>ADAS-cog13</b> score total <b>NPI</b> score total	<b>USA</b>  <b>Europe</b>	<b>342</b>	<b>Nov. 2012/Avril 2015</b>
<b>Prazosine</b>  Antagoniste récepteur α1-adrénergique	<b>NIA Seattle Institute</b>  Ph 2	<b>Agitation</b>  « SPCD perturbateur 2f/7j »	<b>Domicile</b>	<b>ADCS-CGIC &amp; NPI</b> score total	<b>USA</b>  <b>1</b>	<b>120</b>	<b>Mars 2010/Jan. 2015</b>
<b>OPC-34712</b> (Brexipiprazole)  agoniste partiel des récepteurs D2	<b>Otsuka Lundbeck</b>  Ph 3	<b>Agitation</b>  NPI A/A ≥ 4	<b>EHPAD domicile</b> MMSE 5-22	<b>CMAI</b> score total	<b>USA</b> <b>Europe</b> <b>Canada</b>	<b>560</b>	<b>Juillet 2013/ Juin 2017</b>
		<b>Agitation</b>  NPI A/A ≥ 4	<b>EHPAD domicile</b> MMSE 5-22	<b>CMAI</b> score total	<b>USA</b> <b>Europe</b> <b>Canada</b>	<b>230</b>	<b>Sept. 2013/ Mai/2016</b>
<b>Delta-9-tetra hydrocannabinol</b>  agoniste CB-1	Ph 2	<b>SPCD</b> NPI ≥ 10 NPI A/A ou CMAI ≥ 1	<b>Domicile</b> CDR 1-3	<b>NPI</b> score total	<b>Pays bas</b> <b>2</b>	<b>50</b>	<b>Feb 2012/ Jun 2015</b>



# Grande déception.....

## Transition Therapeutics Announces Results of Clinical Study of ELND005 in Agitation and Aggression in Patients with Alzheimer's Disease

TORONTO, ON, June 24, 2015 – Transition Therapeutics Inc. (“Transition” or the “Company”) (NASDAQ: TTHI, TSX: TTH) announced that a Phase 2/3 clinical study of neuropsychiatric drug candidate ELND005 did not meet its primary efficacy endpoint. In the study, both the treatment and placebo groups showed a significant, but similar, reduction in agitation and aggression relative to baseline. There was a greater than expected reduction in agitation and aggression observed in the placebo group as measured in weeks 4, 8 and 12 in the study. The safety and tolerability profile of ELND005 was consistent with previous studies in AD at the 250mg bid dose.

- Scyllo-inositol (anti amyloïde), Ph 2/3, 12 semaines de TT
- 350 patients avec MA
- CJ principal: NPI-Clinicien (NPI-C) domaines A/A
- 100 centres de USA, Europe et l'Asie
- **Grand effet placebo**

# Mais encore de l'espoir....



## **Transition Therapeutics Announces Results of Data Analysis from ELND005 Phase 2/3 Clinical Study in Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease Patients**

- **Primary efficacy endpoint not achieved in overall study**
- **ELND005 significantly ( $p$  value  $< .05$ ) improved agitation and aggression in a sub-population of Alzheimer's disease patients with severe agitation and aggression**
- **In this population, ELND005 demonstrated numerical improvement in 20 of 21 behavioral symptoms measured as part of primary efficacy endpoint**
- **ELND005 demonstrated acceptable safety and tolerability profile**
- **Company intends to meet with regulators to seek guidance on ELND005 Phase 3 program for AD patients with severe agitation and aggression**

**TORONTO, ON, October 15, 2015 – Transition Therapeutics Inc. (“Transition” or the “Company”)**

# Pourquoi des résultats si décevants?

- Absence d'efficacité de la molécule testée sur le symptôme étudié: mauvaise cible
- Hétérogénéité dans la méthodologie
  - ✓ Critères de jugement
  - ✓ Absence de définition d'agitation
- Effet placebo très élevé
- Recherche complexe :
  - Origine multifactorielle des SPCD.
  - Régression spontanée des troubles.

## ....Prise de conscience récente

- Par les académiques et les industriels
- Des moyens proposés pour améliorer les essais et développer la recherche thérapeutique....

# Les nouveaux critères IPA pour l'agitation dans la démence

International Psychogeriatrics: page 1 of 11 © International Psychogeriatric Association 2014. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
doi:10.1017/S1041610214001963

## Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition

Jeffrey Cummings,<sup>1</sup> Jacobo Mintzer,<sup>2</sup> Henry Brodaty,<sup>3</sup> Mary Sano,<sup>4</sup> Sube Banerjee,<sup>5</sup> D.P. Devanand,<sup>6</sup> Serge Gauthier,<sup>7</sup> Robert Howard,<sup>8</sup> Krista Lanctôt,<sup>9</sup> Constantine G. Lyketsos,<sup>10</sup> Elaine Peskind,<sup>11</sup> Anton P. Porsteinsson,<sup>12</sup> Edgardo Reich,<sup>13</sup> Cristina Sampaio,<sup>14</sup> David Steffens,<sup>15</sup> Marc Wortmann<sup>16</sup> and Kate Zhong<sup>17</sup>

### - Contexte:

- Absence de critères diagnostics pour l'agitation: une de barrières pour le développement thérapeutique de l'A/A
- Jusqu'à présente ni la FDA ni la AEM acceptaient l'A/A comme entité clinique

*« La FDA met en garde contre la "pseudo spécificité" des syndromes qui sont associé à une seule maladie »*

# Progress in Treatment Development for Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: Focus on Agitation and Aggression. A Report from the EU/US/CTAD Task Force

M. Soto<sup>1</sup>, S. Abushakra<sup>2</sup>, J. Cummings<sup>3</sup>, J. Siffert<sup>4</sup>, P. Robert<sup>5</sup>, B. Vellas<sup>1</sup>, C.G. Lyketsos<sup>6</sup> and Task Force Members\*

\*Task Force Members: Susan Abushakra (San Matteo), Sandrine Andrieu (Toulouse), Joanne Bell (Cambridge), Gene Bowman (Lausanne), Sasha Bozeat (Utrecht), Robert Brashear (San Francisco), Marc Cantillon, Maria Carrillo (Chicago), Jesse Cedarbaum (Cambridge), Er Chen (San Francisco), Isabelle Clavier (Chilly Mazarin), Caroline Cohen (Chilly Mazarin), Eskild Colding-Jorgensen (Valby), Csilla Csoboth (San Francisco), Jeffrey Cummings (Las Vegas), Rachele Doody (Houston), Bruno Dubois (Paris), Jane Durga (Vevey), Michael Egan (North Wales), Laura Eggermont (Utrecht), Laura Gault (Chicago), Serge Gauthier (Verdun), Bram Goorden (Vevey), Mark Gordon (Ingelheim), Michael Grundman (San Diego), Harald Hampel (Paris), Paul Hartung (Acton), Roza Hayduk (San Diego), Suzanne Hendrix (USA), Robert Hoerr (Karlsruhe), Michael Keeley (San Francisco), Ara Khachaturian (Potomac), Zaven S. Khachaturian (Potomac), Robert Lasser (Basel), John Lawson (Malvern), Valérie Legrain (Nanterre), Constantine Lyketsos (Baltimore), Richard Meibach (East Hanover), Annette Merdes (Munich), Mark Mintzer (Philadelphia), Hans Moebius (Brunnen), Cristina Murat (Marly le Roi), Philip Nichols (Lausanne), Pierre Jean Ousset (Toulouse), Jana Podhorna (Ingelheim), Maria Pueyo (Suresnes), Christopher Randolph (Hamilton), David Raunig (New Hope), Vanessa S. Reddy (Basel), Philippe Robert (Nice), Gary Romano (Titusville), Allen Roses (Chapel Hill), Juha Rouru (Turku), Ivana Rubino (Basel), Michael Ryan (East Hanover), Stephen Salloway (Providence), Philip Scheltens (Amsterdam), Rachel J. Schindler (New York), Achim Schmeberger (Vienna), Lon Schneider (Los Angeles), Jeffrey Sevigny (Cambridge), Klaudius Siegfried (Langen), Eric Siemers (Indianapolis), João Siffert (Aliso Viejo), Chang-Heok Soh (Basel), Maria E. Soto (Toulouse), Johannes Streffer (Beerse), Joyce Suhy (Newark), Jacques Touchon (Montpellier), Gabriel Vargas (Thousand Oaks), Estelle Vester-Blokland (Basel), Michael Weiner (San Francisco), Glen Wunderlich (Ingelheim)

Task Force réunie à Philadelphia en Novembre, 2014

# Essais thérapeutiques en cours pour l'agitation

Molécule	Sponsor	Objectif principal	Population étudiée	Critère de jugement	Pays Centres	N	Dates début/fin
<b>Lithium</b>	NY State Psychiatric Institute NIA Ph 2	<b>Agitation avec ou sans psychose</b>  NPI A/A ≥ 4	MA NIA Criteria Domicile MMSE 5-26	NPI-A/A	USA  1	80	Jun. 2014/ Avr. 2019
<b>ORM-12741</b>  Antagoniste récepteur α-2c adrénergique	Orion Janssen  Ph 2	<b>Agitation</b>	MA Domicile MA léger-moderée	NPI-C A/A	Finlande	300	Jun. 2015/ év. 2017
<b>Prazosine</b>  Antagoniste récepteur α1-adrénergique	NIA Seattle Institute  Ph 2	<b>Agitation</b>  « SPCD perturbateur 2f/7j »	MA Domicile	ADCS-CGIC & NPI score total	USA  1	120	Mars 2010/ Jan. 2015
<b>OPC-34712 (Brexpiprazole)</b>  agoniste partiel des récepteurs D2	Otsuka Lundbeck	<b>Agitation</b>  NPI A/A ≥ 4	MA EHPAD & domicile MMSE 5-22	CMAI score total	USA Europe Canada	560	Juillet 2013/ Juin 2017
	Ph 3	<b>Agitation</b>  NPI A/A ≥ 4	EHPAD & domicile MMSE 5-22	CMAI score total	USA Europe Canada	230	Sept. 2013/ Mai/2016
<b>Delta-9-tetra hydrocannabinol</b>  agoniste CB-1 et CB-2	Sunnybrook Health Centre  Ph 2	<b>Agitation</b>  NPI-A/A ≥ 3	MA, mixed EHPAD & domicile MMSE ≤ 20	CMAI score total	Canada  2	40	Jan 2015/ Dec 2017

# Essais thérapeutiques en cours pour SPCD

Molécule	Sponsor	Objectif principal	Population étudiée	Critère de jugement	Pays Centres	N	Dates début/fin
<b>Methyl-phenidate</b> Inhibiteur recapture DA ADMET2	Johns Hopkins School of Public health NIA Ph 3	<b>Apathie</b> NPI apathie $\geq 4$	MA Domicile MMSE 10-28	NPI-Apathie & mADCS-CGIC	USA 10	200	Fev. 2015/ Août 2020
<b>Pimavansérine</b> agoniste récepteur de sérotonine (5-HT2)	Acadia Ph 2	<b>Psychose</b> Présence d'H ou D	MA EHPAD MA léger-moderée	NPI-ES: H et D score items H/D	UK 1	212	Jun. 2014/ Avril 2019
<b>Venlafaxine</b> Inhibiteur recapture 5HT et NA DIADs-3	Johns Hopkins School of Public health Ph 3	<b>Dépression</b> NIMH Consensus Criteria	MA DSM IV MMSE 10-26 CDR < 3	mADCS-CGIC & CSDD	USA 2	50	Juin 2012/ Janv 2016

# Traitement non pharmacologique: évidence scientifique

- ✓ Méta-analyse de 23 ERCs: outcomes étaient la fréquence/sévérité de SPCD et le bien-être de l'aidant  
Un effet de traitement significatif (**effect size global=0.34**)

*Brody et al, Am J Psychiatry 2012*

- Interventions pour former l'aidant informel à:

- Développer des compétences pour résoudre des problèmes afin de gérer les SPCD
- Augmenter l'activité du patient
- Améliorer la communication
- Réduire la complexité environnemental
- Simplifier les taches quotidiennes des patients

# Traitement non pharmacologique: évidence scientifique

- Interventions ciblant l'aidant professionnel
  - La formation du personnel soignant à la PEC des SPCD dans les EHPAD a démontré une diminution de l'utilisation des psychotropes

*Richter T., et al., Cochrane Database Syst Rev Dec 12; 2012.*

Progrès: la formation des ASG

# Filière de soins Alzheimer: structures

Evolution de la prise en charge de la MA au cours des 15 dernières années

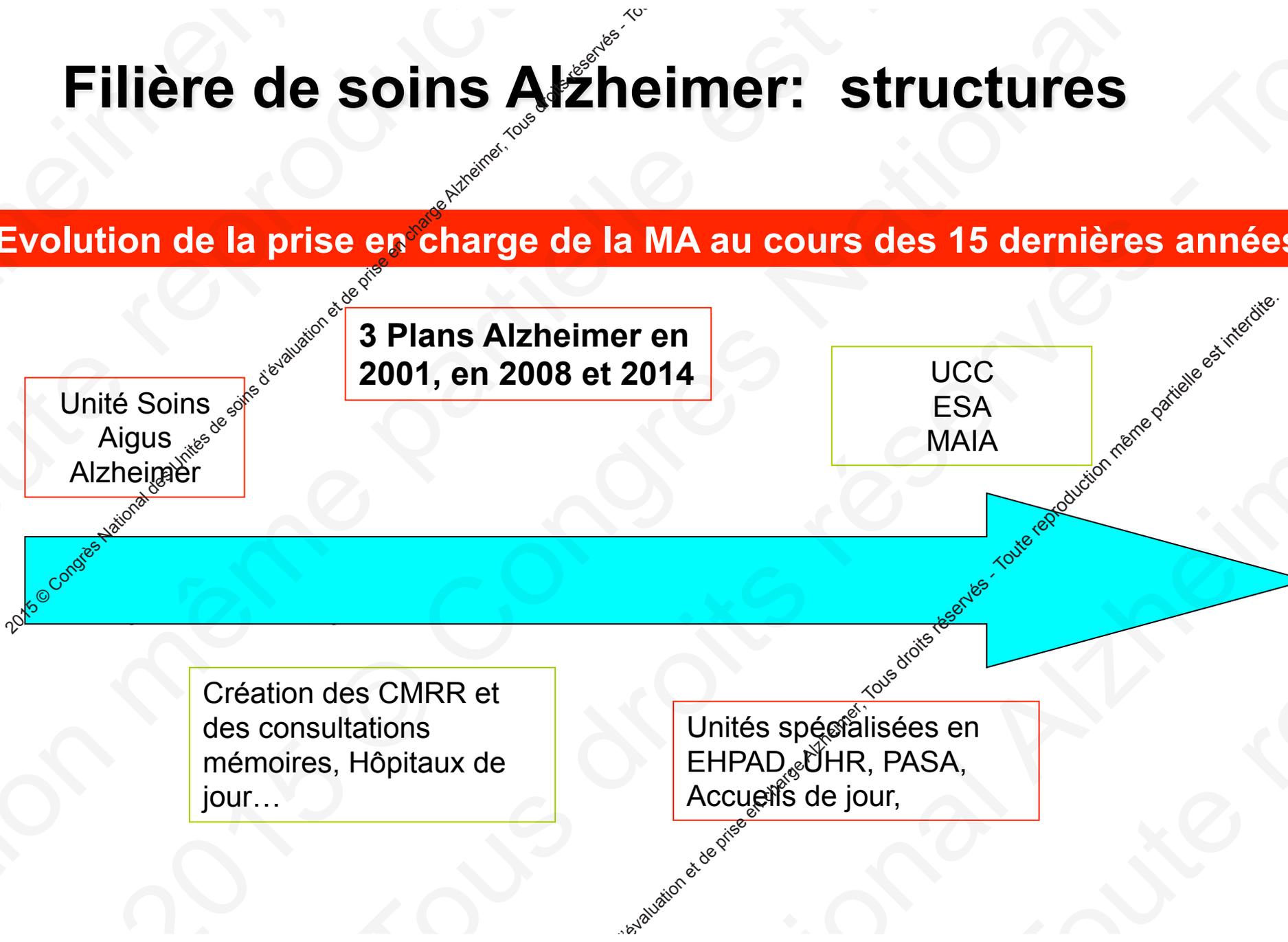
Unité Soins  
Aigus  
Alzheimer

3 Plans Alzheimer en  
2001, en 2008 et 2014

UCC  
ESA  
MAIA

Création des CMRR et  
des consultations  
mémoires, Hôpitaux de  
jour...

Unités spécialisées en  
EHPAD, UHR, PASA,  
Accueils de jour,



# « Structures thérapeutiques »

- « Virage vers l'ambulatoire »: spécialisation des structures existantes:
  - ✓ Accueil de jour (type PASA mais en ville)
  - ✓ HDJ thérapeutique

Double prise en charge ciblant à la fois:

- ✓ l'aidant informel: **FORMATION et éducation thérapeutique**
- ✓ le patient avec une PEC « à mesure »

# « Structures de prévention »

- CM
- ESA
- Plateformes de répit
- Associations de famille...



**FORMATION DES AIDANTS**

2015 © Congrès National des Centres de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2015 © Congrès National des Centres de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Plusieurs recommandations (HAS 2009, DICE...)

- Tous les consensus d'experts recommandent l'approche non-pharmacologique comme la première ligne thérapeutique
- La complexité de l'étiologie multifactorielle des SPCD: il n'y a pas **une solution « de la même taille qui convient à tous »**
- Approche reposé sur la connaissance du patient et des facteurs étiologiques : **projet de soin axé sur la personne**
- ✓ Quel que se soit le milieu de vie

*Kales et al., 2015; Kales et al., 2014; HAS., 2008.*

# La problématique actuelle et les défis

- « **On sait ce qu'il faut faire** » **MAIS** ceci ne peut pas être traduit sur la réalité du terrain de la prise en charge:
- le système actuel ne facilite pas l'implémentation des stratégies dans l'évaluation et le traitement des SPCD:
  - C'est très chronophage,
  - Manque de financement et du personnel
  - Manque de formation suffisante
  - Par conséquence, malgré les efforts pour réduire la prescription des psychotropes ceux-ci sont les traitements de première ligne souvent utilisé.

# Conclusions-Idées clés

- Traitements:
  - Développement récente de la recherche thérapeutique
  - Intérêt croissante par l'industrie et les académiques
  - Consensus international sur la méthodologie des essais
  - Molécules « prometteuses »: **dextromethorphan (Ph3)**, prazosin, cannabis, brexpiprazole, scyllo-inositol, pimavanserine...
- Besoin urgent de développer la recherche de biomarqueurs et de la recherche thérapeutique dans le domaine des SPCD

# Conclusions

- Structures de prise en charge:
  - « Virage vers l'ambulatoire »: spécialisation des structures existantes (Accueil de jour, HDJ thérapeutique...)
  - Double prise en charge ciblant à la fois:
    - l'aidant informel: **FORMATION et éducation thérapeutique**
    - le patient avec une PEC « à mesure »
- Formation personnel soignant
  - Libéraux
  - En dehors des unités « spécifiques Alzheimer »
    - services des urgence, MCO...