



Actualités thérapeutiques

Pr Thibaud Lebouvier
Neurologue, coordonnateur
du Centre de Référence Démences Rares ou Précoces de Lille





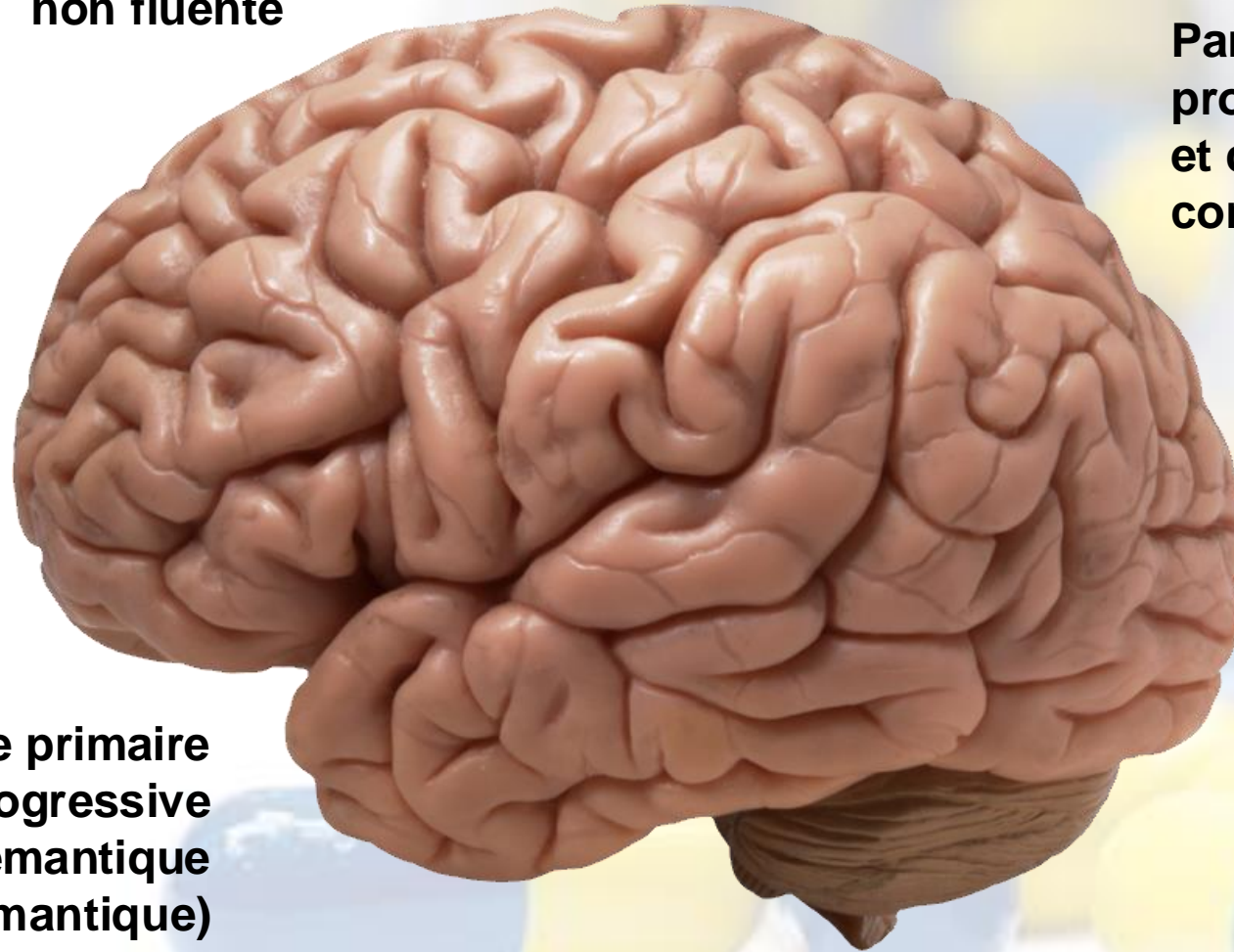
**Aphasie primaire
progressive
agrammatique
non fluente**

**Dégénérescence
frontotemporale
associée à la SLA**

**Paralyse supranucléaire
progressive (PSP)
et dégénérescence
cortico-basale (DCB)**

**Dégénérescence
frontotemporale
(variant
comportemental)**

**Aphasie primaire
progressive
asémantique
(démence sémantique)**



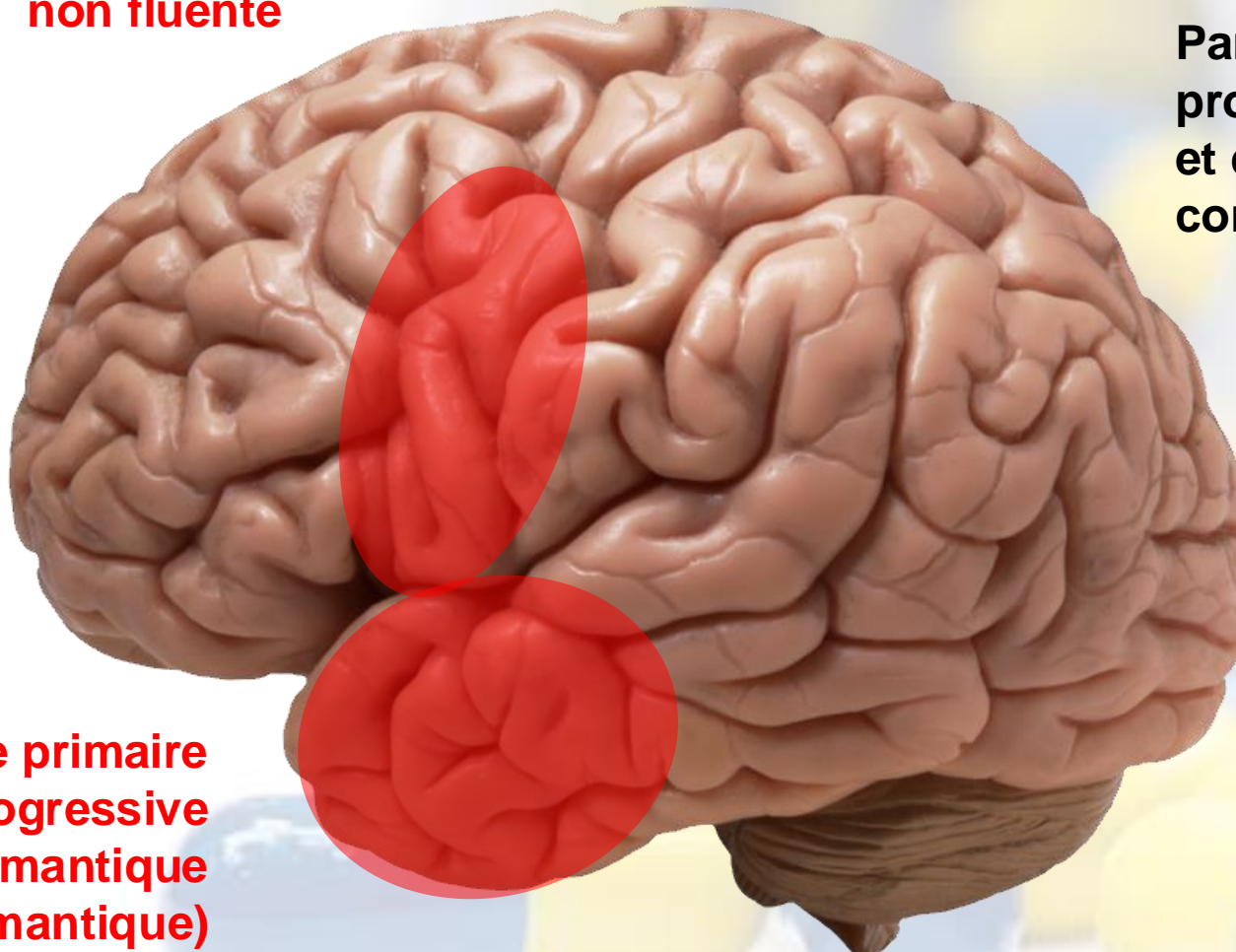
**Aphasie primaire
progressive
agrammatique
non fluente**

**Dégénérescence
frontotemporale
associée à la SLA**

**Paralyse supranucléaire
progressive (PSP)
et dégénérescence
cortico-basale (DCB)**

**Dégénérescence
frontotemporale
(variant
comportemental)**

**Aphasie primaire
progressive
asémantique
(démence sémantique)**

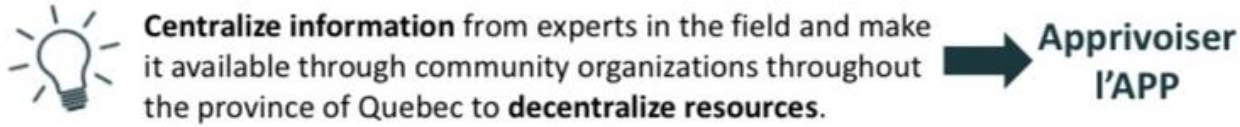


Psychoeducational program in Primary Progressive Aphasia (PPA): An innovative collaboration between the community and academic environments



Lavoie, M^{1,2}, Duchesne, J.³, Laforce Jr, R.^{1,2}, & Monetta, L.^{4,5}

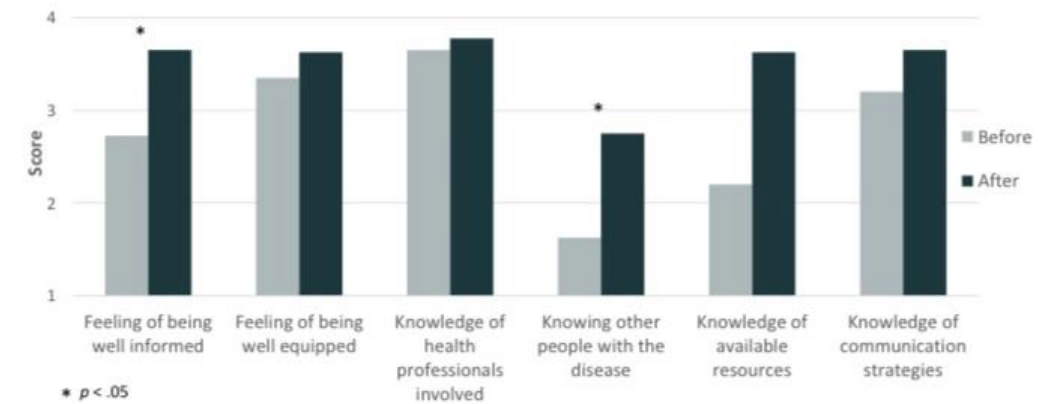
¹ Clinique Interdisciplinaire de Mémoire, Département des Sciences Neurologiques du CHU de Québec, Québec (QC), Canada
² Chaire de recherche sur les aphasies primaires progressives - Fondation de la famille Lemaire, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec (QC), Canada
³ ARTÈRE, Québec (QC), Canada
⁴ Département de réadaptation, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec (QC), Canada
⁵ Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale - CIRRIIS, Québec (QC), Canada



- 1 Basic knowledge on PPA: Diagnosis, management and evolution
- 2 Optimizing communication in PPA: Strategies and tools
- 3 Living with PPA: Impacts on nutrition, mobility and cognition
- 4 Living with PPA: Impacts on independence and social participation
- 5 Challenges faced when a relative has PPA (for caregivers only)



Figure 1. Knowledge of PPA before and after the program



- Premier essai contrôlé de phase 2, randomisé, de télémédecine orthophonique dans l'APP
- **Bras expérimental:** utilisation de l'application web personnalisée Communication Bridge™, une intervention dyadique basée sur des modèles de participation à la communication
- **Bras témoin:** utilisation d'une application web personnalisée non dyadique basée sur des modèles de déficience



Experimental Arm Framework:
Dyadic, multi-component, framed in participation-based models of care, personalized asynchronous web-application support.



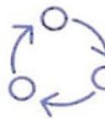
Equivalent Dosing by Arm: Activities categorized and measured min-by-min in sessions



Blinding:
Participants & Outcome Assessors



Active Control Arm Framework:
Restorative-based, aligned with a psycholinguistic framework, fixed asynchronous web application support



Fidelity: Assessed from 3 perspectives, Documentation, Procedural, Theoretical



Clinically meaningful participant-reported and clinician-assessed outcomes:
Participation-based design allows for inclusion of all PPA subtypes

Communication Bridge 2: Results from a global randomized controlled trial (RCT) for primary progressive aphasia
Emily Rogalsky, USA

Roberts, A. C. et al. *Communication Bridge™-2 (CB2): an NIH Stage 2 randomized control trial of a speech-language intervention for communication impairments in individuals with mild to moderate primary progressive aphasia. Trials 23, 487 (2022)*

- Premier essai contrôlé de phase 2, randomisé, de télémédecine orthophonique dans l'APP
- **Bras expérimental**: utilisation de l'application web personnalisée Communication Bridge™, une intervention dyadique basée sur des modèles de participation à la communication
- **Bras témoin**: utilisation d'une application web personnalisée non dyadique basée sur des modèles de déficience

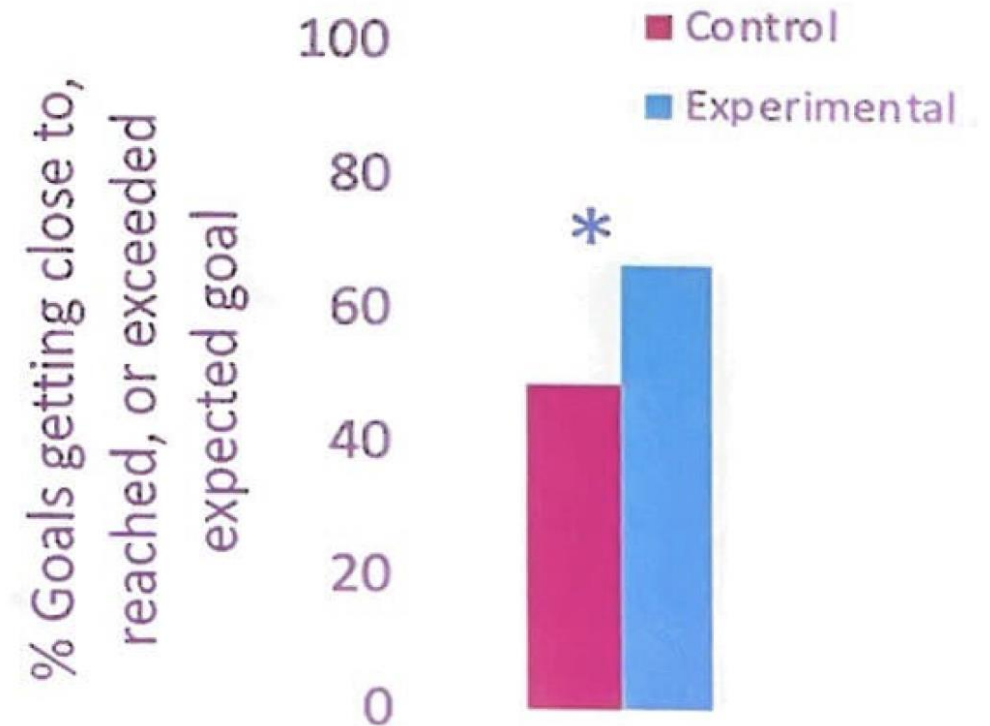
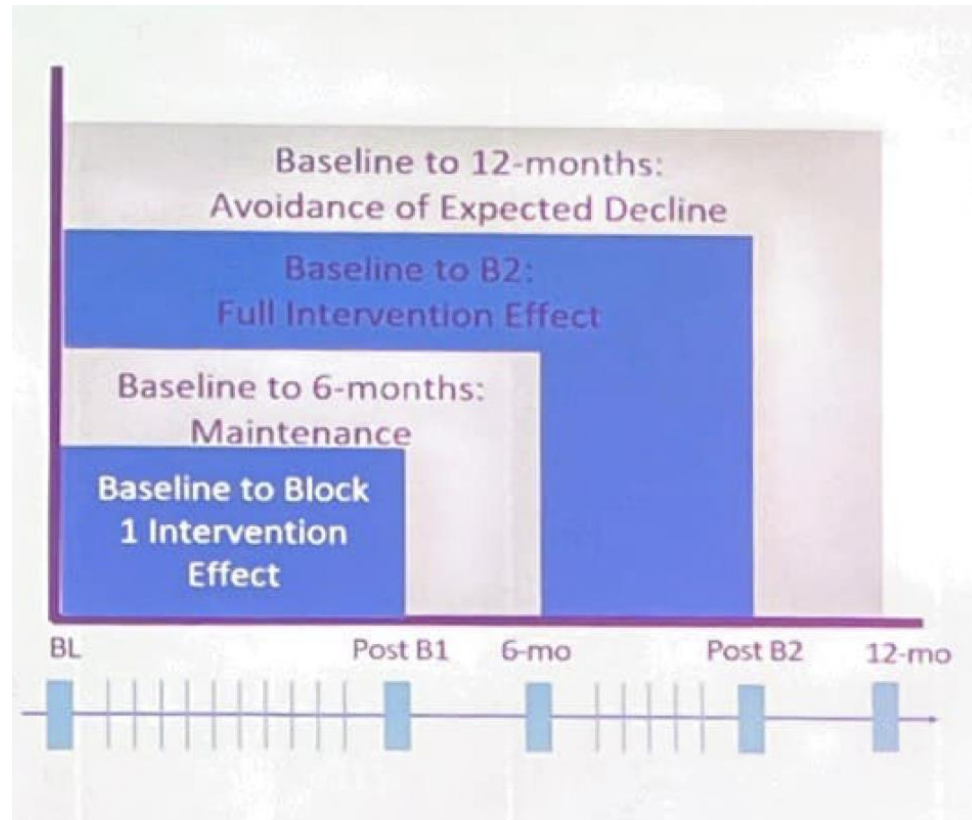
Intervention component	Control arm	Experimental arm
Script training	Required	Optional
Word retrieval cuing hierarchy	Required	Optional
PPA "basics" educational video	Required	Required
Personalized communication strategy education and training	Not allowed	Required
Communication Bridge™ web application home practice activities	Required. Self-paced.	Required. Self-paced.
Personalized training stimuli for both synchronous and home practice activities.	Not allowed	Required
Therapeutic activities tailored to participant GAS goals	Not allowed	Required
Collaborative problem solving/counseling around barriers to communication participation	Not allowed	Required

Optional components are incorporated based on participant preference and whether the prescribed intervention approach is aligned with the participants' GAS goals

Communication Bridge 2: Results from a global randomized controlled trial (RCT) for primary progressive aphasia
Emily Rogalsky, USA

Roberts, A. C. et al. *Communication Bridge™-2 (CB2): an NIH Stage 2 randomized control trial of a speech-language intervention for communication impairments in individuals with mild to moderate primary progressive aphasia. Trials 23, 487 (2022)*

- 95 patients souffrant d'APP, 4 pays
- Séances exclusivement par video chat: excellente adhérence (6% dropout)



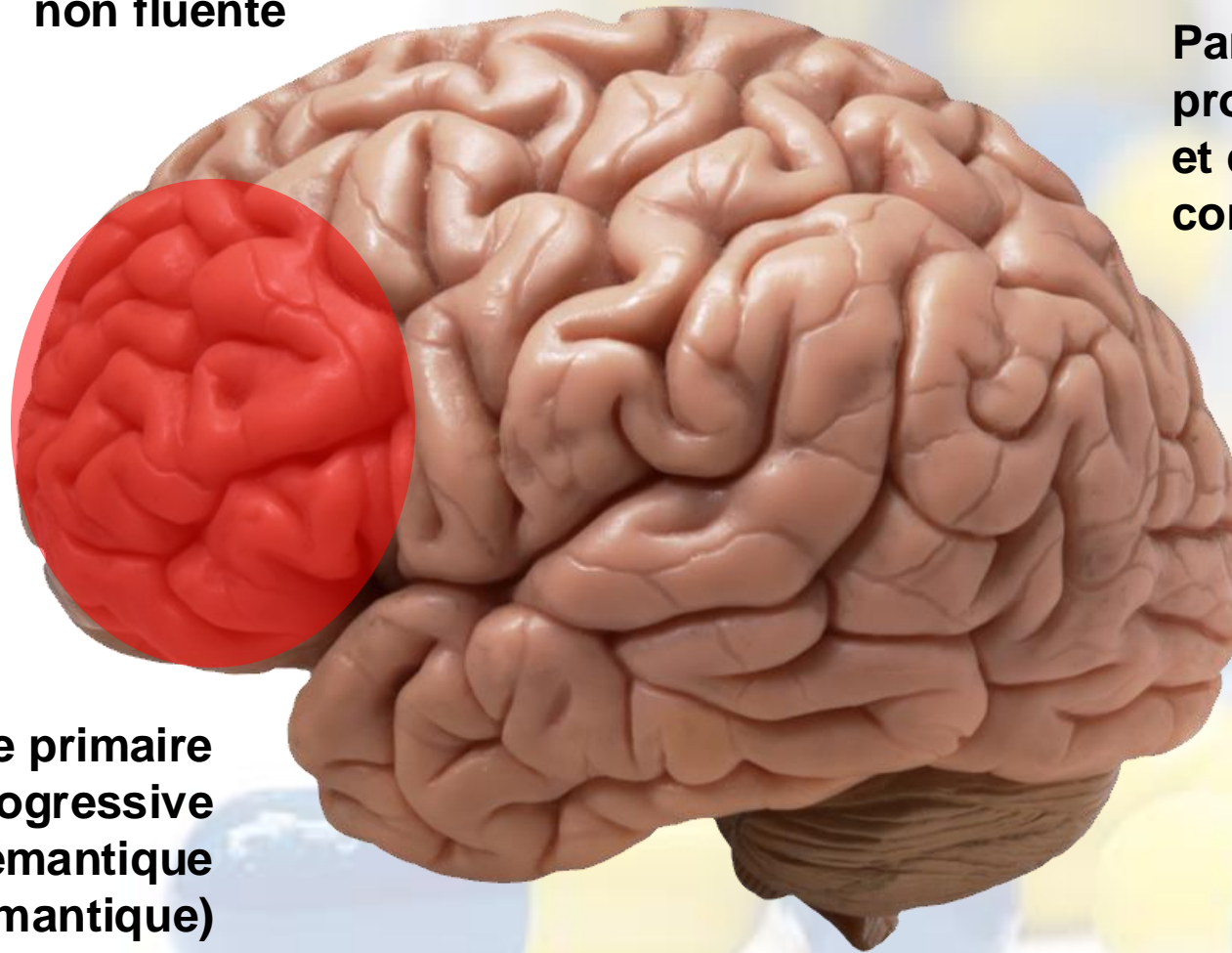
**Aphasie primaire
progressive
agrammatique
non fluente**

**Dégénérescence
frontotemporale
associée à la SLA**

**Paralyse supranucléaire
progressive (PSP)
et dégénérescence
cortico-basale (DCB)**

**Dégénérescence
frontotemporale
(variant
comportemental)**

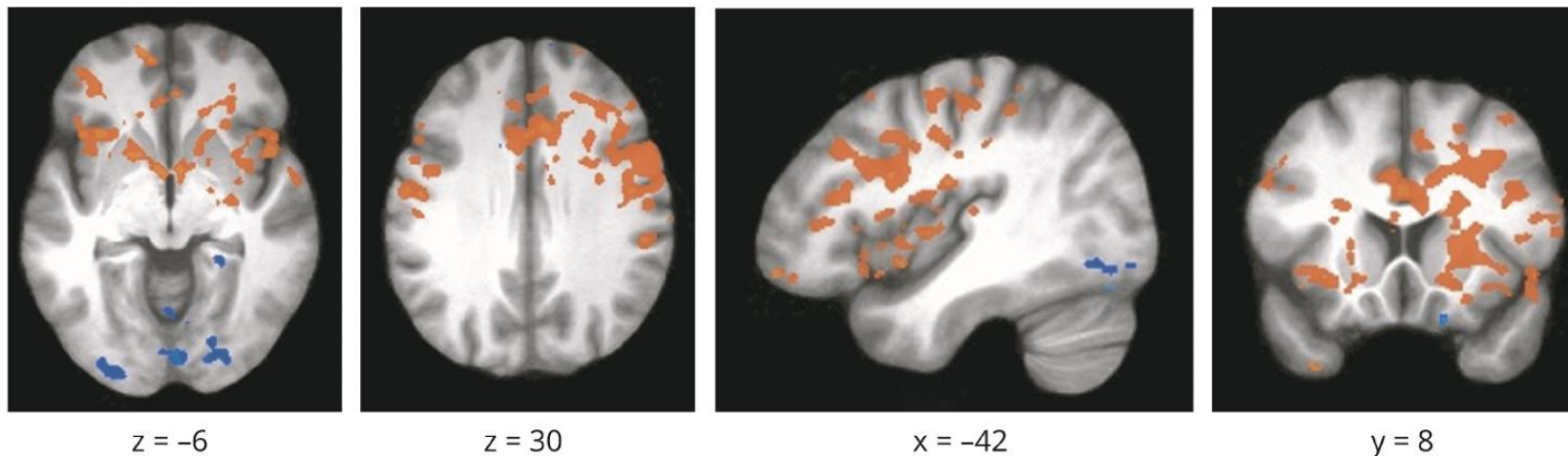
**Aphasie primaire
progressive
asémantique
(démence sémantique)**



- Hormone et neuropeptide impliqué dans le comportement social et l'empathie
- Récepteurs exprimés dans l'amygdale, le cortex préfrontal médial, l'insula et le nucleus accumbens
- Bien tolérée par voie intranasale dans la DFT ([NCT01386333](#) *Finger, Neurology 2013*)

NCT01937013

- 28 DFTc et 23 témoins
- Oxytocine intranasale 72 UI
- Tâche IRMf de visionnage ou de mimétisme d'émotion faciales
- Augmentation de l'activité BOLD dans les régions limbiques associées à la réponse émotionnelle



Orange: Oxytocin imitate > placebo imitate
Blue: Placebo imitate > oxytocin imitate

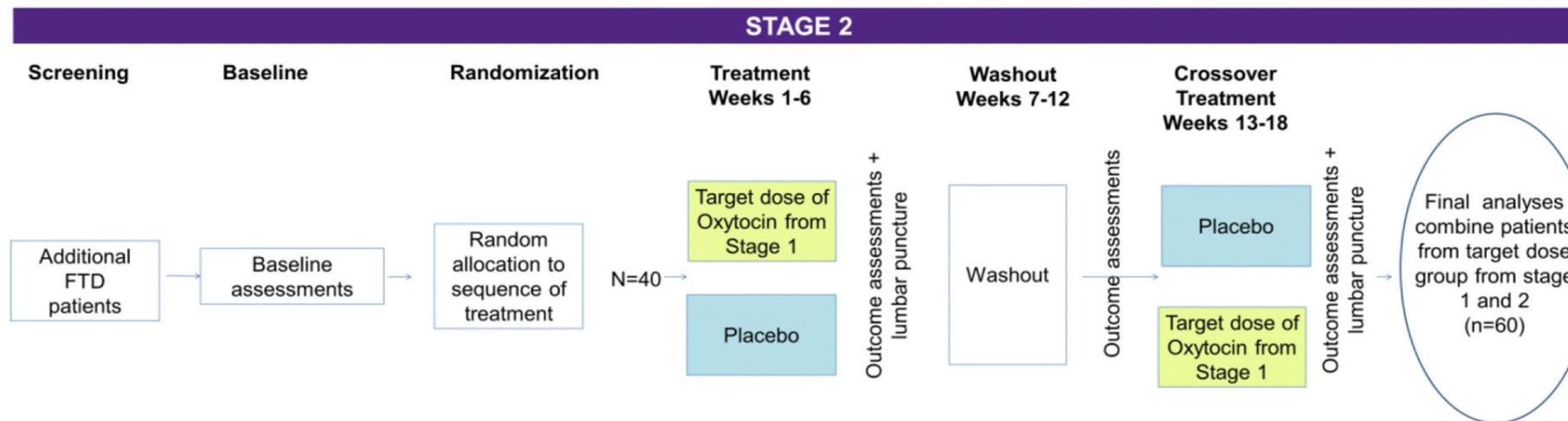
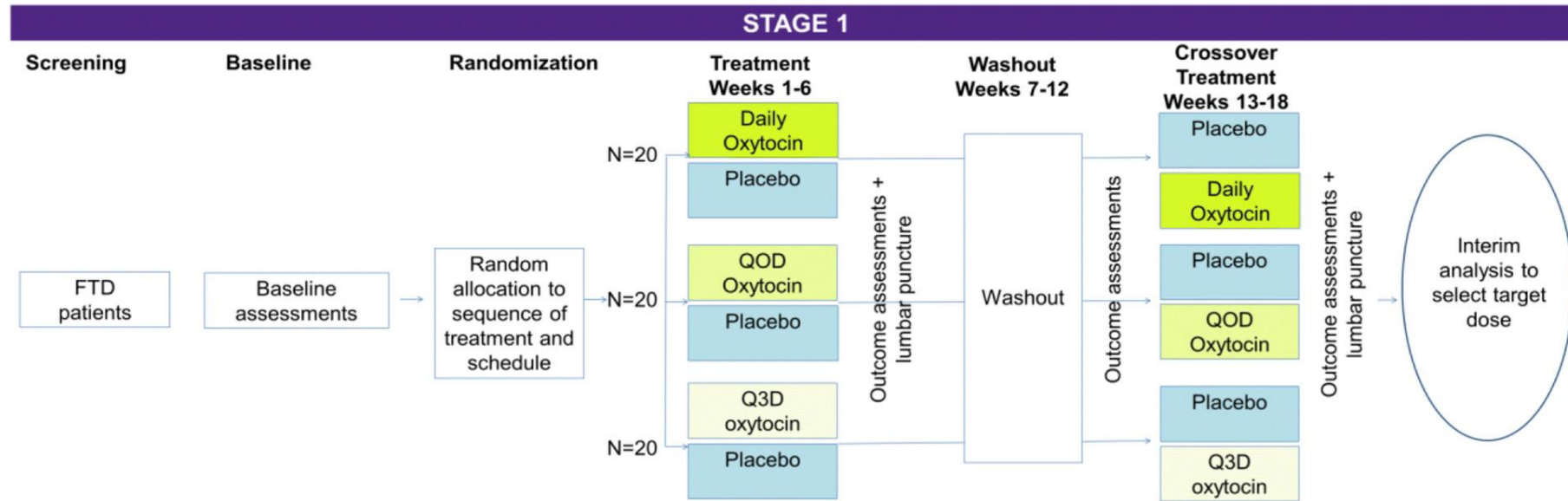
Oliver, L. D. et al. Neurology 95, e2635–e2647 (2020).

- Hormone et neuropeptide impliqué dans le comportement social et l'empathie
- Récepteurs exprimés dans l'amygdale, le cortex préfrontal médial, l'insula et le nucleus accumbens
- Bien tolérée par voie intranasale dans la DFT ([NCT01386333](#) *Finger, Neurology 2013*)

[NCT01937013](#)

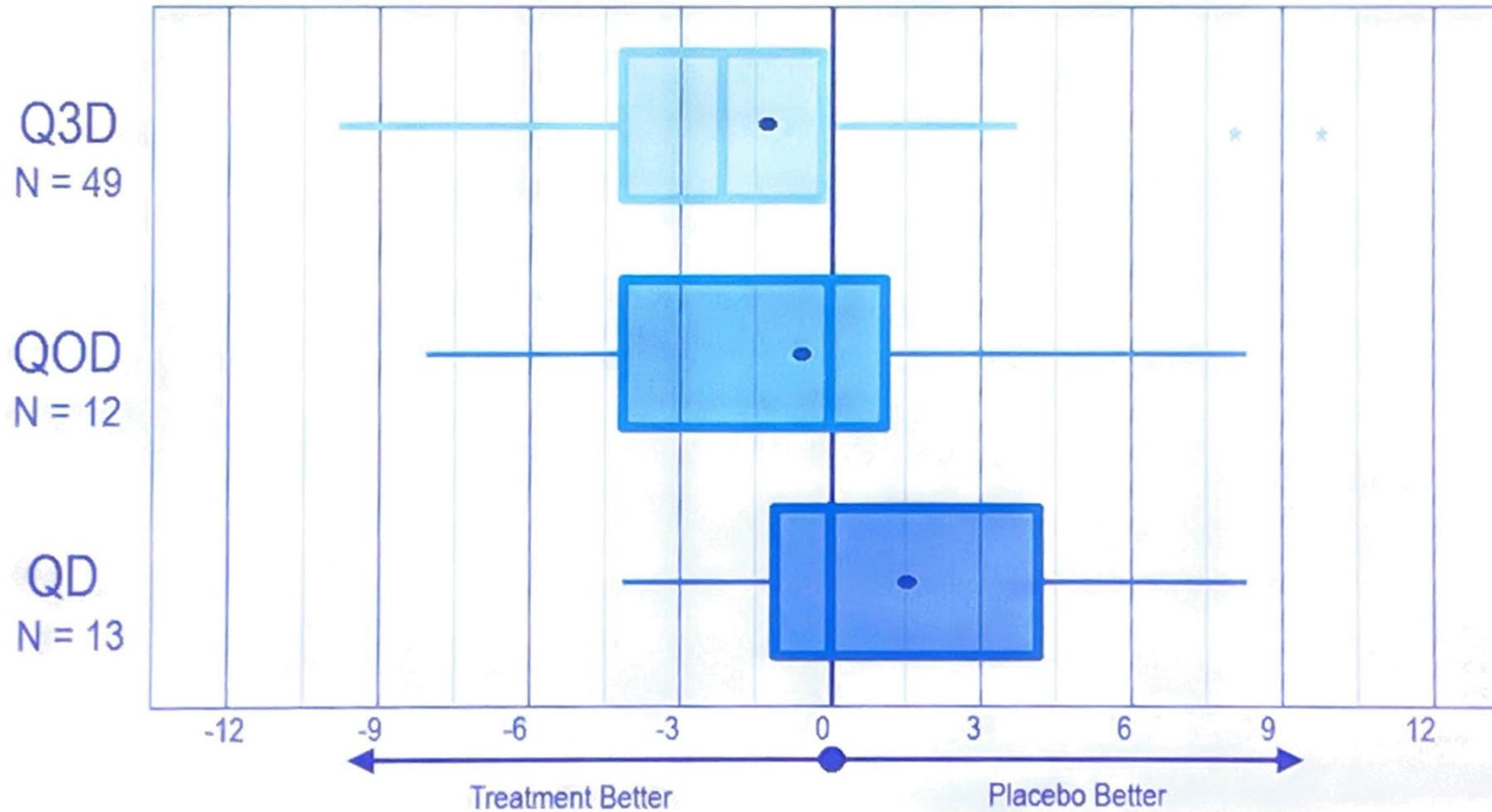
- 28 DFTc et 23 témoins
 - Oxytocine intranasale 72 UI
 - Tâche IRMf de visionnage ou de mimétisme d'émotion faciales
 - Augmentation de l'activité BOLD dans les régions limbiques associées à la réponse émotionnelle
-
- Phase 2 en cours sur 112 patients DLFT ([NCT03260920](#)) avec un critère de jugement clinique (NPI)

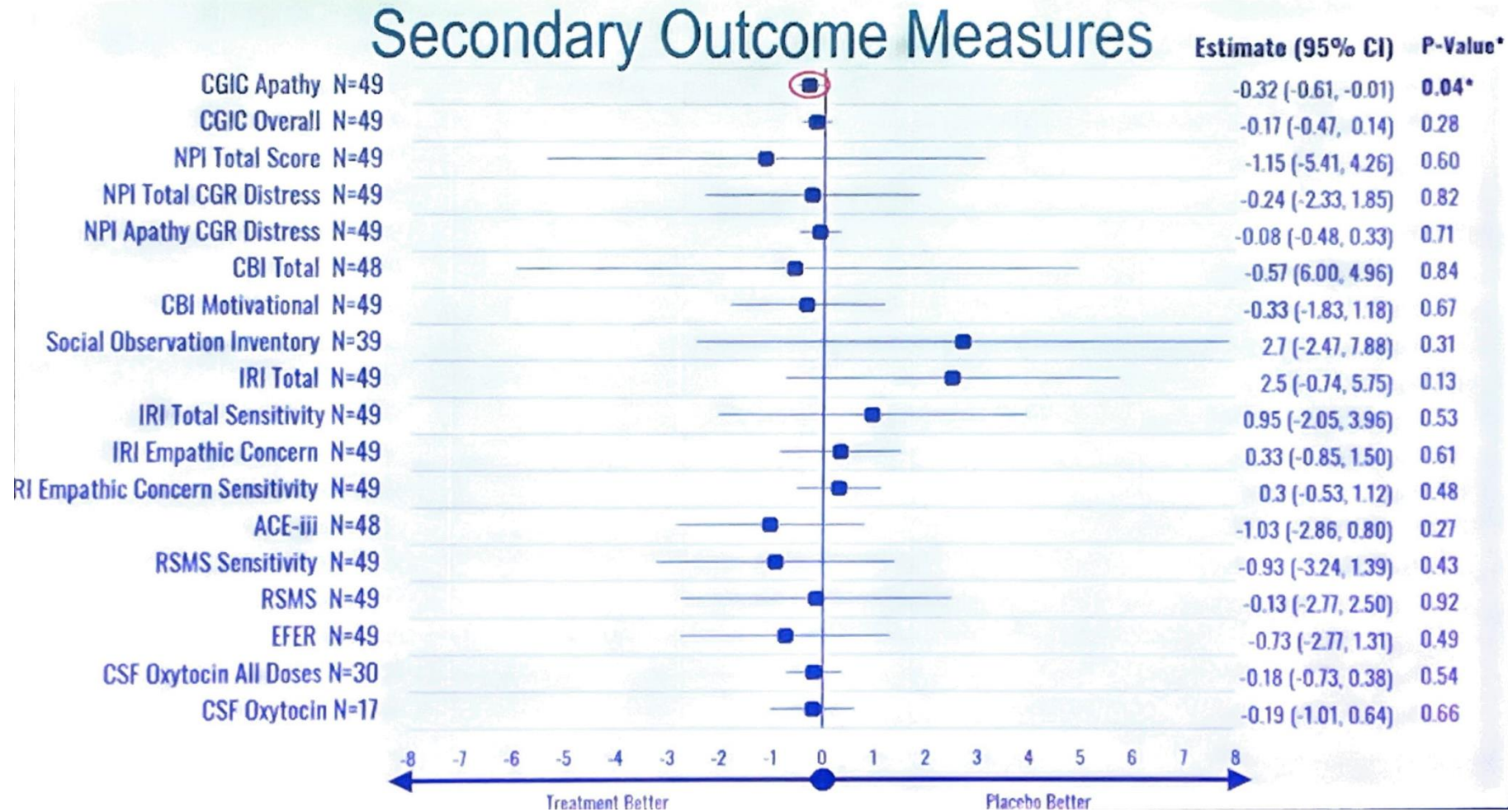
FOXY: oxytocine intranasale



Finger, E. et al. Adaptive crossover designs for assessment of symptomatic treatments targeting behaviour in neurodegenerative disease: a phase 2 clinical trial of intranasal oxytocin for frontotemporal dementia (FOXY). *Alzheimer's Res. Ther.* **10**, 102 (2018)

Difference in change from baseline NPI-Apathy between Oxytocin and Placebo





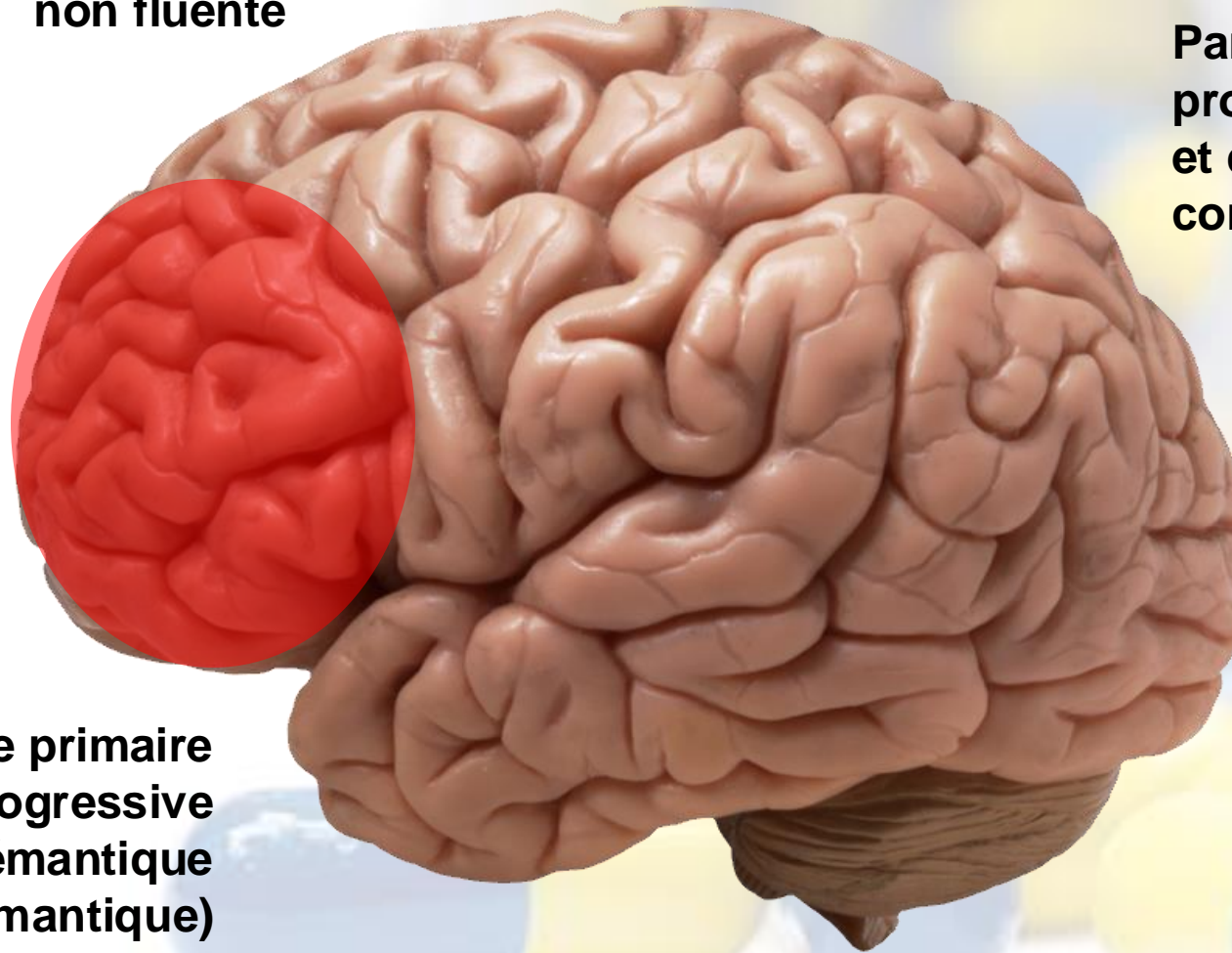
**Aphasie primaire
progressive
agrammatique
non fluente**

**Dégénérescence
frontotemporale
associée à la SLA**

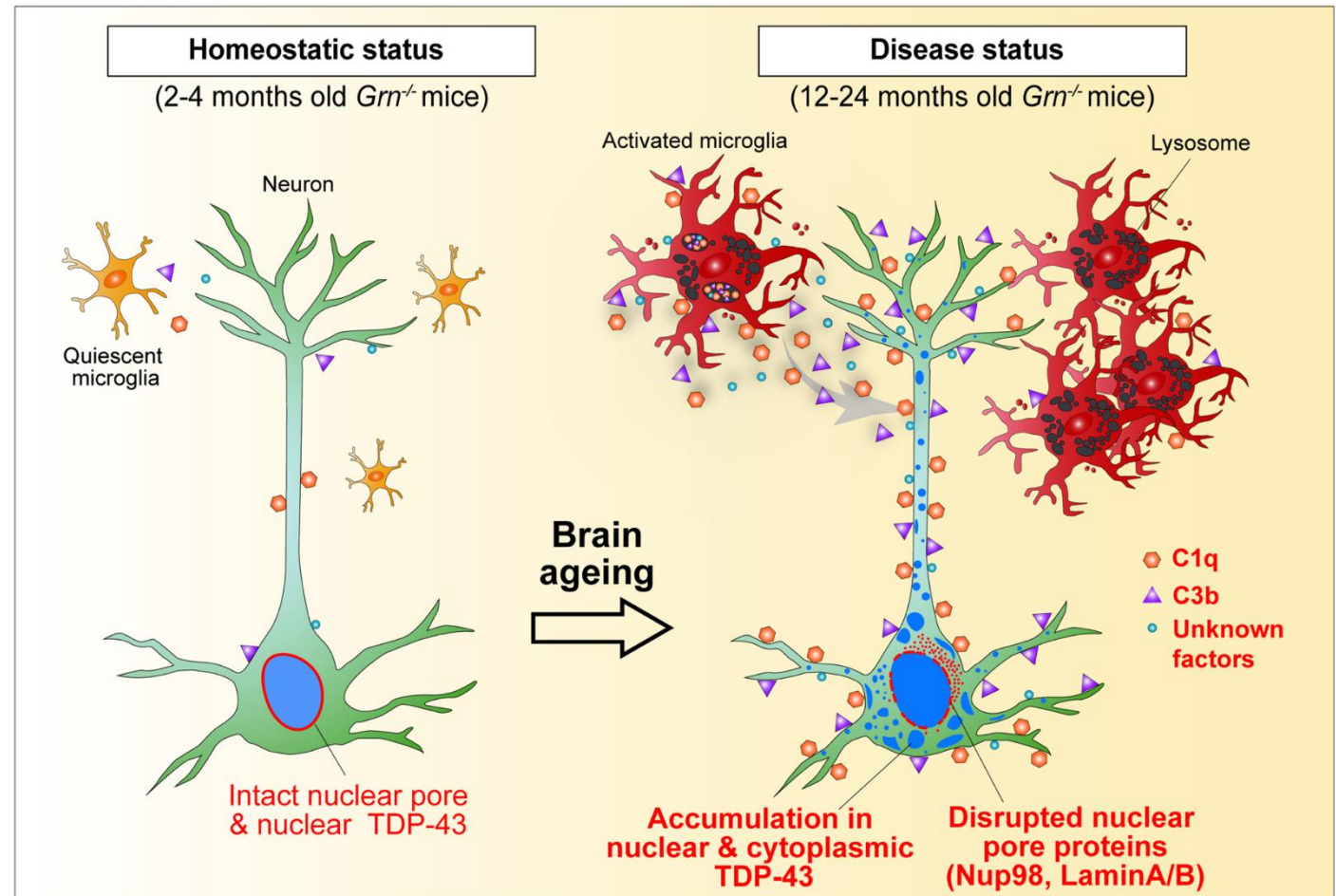
**Paralyse supranucléaire
progressive (PSP)
et dégénérescence
cortico-basale (DCB)**

**Dégénérescence
frontotemporale
(variant
comportemental)**

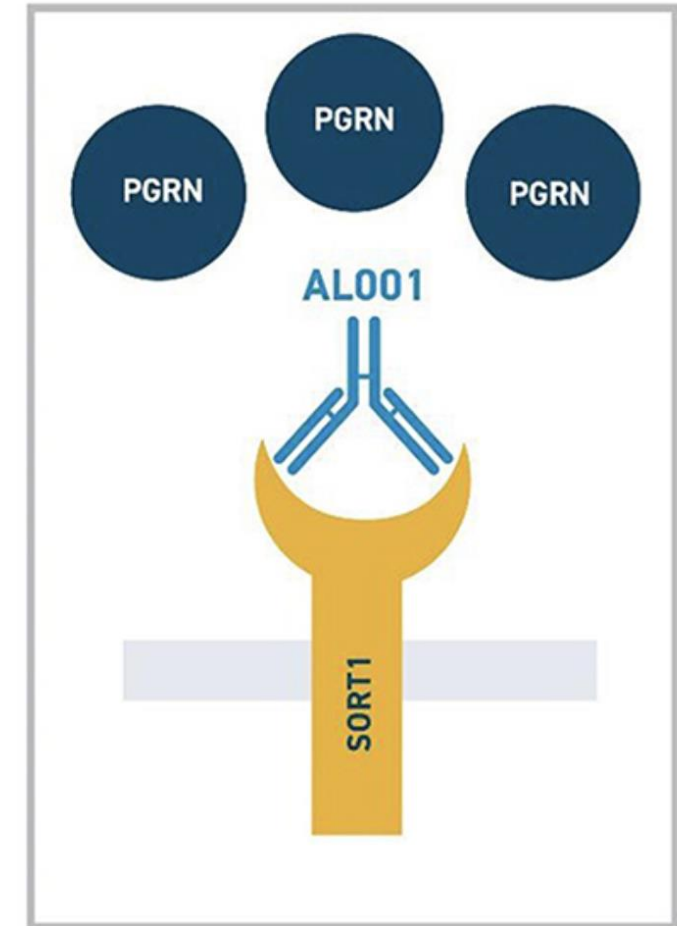
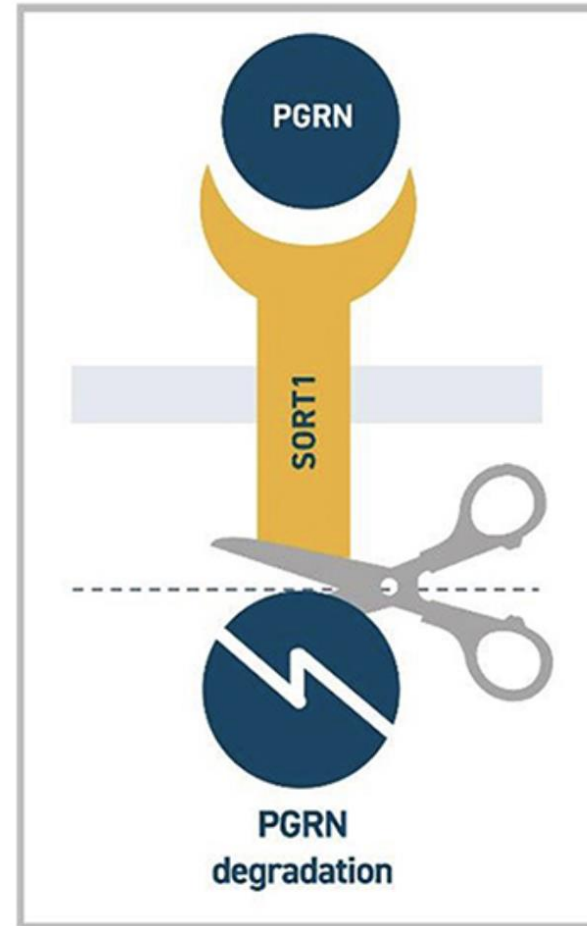
**Aphasie primaire
progressive
asémantique
(démence sémantique)**



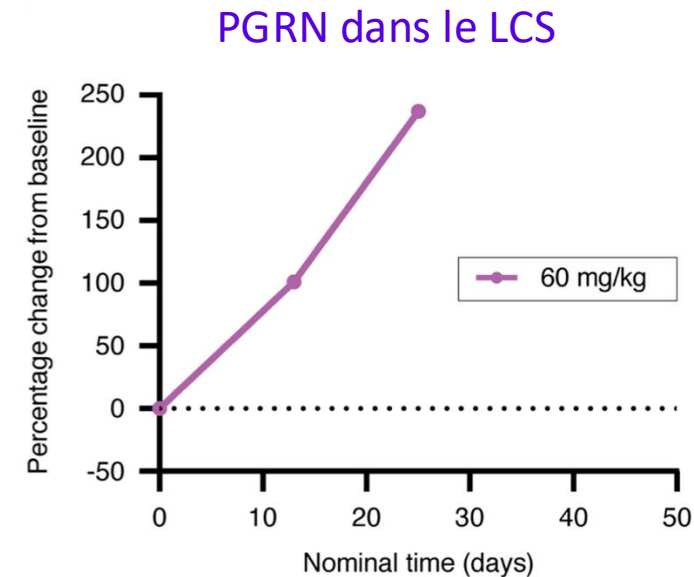
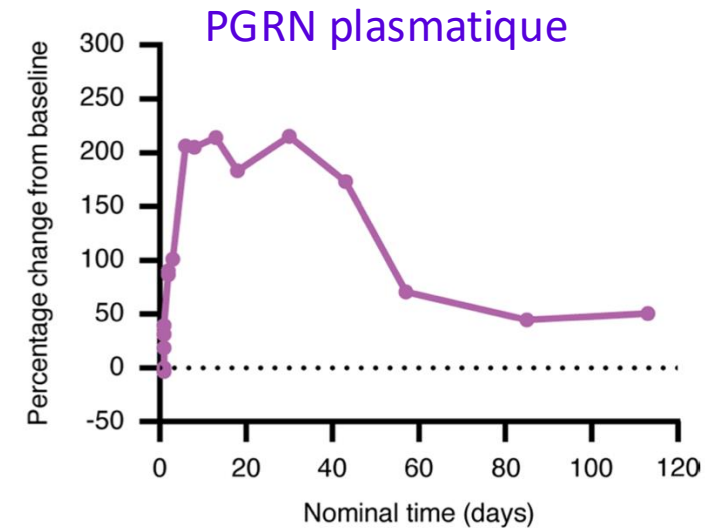
- Mutations **perte de fonction**
- Déplétion de la progranuline dans la microglie
- Modifications progressives du transcriptome liées à l'âge vers un phénotype microglial pro-inflammatoire
- Favorise la production des fractions C1q and C3b du complément, l'accumulation neuronale de granules de stress **TDP-43 +**, la dégradation des pores nucléaires et la mort neuronale



- Ac recombinant monoclonal IgG1 anti sortiline (SORT1) développé par Alector et Abbvie
- **Sortilin**
 - Glycoprotéine de membrane de type 1 de la famille *vacuolar protein sorting 10 protein* (Vps10p)
 - Codée par **SORL1**
 - Abondamment exprimée dans le SNC
 - Régule l'endocytose et la dégradation de la progranuline
- Données précliniques encourageantes sur le ciblage de l'axe sortiline-progranuline dans des modèles murins déficients en *GRN* (Lee et al., 2013)



- **INFRONT 1:** Phase 1b (2018): augmentation dose-dépendante de la concentration de progranuline plasmatique et dans le LCS chez les patients porteurs de mutation *GRN*



Kurnellas, M. et al. Latozinemab, a novel progranulin-elevating therapy for frontotemporal dementia. *J. Transl. Med.* **21**, 387 (2023).

- **INFRONT 1**: Phase 1b (2018)
- **INFRONT-2** (septembre 2019): étude multi-dose en ouvert de phase 2 dans les mutations GRN ou C9ORF72 (n=40)
 - Sécurité, tolérabilité,
 - 40 participants
 - 60 mg/kg en perfusions mensuelles pendant 2 ans
 - Fin estimée: début 2023
 - Données à 12 mois de 12 patients symptomatiques présentées à l'AAIC de juillet 2021

Progranulin

	Plasma	
	AL001	Age-matched procured control (N=46)
Baseline (N=12)	40.3 (2.64)	64.6 – 196.0
25 weeks (N=9)	99.0 (4.94)	
49 weeks (N=7)	86.8 (3.72)	

	CSF	
	AL001	Age-matched procured control (N=44)
Baseline (N=10)	2.3 (0.22)	3.48 – 7.06
25 weeks (N=9)	4.4 (0.43)	
49 weeks (N=7)	4.2 (0.54)	

NfL

	Plasma (pg/mL)		
	Baseline (N=12)	25 weeks (N=9)	49 weeks (N=7)
	62.8 (13.57)	67.5 (24.51)	46.3 (12.93)

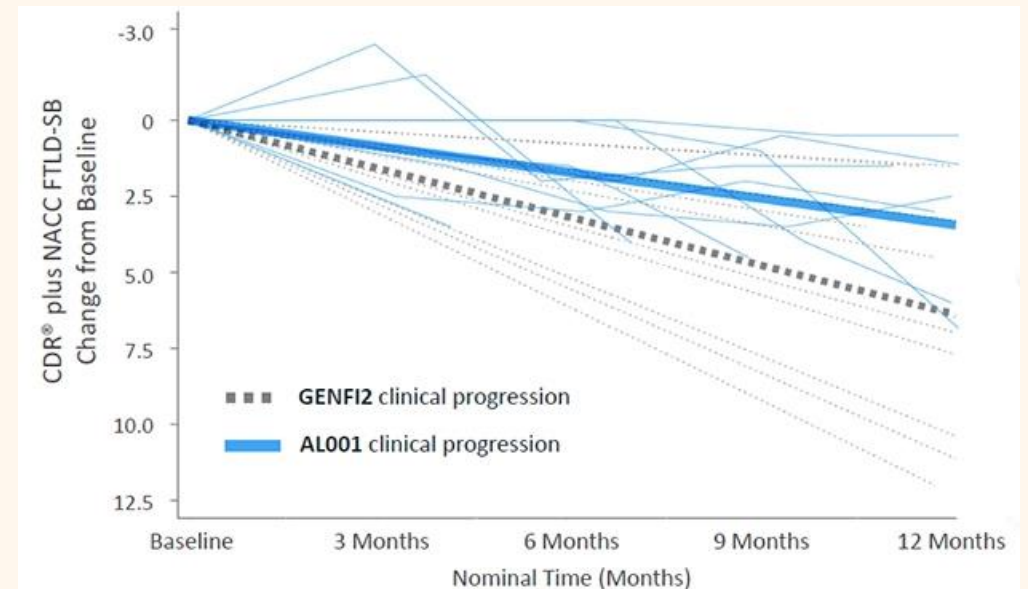
	CSF (ng/mL)		
	Baseline (N=11)	25 weeks (N=9)	49 weeks (N=9)
	7.3 (1.51)	7.7 (1.63)	6.5 (1.29)

- **INFRONT 1**: Phase 1b (2018)
- **INFRONT-2** (septembre 2019): étude multi-dose en ouvert de phase 2 dans les mutations GRN ou C9ORF72 (n=40)
 - Sécurité, tolérabilité,
 - 40 participants
 - 60 mg/kg en perfusions mensuelles pendant 2 ans
 - Fin estimée: début 2023
 - Données à 12 mois de 12 patients symptomatiques présentées à l'AAIC de juillet 2021

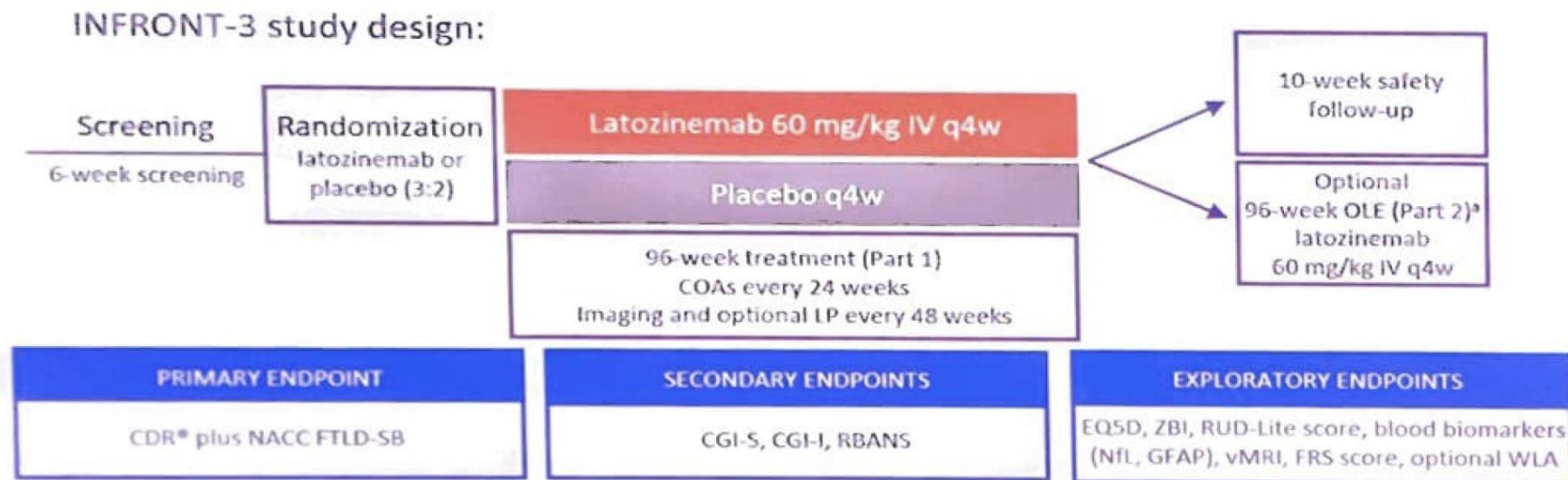
Un effet sur l'atrophie?

	AL001 (N=8*)	GENFI2 control cohort (N=7*)	Difference in relative atrophy rates
Whole brain	-4.1 (0.93)	-4.6 (0.93)	10.9%
Frontotemporal cortex	-1.5 (0.54)	-1.8 (0.51)	16.7%
Ventricles	12.9 (4.99)	25.6 (14.6)	49.6%

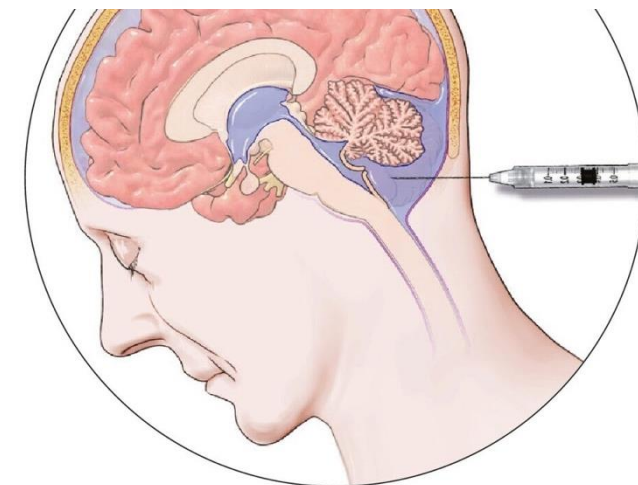
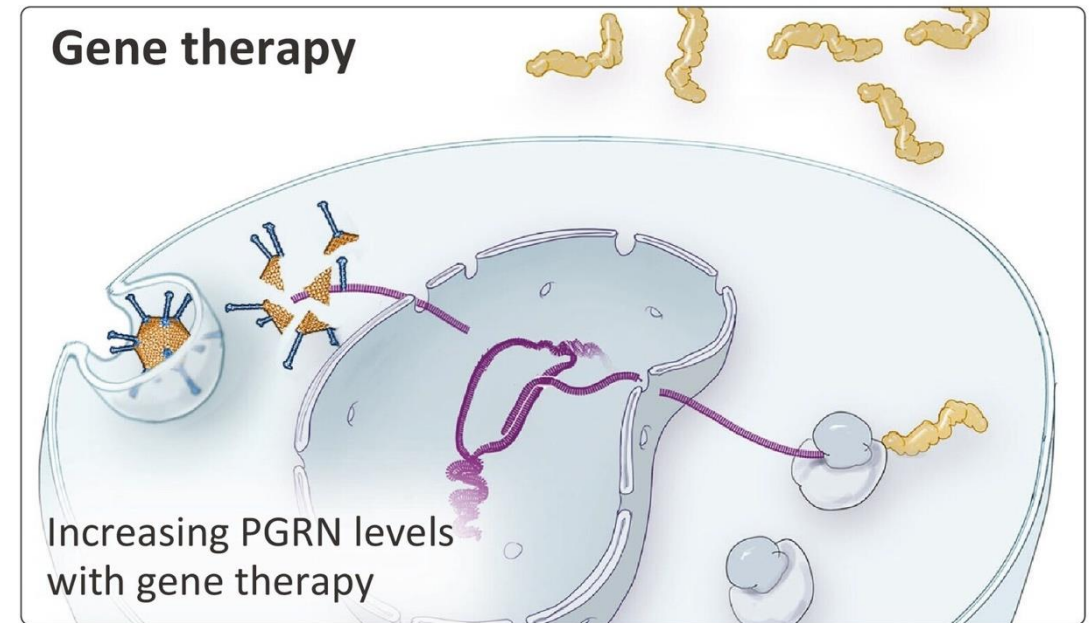
Un effet sur la cognition ?



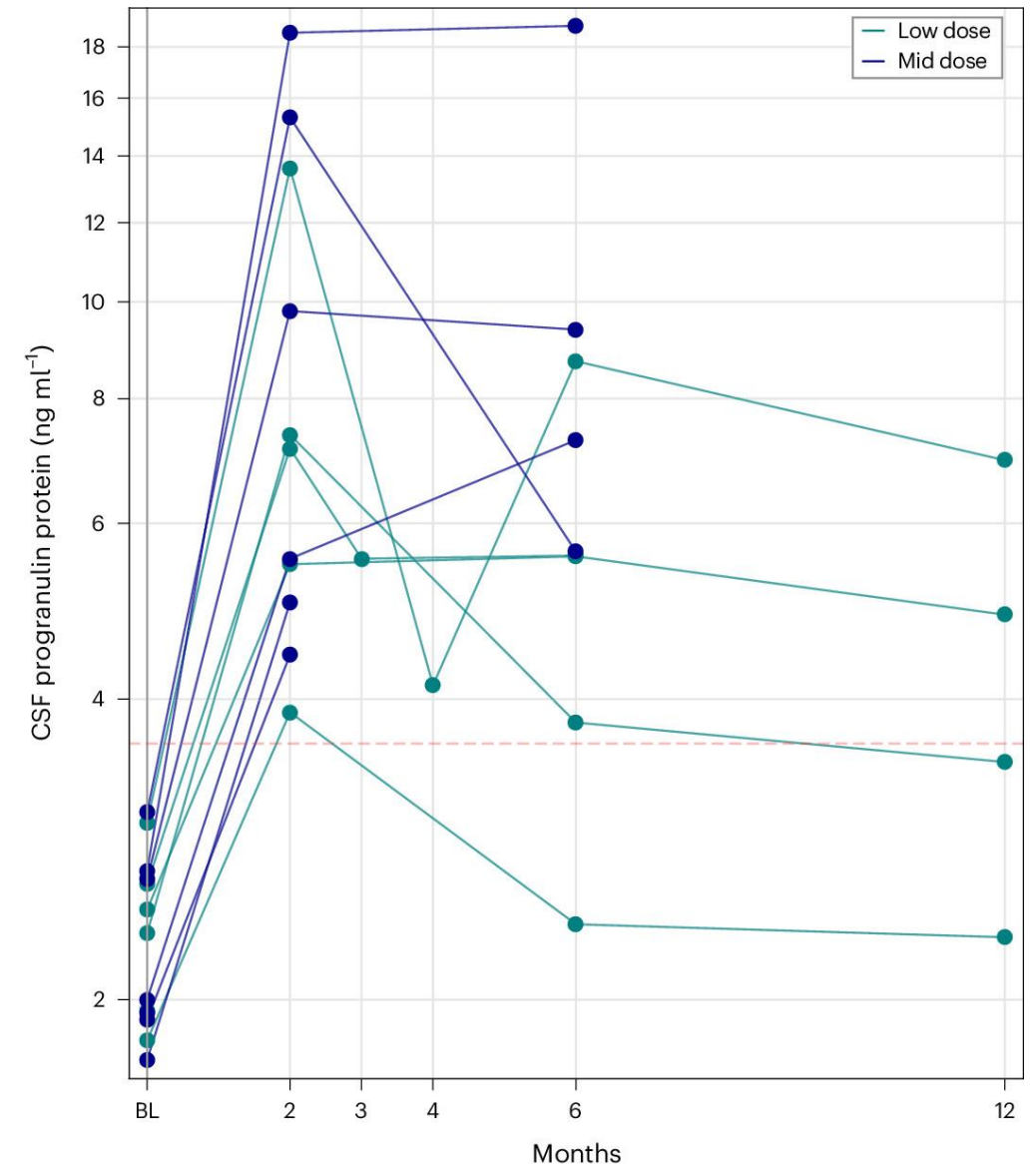
- **INFRONT 1:** Phase 1b (2018)
- **INFRONT-2** (septembre 2019)
- **INFRONT-3** (juillet 2020): phase 3
 - Perfusion mensuelle de AL001 60 mg/kg ou de placebo pour 18 mois
 - Résultats attendus en 2025-6
- Phase 3 en cours depuis 2020; objectifs d'inclusion atteints à l'automne 2023
 - 16 asymptomatiques à risque
 - 103 symptomatiques CDR 0,5 à 2
- Population représentative



- Approche prometteuse pour le traitement de maladies monogéniques rares
- Stratégie reine pour élever les niveaux de progranuline chez les patients présentant des mutations perte de fonction de *GRN*
- ADN codant pour la GRN délivré par un vecteur adénoviral (AAV) par voie intracisternale
- Deux essais de phase 1/2 en cours pour évaluer deux vecteurs AAV différents chez des patients atteints de DFT-GRN:
 - [NCT04747431](#) : PBFT02 (upliFT-D)
 - [NCT04408625](#) : LY3884963 (PROCLAIM)

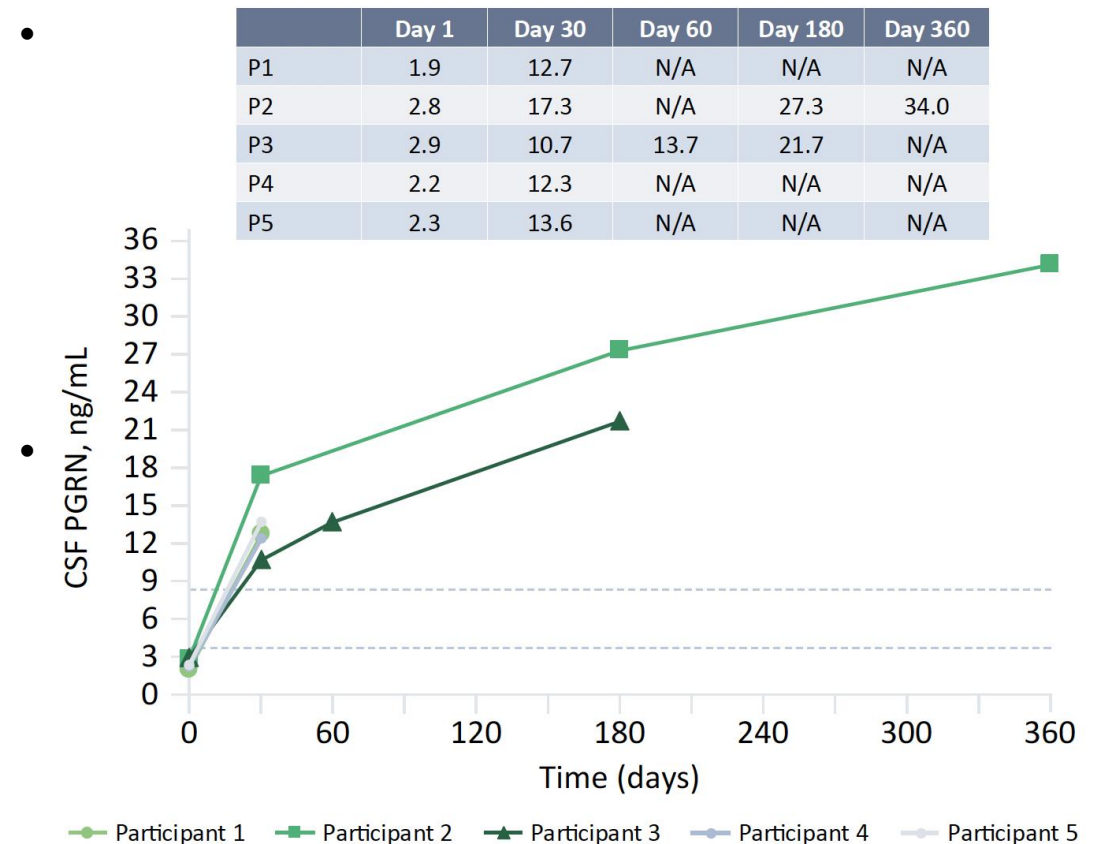


- Approche prometteuse pour le traitement de maladies monogéniques rares
- Stratégie reine pour élever les niveaux de progranuline chez les patients présentant des mutations perte de fonction de *GRN*
- ADN codant pour la GRN délivré par un vecteur adénoviral (AAV) par voie intracisternale
- Deux essais de phase 1/2 en cours pour évaluer deux vecteurs AAV différents chez des patients atteints de DFT-GRN:
 - [NCT04408625](#) : LY3884963 (PROCLAIM)



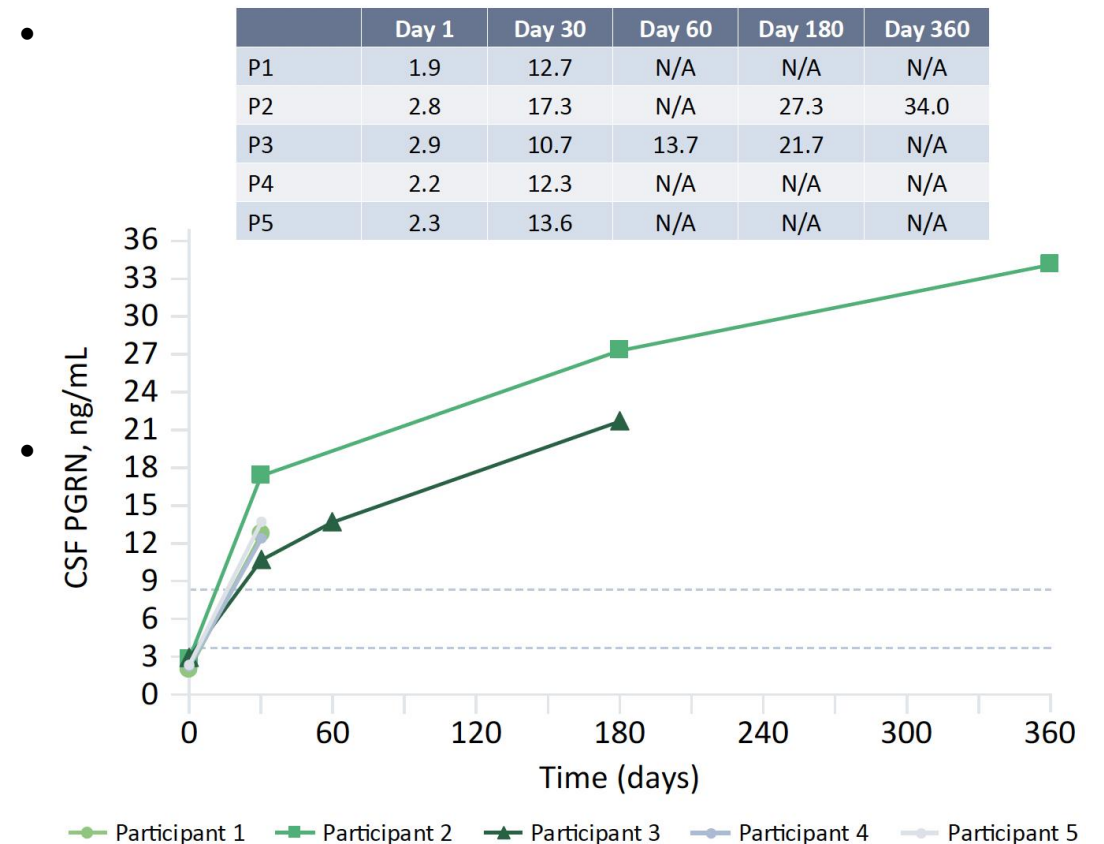
- Approche prometteuse pour le traitement de maladies monogéniques rares
- Stratégie reine pour élever les niveaux de progranuline chez les patients présentant des mutations perte de fonction de *GRN*
- ADN codant pour la GRN délivré par un vecteur adénoviral (AAV) par voie intracisternale
- Deux essais de phase 1/2 en cours pour évaluer deux vecteurs AAV différents chez des patients atteints de DFT-GRN:
 - [NCT04408625](#) : LY3884963 (PROCLAIM)
 - [NCT04747431](#) : PBFT02 (upliFT-D)

- PBFT02 is a non-replicating recombinant AAV1 vector, which carries a codon-optimized sequence of the human GRN gene



- Approche prometteuse pour le traitement de maladies monogéniques rares
- Stratégie reine pour élever les niveaux de progranuline chez les patients présentant des mutations perte de fonction de *GRN*
- ADN codant pour la GRN délivré par un vecteur adénoviral (AAV) par voie intracisternale
- Deux essais de phase 1/2 en cours pour évaluer deux vecteurs AAV différents chez des patients atteints de DFT-GRN:
 - [NCT04408625](#) : LY3884963 (PROCLAIM)
 - [NCT04747431](#) : PBFT02 (upliFT-D)

- PBFT02 is a non-replicating recombinant AAV1 vector, which carries a codon-optimized sequence of the human GRN gene



- Protéine recombinante PGRN fusionnée à un segment d'anticorps modifié qui se lie au récepteur de la transferrine
- Augmentation du transport à travers la BHE et de la pénétration dans le cerveau
- Essai de phase 1/2 en cours pour PTV:PGRN ([NCT05262023](#))

