



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30925 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/33; A61P 25/28**
- (43) Date de publication : **02.11.2009**

-
- (21) N° Dépôt : **31926**
- (22) Date de Dépôt : **27.05.2009**
- (30) Données de Priorité : **31.10.2006 FR 0609548**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2007/061737 31.10.2007**
- (71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE MÉDICAMENT, 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne-Billancourt (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **FABRE, Pierre ; PRZYBYLSKI, Christophe ; DUBOIS, Bruno**
- (74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

-
- (54) Titre : **LE DMAE EN TANT QU'AGENT UNIQUE POUR LE TRAITEMENT DE DÉFICIT COGNITIF LÉGER**
- (57) Abrégé : **LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE L'UTILISATION À TITRE DE PRINCIPE ACTIF UNIQUE DE DIMÉTHYLAMINOÉTHANOL (DMAE) SOUS FORME LIBRE, DE SELS OU D'ESTERS AINSI QUE DE LEURS HYDRATES ET SOLVATES, POUR LA FABRICATION D'UN MÉDICAMENT DESTINÉ AU TRAITEMENT D'UN DÉFICIT COGNITIF LÉGER NON DÉMENTIEL CARACTÉRISÉ PAR UN SYNDROME AMNÉSIQUE DE TYPE HIPPOCAMPIQUE.**

ABREGE

La présente invention concerne l'utilisation à titre de principe actif unique de diméthylaminoéthanol (DMAE) sous forme libre, de sels ou d'esters ainsi que de leurs hydrates et solvates, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'un déficit cognitif léger non démentiel caractérisé par un syndrome amnésique de type hippocampique

WO 2008/053011

PCT/EP2007/061737

1

LE DMAE EN TANT QU'AGENT UNIQUE POUR LE TRAITEMENT DE DEFICIT COGNITIF LEGER

La présente invention concerne l'utilisation à titre de principe actif unique de diméthylaminoéthanol (déanol ou DMAE) sous sa forme libre, sa
5 forme de sels ou d'esters ainsi que leurs hydrates et solvates, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'un déficit cognitif léger non démentiel.

Il est donc important de bien préciser que cette utilisation objet de la présente invention vise un médicament destiné à des sujets, et en particulier
10 des sujets âgés, ayant une plainte cognitive (typiquement mnésique), c'est-à-dire présentant une baisse de performances aux tests cognitifs (et notamment ceux de la mémoire), et en particulier avec épargne du fonctionnement cognitif et intellectuel global et intégrité des activités de la vie de tous les jours. Ces sujets sont en outre indemnes de tous syndromes démentiels
15 patents, ne répondant pas en particulier aux critères cliniques de la démence tel que définis dans le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} Edition), la CIM-10 (Classification internationale des maladies 10^{ème} édition) ou Maladie d'Alzheimer possible ou probable selon le NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and
20 Stroke (NINCDS) and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) criteria : McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939-44).

25 La présente invention vise donc plus particulièrement l'utilisation de DMAE sous les différentes formes précitées, c'est-à-dire notamment sous la forme de sels ou d'esters choisis parmi le pyroglutamate, le chlorhydrate, l'ascorbate, le bitartrate, le dihydrogéné-phosphate, l'orotate, le succinate, le carbamate, le phénylacétate, le benzoate, le para-acétamido benzoate et
30 l'acéglutamate.

Selon une caractéristique particulière de l'invention l'utilisation du dérivé de DMAE est plus particulièrement destinée au traitement du syndrome amnésique de type hippocampique.

5 Selon une autre caractéristique de l'invention, le dérivé de DMAE sera plus particulièrement destiné au traitement d'une altération cognitive modérée correspondant au stade 0,5 de l'échelle "Clinical Dementia Rating" (CDR). Cette échelle a été décrite par Hugues CP, Berg L, Danzinger WL et al. "A new clinical scale for the staging of dementia" Br J Psychiatric 1982 ; 140 : 10 566-72). Ce stade 0,5 de l'échelle CDR correspond en fait à une baisse de la vitesse des performances cognitives caractérisant le sujet présentant une altération cognitive très modérée, mais néanmoins significative.

La nature du trouble de la mémoire d'un tel sujet se traduit en général par de légers oublis sans conséquence, une restitution uniquement partielle des événements avec un comportement social, une vie domestique, des loisirs 15 et des intérêts intellectuels pratiquement non perturbés.

Avec des activités de la vie quotidienne pratiquement intactes, de tels patients sont également totalement absents de tout signe de démence.

Depuis la moitié du siècle dernier, plusieurs concepts ont été proposés pour tenter d'isoler des indicateurs de diagnostics optimaux qui permettront 20 de discriminer au mieux les sujets âgés avec des troubles cognitifs légers et stables, de ceux évoluant vers une démence puisque tous les sujets âgés avec de légers troubles cognitifs n'évoluent pas obligatoirement vers une démence. Le but de ces concepts est d'identifier les personnes susceptibles de bénéficier d'une prise en charge au minimum préventive sinon palliative ou curative.

25 Ces concepts basés sur différents types d'approches (cliniques, neuropsychologiques) et utilisant différents outils diagnostics (tests neuropsychologiques) ont en commun la présence d'un trouble cognitif chez le sujet âgé.

Compte tenu des résultats obtenus et du mécanisme d'action avancé, 30 un certain bénéfice pourrait également être attendu chez des patients répondant à ces diverses classifications. A titre d'illustration, on mentionnera ci-

après une liste de principales dénominations décrites dans la littérature pour les troubles cognitifs du sujet âgé.

- Prodromal AD
- Amnesic MCI (single domain ou multiple domain),
- 5 • Mild Cognitive Impairment (MCI) – Petersen et al. (1999),
- Cognitively Impaired Non Demented (CIND) – 1995,
- Aging-Associated Cognitive Decline (AACD) – Levy (1994),
- Mild Cognitive Decline (MCD) – OMS (1994),
- Age-Related Cognitive Decline (ARCD) – DSM IV
- 10 • Late-Life Forgetfulness (LLF) De Blakford et La Rue,
- Age-Consistent Memory Impairment (ACMI),
- Age-Associated Memory Impairment (AAMI) – Crook et al. (1986),
- Malignant Senescent Forgetfulness (MSF),
- Benign Senescent Forgetfulness (BSF).

15 L'une des dénominations les plus récentes, le Mild Cognitive Impairment (MCI) permet de caractériser un état ne correspondant plus à la normalité (déclin cognitif lié à l'âge qui serait "normal") mais pas encore à une démence (type maladie d'Alzheimer). Cliniquement, le MCI s'applique à une population de sujets âgés présentant une plainte cognitive, avec théoriquement un

20 risque élevé d'évoluer vers une démence.

Petersen RC, "Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity", J Intern Med 2004 ; 256 : 183-194, a proposé plusieurs définitions du trouble :

- Plainte cognitive, corroborée par l'entourage,
- Anormal pour l'âge,
- 25 • Absence de démence,
- Déclin cognitif,
- Essentiellement activités fonctionnelles normales.

Il y a actuellement un consensus sur la classification (classification syndromique) de MCI en 4 sous-catégories :

- 30 • MCI simple domaine amnésique (détérioration uniquement dans le domaine de la mémoire ;

- MCI multi-domaines amnésique (détérioration dans plusieurs domaines cognitifs dont celui de la mémoire ;
- MCI simple domaine non amnésique (détérioration dans un seul domaine cognitif autre que celui de la mémoire ;
- 5 • MCI multi-domaines non amnésique (détérioration dans plusieurs domaines cognitifs mais épargnant celui de la mémoire).

D'un point de vue évolutif, le MCI type amnésique "simple" (single domain) et le MCI multi-domaines amnésique évolueraient principalement vers une démence Alzheimer.

- 10 Selon une caractéristique particulière de l'invention l'utilisation du dérivé de DMAE est plus particulièrement destinée au traitement du déficit cognitif léger tel que définit par l'International Working Group on Mild Cognitive Impairment en 2004.

Il est à noter que le concept étiopathogénique présente cependant
15 des limites, liées d'une part à des modalités de diagnostic encore mal établies, responsables de données très variables d'une étude à l'autre, et d'autre part à son hétérogénéité étiologique.

Ceci rend difficile d'envisager une approche thérapeutique univoque et de prédire l'évolution des troubles pour un individu donné.

- 20 D'autres définitions ont été proposées qui tendent à individualiser et caractériser le MCI par son mode évolutif. Le "MCI de type Alzheimer" ou "Maladie d'Alzheimer présymptomatique" se caractérise par :

- une plainte mnésique du sujet ou de ses proches ;
- un début progressif ; pas ou peu de retentissement sur les activités de la vie
25 quotidienne (iADL) ;
- un syndrome amnésique de type hippocampique (mauvais rappel libre malgré un bon encodage, rappel différé altéré ne bénéficiant pas de l'indigage, multiples intrusions) ;
- une persistance des troubles mnésiques lors d'une évaluation ultérieure ;
- 30 absence de démence ;
- et l'absence de toute autre cause potentielle de MCI (si besoin, réalisation d'examen paramédicaux : imagerie, biologie...).

P. d.

La majeure partie des traitements ayant montré une certaine efficacité dans la maladie d'Alzheimer a également été testée dans le MCI, y compris les produits ayant obtenu, dans l'Autorisation de Mise sur le Marché, une indication pour le traitement de la maladie d'Alzheimer tel que les 5 anticholinestérasiques ou la mémantine). Il est important de noter qu'à ce jour aucun de ces produits testés n'a montré d'effet spécifique dans le traitement du MCI.

On indiquera ci-après la liste des principaux médicaments pour lesquels on a reconnu une activité dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et 10 dont l'efficacité a également été testée dans le MCI :

- Rofecoxib (Merck) : 3, then 4 yr, N = 1457 conversion to AD, ADAS cog, SRT, CDR, Blessed ;
- Donepezil and Vit E (ADCS) : 3 yr, N = 769 conversion to AD ;
- Donepezil (Pfizer) : 6 mo, N = 269 symptom change ;
- 15 • Rivastigmine (Novartis) : 3, then 4 yr, N = 1018 conversion to AD, composite neurocognitive change ;
- Piracetam (UCB) : 1 yr N ≈ 600 symptom progression, rate of decline ;
- Galantamine (INT-11) (Janssen) : 2 yr, N ≈ 900 symptom progression M-ADAS cog, DSST, CDR ;
- 20 • Galantamine (INT-18) (Janssen) : 2 yr, N ≈ 1000 symptom progression M-ADAS cog, DSST, CDR and MRI ;
- CX 516, AMPA modulator (Cortex, Servier) : 1 mo., N = 168 Symptomatic.

Aucune expérimentation conduite avec ces médicaments sur le MCI n'a démontré d'effet significatif sur les principaux critères, ni sur les délais de 25 conversion. La plupart des essais ayant été réalisés avec comme critère principal, le taux de conversion (Schneider, Mild Cognitive Impairment, Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2005 ; 13: 629-632).

C'est ainsi que la Demanderesse a constaté de façon surprenante que le déficit cognitif léger non démentiel, en particulier le MCI, se caractérisant 30 essentiellement par un trouble isolé de la mémoire, était un modèle spécifique bénéficiant de façon optimale des effets thérapeutiques du DMAE et de ses

4. une phase de rappel libre/indiqué après 20 minutes.

Phase 1 : Les mots sont présentés quatre par quatre sur une fiche soit quatre fiches. Durant la phase d'« encodage », le psychologue présente au patient une fiche à la fois. Pour chaque fiche de quatre items, le psychologue demande au patient de chercher et de lire à voix haute l'item (par exemple, jonquille) correspondant à l'indice catégoriel fourni (par exemple, fleur). Quand les quatre items d'une fiche ont été correctement identifiés, le psychologue retire la fiche et administre un test de « rappel indicé immédiat » des quatre mots : il fournit l'indice catégoriel à voix haute et le patient doit rappeler l'item appartenant à cette catégorie. Si certains mots ne sont pas récupérés lors de ce « rappel indicé immédiat », le psychologue présente de nouveau la fiche correspondante et donne le nom de la catégorie de l'item non rappelé afin que le patient identifie et lise l'item cible. Ensuite, le psychologue procède de nouveau à un « rappel indicé immédiat » en cachant la fiche et en demandant au patient de rappeler l'item, correspondant à la catégorie, non cité au premier essai. Trois essais de « rappel indicé immédiat » peuvent être proposés pour chaque item. Le psychologue procède de la même manière pour les trois autres fiches de quatre items. Après la présentation et le rappel indicé immédiat réussi de la quatrième fiche, le patient est soumis à une tâche distractive de 20 secondes (comptage à rebours).

Phase 2 : Le psychologue procède ensuite à la phase de rappel libre lors de laquelle le patient doit rappeler l'ensemble des mots qui lui ont été présentés précédemment sur les fiches, dans n'importe quel ordre. Cette phase de rappel libre dure deux minutes puis le psychologue procède à la phase de « rappel indicé » uniquement pour les mots non rappelés en phase de « rappel libre ». Le psychologue donne alors la catégorie de ces mots pour que le patient puisse rappeler l'item correspondant. Le cas échéant, le psychologue fournit la réponse correcte. La même procédure de « rappel libre » et de « rappel indicé » avant la tâche distractive est répétée trois fois afin d'obtenir trois essais de rappel. Au troisième essai, le patient n'est pas corrigé.

Phase 3 : Le psychologue lui propose alors la phase de « reconnaissance » juste après la tâche distractive. Le patient doit reconnaître les 16 items cibles parmi 32 distracteurs.

Phase 4 : Vingt minutes après la phase de reconnaissance, se déroule
5 une phase de « rappel libre » et de « rappel indicé ».

Ce test a donc pour but :

- de contrôler les troubles attentionnels par la procédure de rappel indicé immédiat,
- de distinguer la capacité à récupérer des mots spontanément (rappel libre)
10 de la capacité à stocker (rappel indicé) et à consolider les mots (rappel indicé après 20 minutes de délai).

La population cible présentant un syndrome amnésique de type hippocampique est alors sélectionnée selon les critères suivants :

- une note de rappel libre inférieure ou égale à 20, cette note étant
15 obtenue en dénombrant les items correctement cités lors des trois essais de rappel libre de la phase 2, et
- une note de rappel total inférieure ou égale à 40, cette note étant obtenue en dénombrant les items correctement cités lors des trois essais de rappel libre et de rappel indicé de la phase 2.

20 Dans le cadre de la présente invention, l'activité du DMAE et de ses sels et esters, ainsi que de ses hydrates et solvates a été évaluée sur une population chez qui ce trouble mnésique a été induit par injection de scopolamine pour reproduire le profil de la population cible.

La Demanderesse a notamment réalisé une étude chez 24 sujets sains
25 (en cross-over), sur les effets du DMAE ainsi que de certains sels et esters particuliers et notamment du pyroglutamate de DMAE (pGlu-DMAE), après administration de doses répétées, sur les troubles mnésiques induits par injection de scopolamine bloquant la transmission cholinergique. Les médicaments administrés ont été présentés sous des formes aptes à
30 l'administration par voie orale correspondant à des unités de dosage permettant des administrations journalières de l'ordre de 100 mg à 3 g, avantageusement de 300 mg à 3 g de principe actif chez le sujet adulte et en

particulier de l'ordre de 1500 mg par jour. Les médicaments testés ont conduit à un taux plasmatique correspondant à un pic Cmax d'environ 1,5 µg/ml de DMAE et/ou d'environ 24 ng/ml de pGlu (acide pyroglutamique).

La Demanderesse a réalisé les tests suivants :

- 5
 - Test de la mémoire ; Buschke Selective Reminding test,
 - Test d'attention ; Digit Symbol Substitution Test (90"),
 - Evaluation de la vigilance et de l'humeur : EVA de Bond et Lader,
 - Tests de performance sensori-motrice : temps de réaction (total, décisionnel et moteur).

10 Les principaux résultats observés ont été consignés sur les graphes mentionnés aux figures annexées 1 à 4 sur lesquelles :

- LTS désigne le nombre de mots acquis en mémoire à long terme,
- LTR désigne le nombre de mots récupérés dans la mémoire à long terme pour chaque essai, c'est-à-dire les mots appartenant à LTS et qui sont redits
15 pour l'essai en cours, et
- CLTR désigne le nombre de mots qui sont acquis définitivement, c'est-à-dire qui seront rappelés lors des essais suivants.

Le DMAE ainsi que ses dérivés, en particulier le pyroglutamate de DMAE, a montré un effet spécifique sur les performances de la mémoire sans
20 effet sur les autres composants cognitifs testés, tels que la vigilance, l'attention, etc.

Par conséquent, le mécanisme d'action du DMAE ou de ses sels apparaît différent de celui des anticholinestérasiques classiques précités dont l'effet sur la mémoire n'apparaît que comme la résultante d'un effet global sur
25 divers aspects cognitifs tels que la vigilance, l'attention, l'apprentissage, etc.

A la suite de diverses autres expérimentations menées par la Demanderesse, il apparaît que le DMAE et ses sels ou esters à activité pro-cholinergique, semblent agir plus spécifiquement par la voie cholinergique septo-hippocampique, impliquée dans les processus mnésiques, plutôt que sur
30 le système cholinergique innominateo-cortical, plus impliqué dans le processus intentionnel compte tenu de sa distribution frontale.

REVENDICATIONS

1. Utilisation à titre de principe actif unique de diméthylaminoéthanol (DMAE) sous forme libre, de sels ou d'esters ainsi que de leurs hydrates et solvates, pour
5 la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'un déficit cognitif léger non démentiel caractérisé par un syndrome amnésique de type hippocampique.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit DMAE est
10 utilisé sous la forme d'un sel ou ester choisi parmi les dérivés suivants : le pyroglutamate, le chlorhydrate, l'ascorbate, le bitartrate, le dihydrogéné phosphate, l'orotate, le succinate, le carbamate, le phénylacétate, le benzoate, le para-acétamido benzoate et l'acéglutamate.
- 15 3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le médicament est présenté sous une forme destinée à l'administration orale d'une unité de dosage permettant l'administration journalière de 300 mg à 3g, en particulier de 1500 mg, de principe actif chez un sujet adulte.
- 20 4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le médicament est présenté sous une forme d'unité de dosage pour administration par voie orale permettant une administration journalière de diméthylaminoéthanol conduisant à un taux plasmatique correspondant à une Cmax d'environ 1,5 µg/ml de diméthylaminoéthanol.
- 25 5. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'on utilise le pyroglutamate de déanol.
- 30 6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le médicament est présenté sous une forme destinée à l'administration orale d'une unité de dosage permettant l'administration journalière de 300 mg à 3g, en particulier de 1500 mg de pyroglutamate de déanol chez un sujet adulte.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le médicament est présenté sous une forme d'unité de dosage pour administration par voie orale permettant une administration journalière de pyroglutamate de diméthylaminoéthanol conduisant à un taux plasmatique correspondant à une Cmax d'environ 1,5 µg/ml de diméthylaminoéthanol et un taux plasmatique correspondant à un Cmax d'environ 24 ng/ml d'acide pyroglutamique.

0.1.1

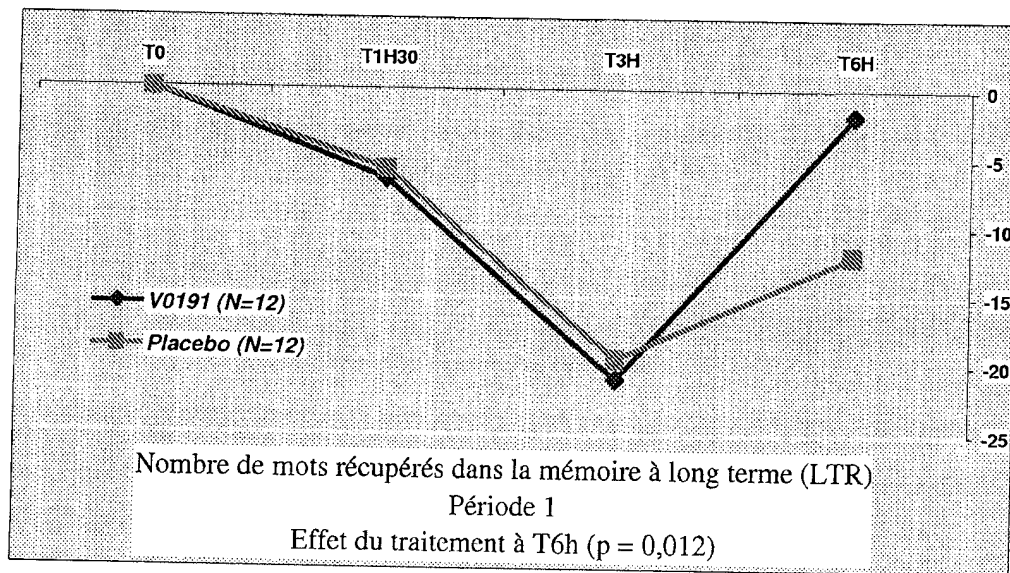


Figure 1

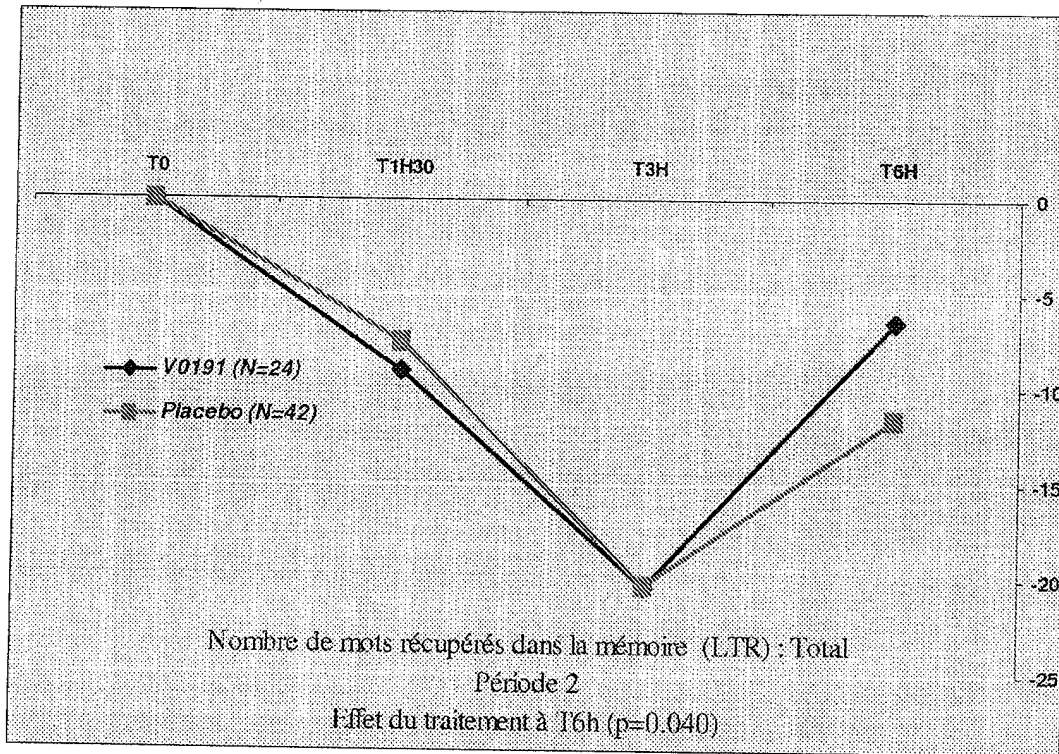


Figure 2

1

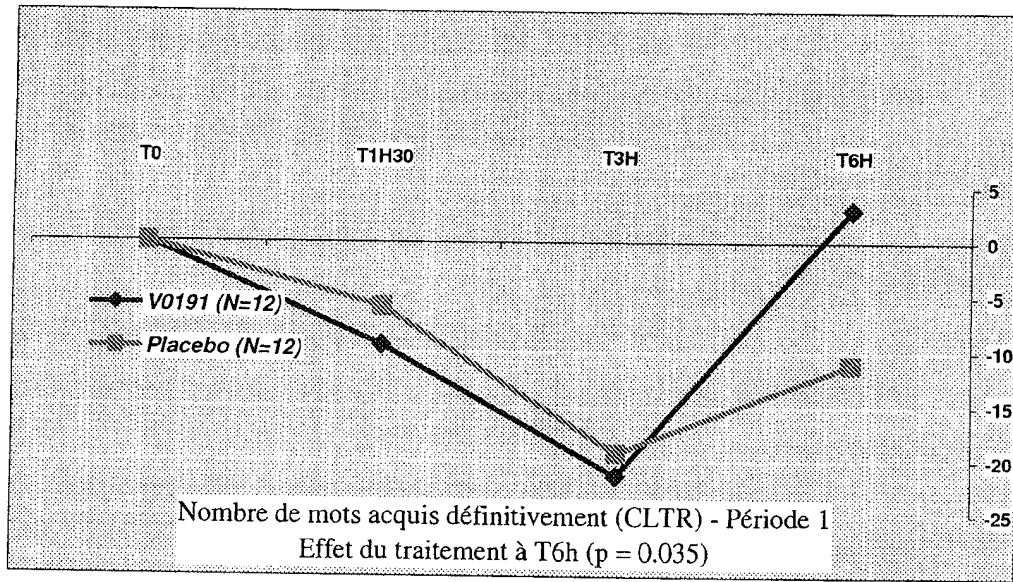


Figure 3

2

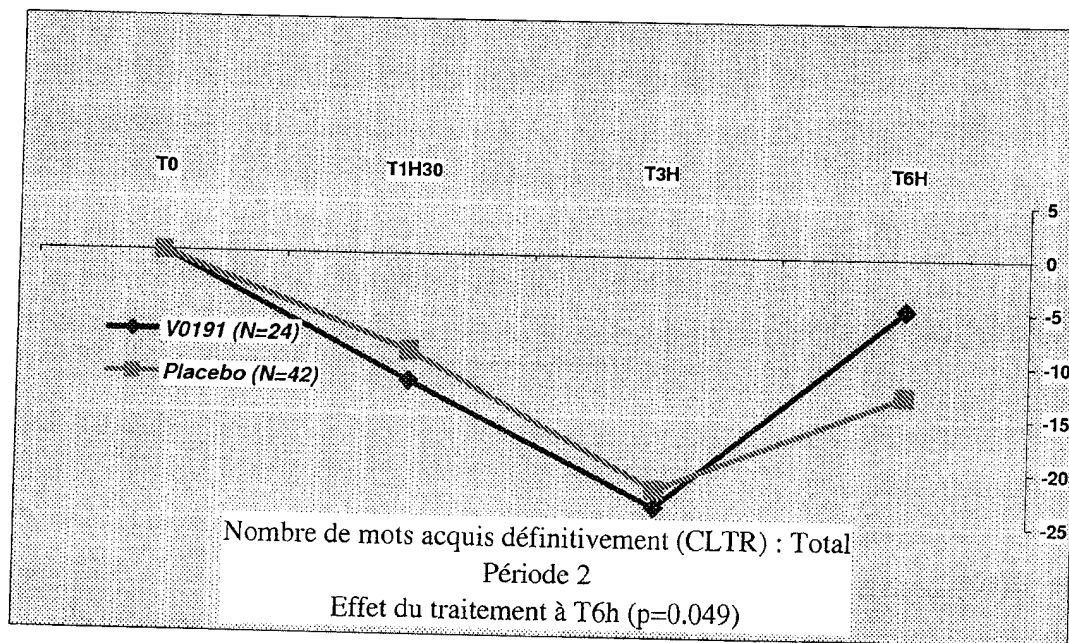


Figure 4

0 - 1