

Traitement des troubles psychotiques de la maladie à corps de Lewy par Pimavansérine

Des données de la littérature à l'utilisation en pratique

Benoît SCHORR

Psychiatre, chef de clinique
Psychiatrie I – CMRR des HUS
Benoit.schorr@chru-strasbourg.fr



fondation
fondamental

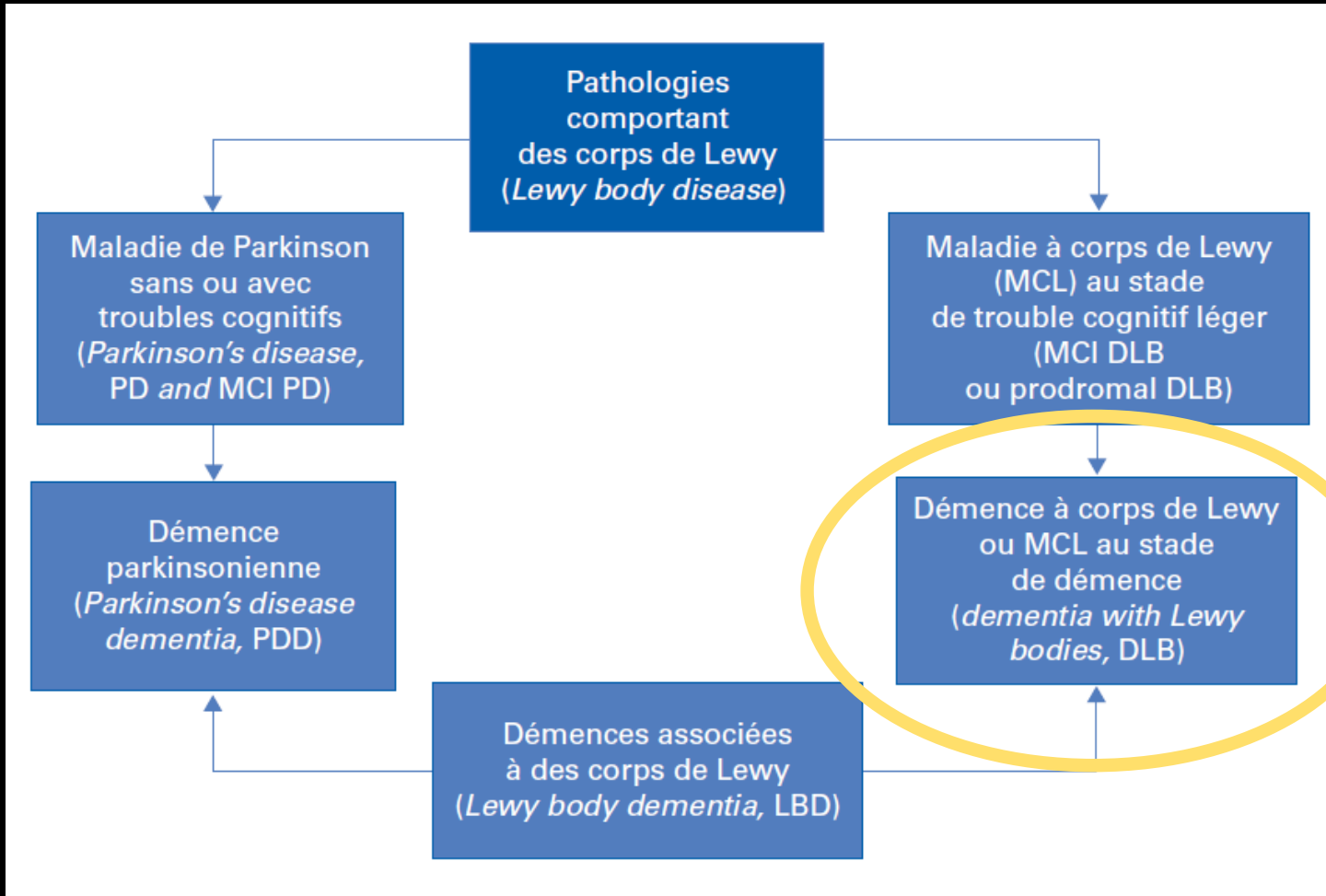


Unité de recherche **1114**

Neuropsychologie cognitive
et physiopathologie
de la schizophrénie

Lien d'intérêt : aucun

Spectre des LBD

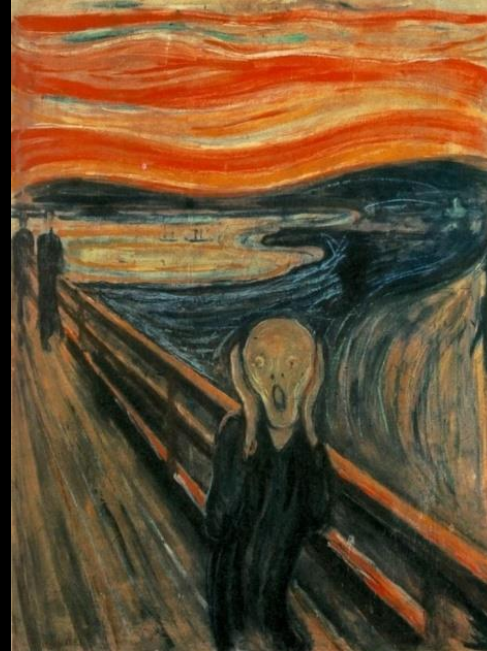


- « Spectre » des pathologies à LB
- Différences avec la MP
 - Ordre d'apparition lésions
 - Evolution clinique

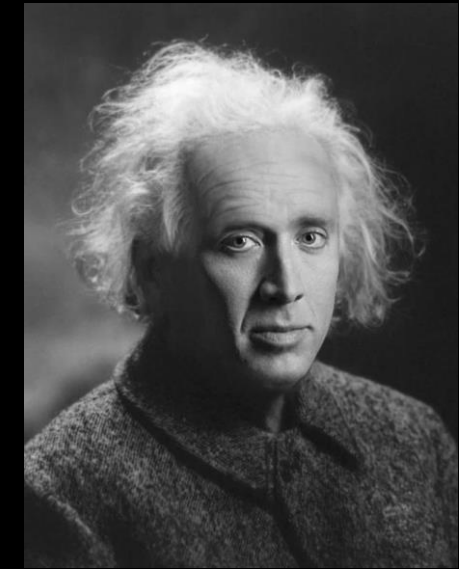
Symptômes psychotiques dans la MCL



Symptômes psychotiques mineurs :
illusions visuelles, sentiment de
présence (ange gardien), passage
d'ombres



Idées délirantes



Délires d'identification



Hallucinations visuelles
récurrentes

Epidémiologie (1)

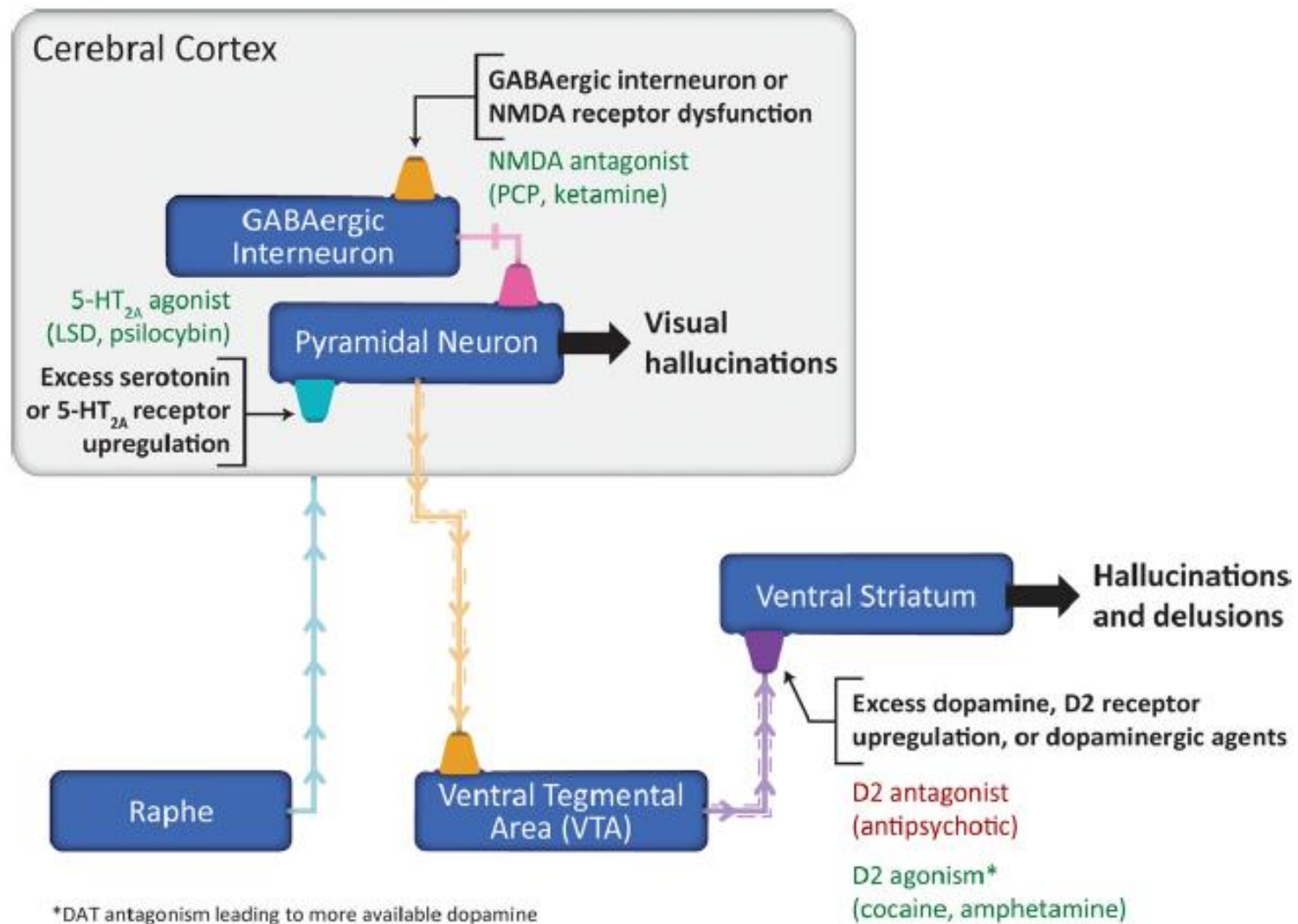
- LBD vs AD :
 - Plus d'institutionnalisation, plus précoce (1,8 ans vs 3,6 MA) (*Rongve 2014*)
 - Plus de complications
 - Coût plus élevé : 22514 dollars LBD / 13935 pour AD (*Chen 2015*)
 - *Quel que soit le milieu : ambulatoire ou non*
 - « Fardeau » de l'aidant plus important
 - Large médiation *via* SNP

Epidémiologie (2)

Des symptômes psychotiques

	Alzheimer's Disease Dementia	Vascular Dementia	Dementia with Lewy Bodies	Parkinson's Disease Dementia	Frontotemporal Dementia
Overall psychosis prevalence	30%	15%	75%	50%	10%
Delusions prevalence	10%-39%	14%-27%	40%-57%	28%-50%	2.3%-6%
Hallucinations prevalence	11%-17%	5%-14%	55%-78%	32%-63%	1.2%-13%

- « Dementia Related Psychosis » DRP
- La co-pathologie est souvent **la règle**
- **59 à 68%** des patients avec AD ont des co lésions vasculaires ou MCL ! (*Brenowitz 2017*)



Cummings 2020



Que proposer actuellement ?

- Interventions non pharmacologiques
- Déprescription (Levodopa, IMAO, agonistes dopa)
- Si nécessaire, traitements symptomatiques :
 - IACHE : à proposer **en première intention**
 - APA : *utilisation off label*
 - QUETIAPINE : peu efficace, voire pas validée du tout par certaines études vs placebo (Ondo 2005)
 - CLOZAPINE : efficace mais contraignante
 - *Et beaucoup d'EI ! Sédation, chutes, camptocormie, fractures, pneumopathie d'inhalation, syndrome de la tour de Pise, risque de morbi-mortalité global*



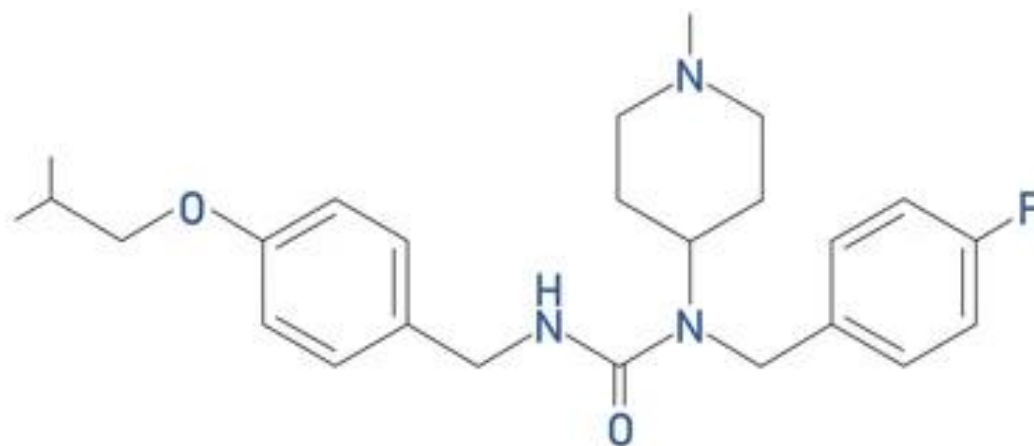
Balance bénéfice/risque peu satisfaisante



挑戦者が
現れました

CHALLENGER APPROACHING

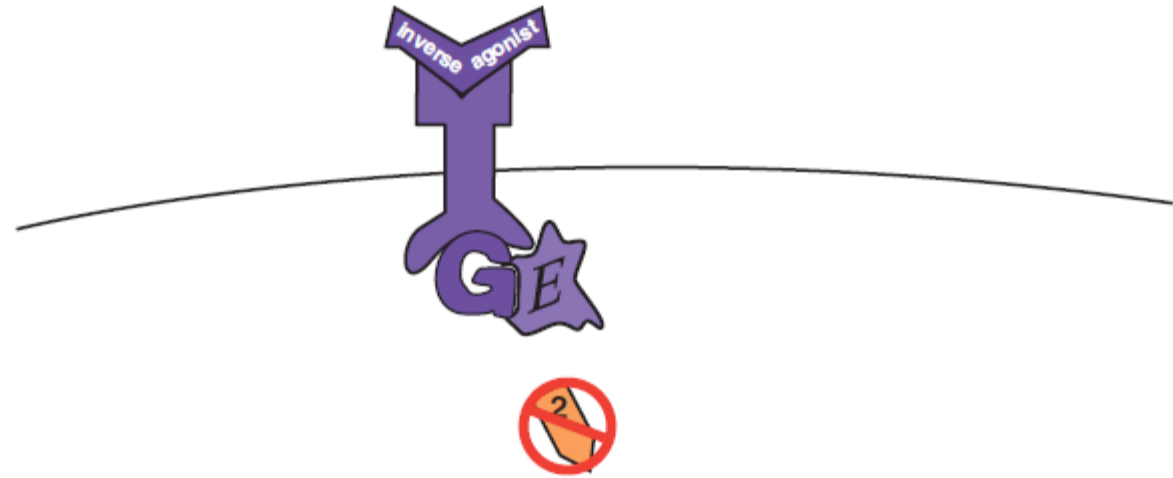
Pimavanserin



Pimavanserine : mode d'action

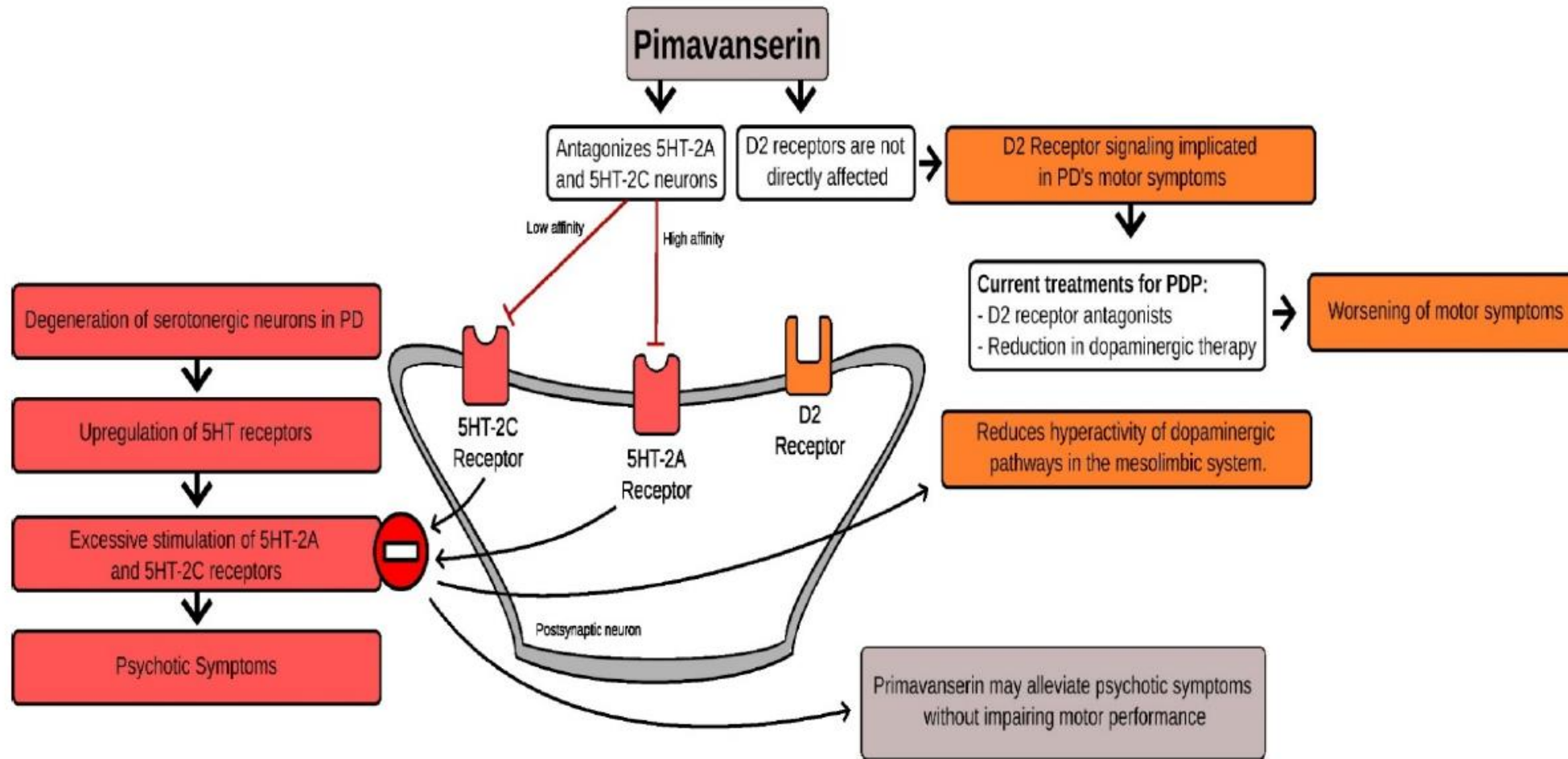


Inverse Agonist: Beyond Antagonism;
Even the Constitutive Activity is Blocked

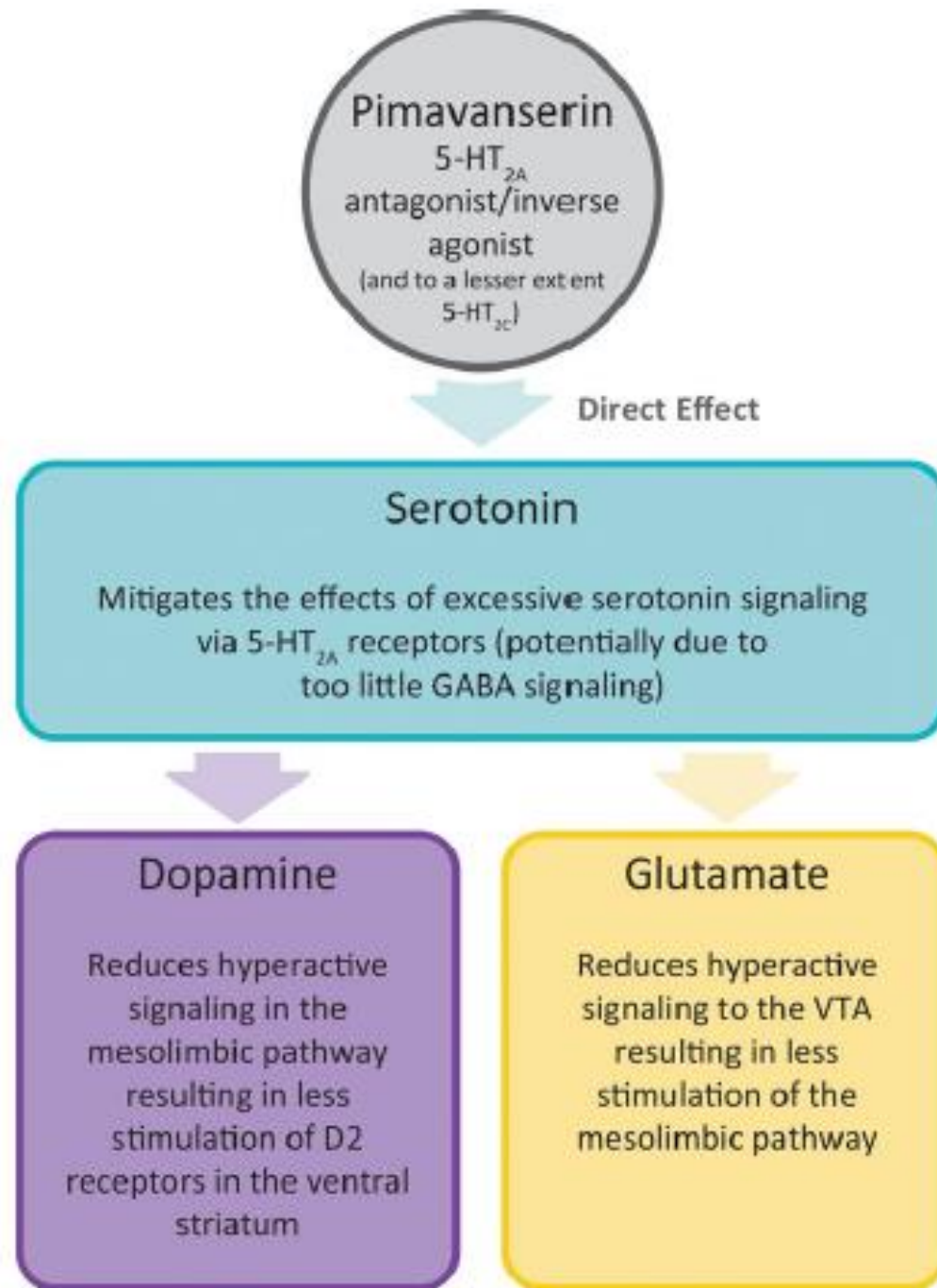


Agoniste inverse 5 HT2A et très légèrement 5HT2C
Pas d'action sur rec. D2

Pimavanserin : hypothèses pour PDP



Pimavanserin : mécanisme général



Données pharmacologiques

- Demi-vie : 57 heures et métabolite principal (AC-279) 200 heures
- Pic plasmatique : 6h post administration
- Métabolisation via CYP3A4
- Deux posologies : 17 et 34 mg
 - *17 si interaction ou EI*



Effacité

Etat général des connaissances

MND en général

PPD

Etudes initiales
Validation FDA (2016)
Méta-analyse
(Mansuri 2022), 4 RCT,
multiples en cours



Versus placebo

HARMONY phase III : toutes
causes (Tariot & al)
SERENE phase II : focus MA
(Ballard 2022)

Versus APA (rétrospective)

Horne 2019

Descriptives

MCL/DLB : Sellers 2019,
Friedmann 2018, Mahajan 2018



Manque de RCT

Pas de méta-analyse !

Autres indications ?



Figure 3. Neuropsychiatric disorders and 5-HT_{2A} receptor. This figure summarizes the conditions studied in the clinical trials with pimavanserin. Abbreviations: IMP: impulsivity; INS: insomnia; DD: depressive disorder; DKN: dyskinesia; SCZ: schizophrenia; TS: Tourette syndrome [37–42].

Efficacité sur symptômes psychotiques

Dans la PPD

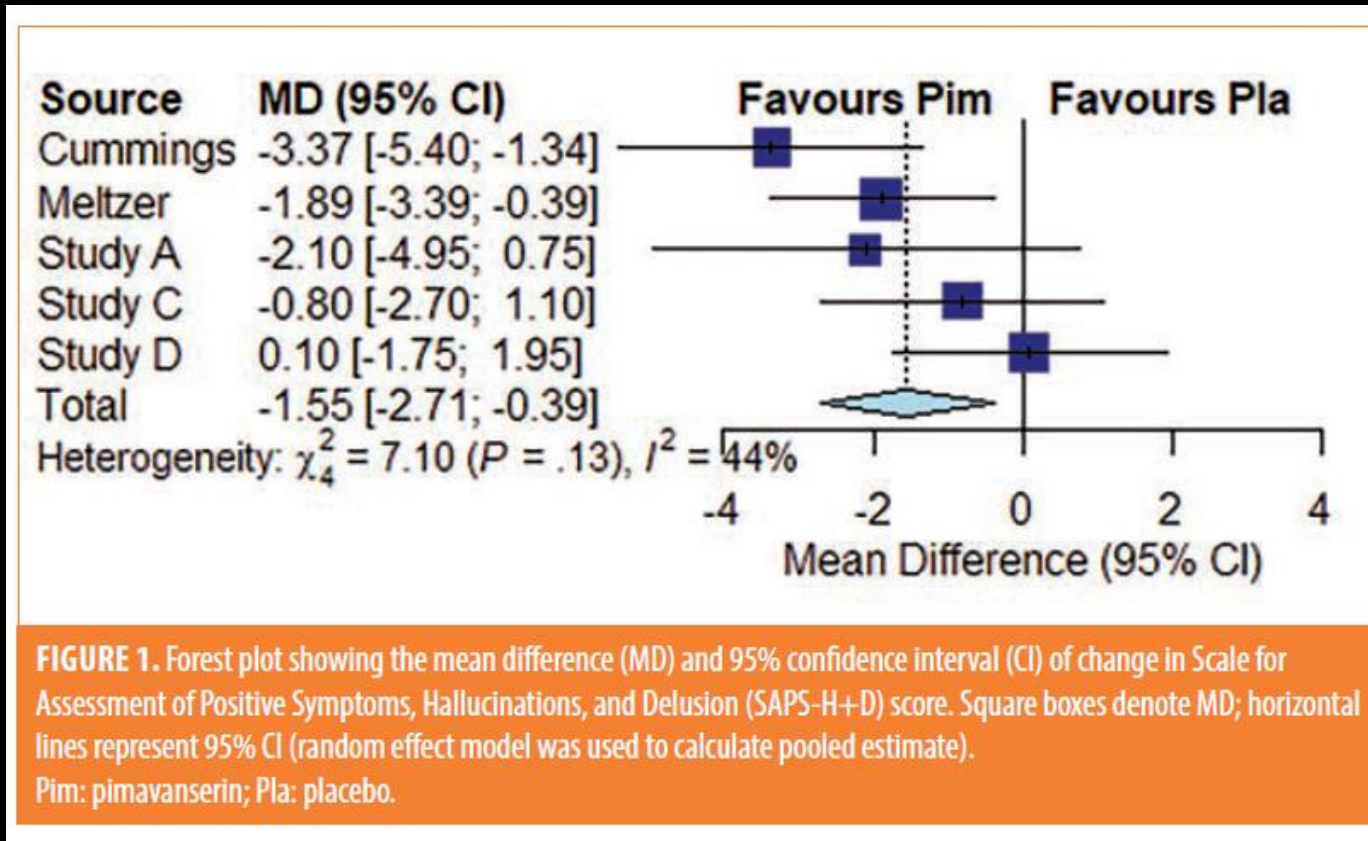
TABLE 1. Characteristics of the included studies in the meta-analysis

CHARACTERISTICS	CUMMINGS ET AL ²⁵	MELTZER ET AL ²⁴	CLINICAL TRIAL NCT00658567 ²⁴	CLINICAL TRIAL NCT00477672 ²⁷
Total enrollment, N	199	60	123	298
Design	Randomized parallel assignment, quadruple masking	Phase II, multi- center, randomized, placebo-controlled, double-blind trial	Randomized parallel assignment, quadruple masking	Randomized parallel assignment, quadruple masking
Follow-up duration	6 weeks	4 weeks	6 weeks	6 weeks
Intervention	Pimavanserin 40mg and placebo	Pimavanserin 20-40- 60mg	Pimavanserin 10mg, pimavanserin 20mg, and placebo	Pimavanserin 10mg, pimavanserin 40mg, and placebo
Primary endpoint	Change in SAPS score from Day 1 to Day 43	Change in SAPS score from Day 1 to Day 28	Change in SAPS score from Day 1 to Day 42	Change in SAPS score from Day 1 to Day 42

SAPS: Scale for Assessment of Positive Symptoms

Efficacité sur symptômes psychotiques

Dans la PPD (2)



Claire pour PDP (parkinson's disease psychosis)

Sans aucun impact moteur

Au point où recommandée en première intention dans PDP

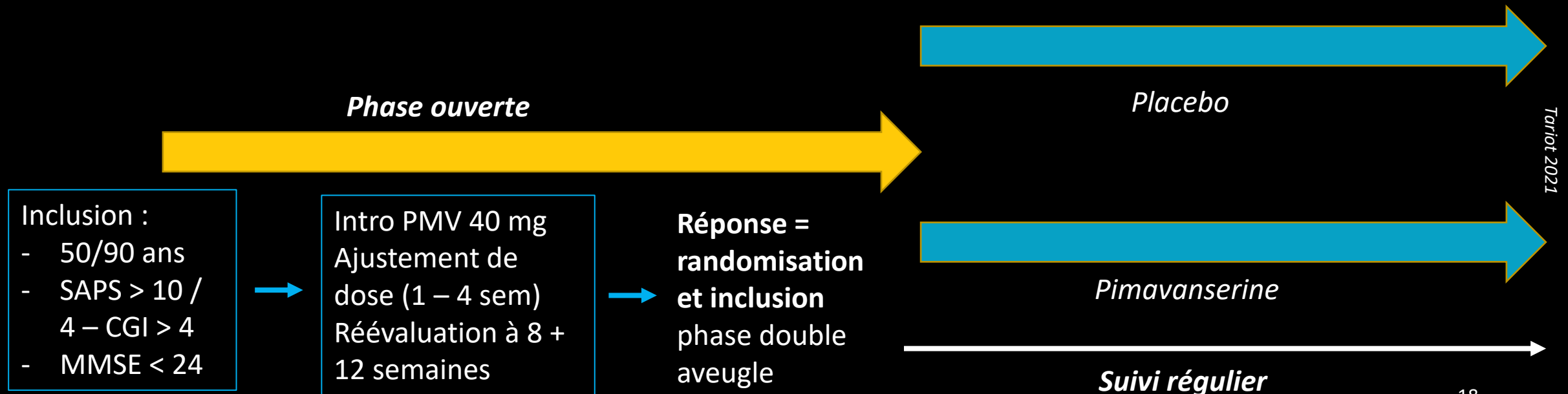
Mais : peu/pas de données sur patients avec démence

Potentiellement plus efficace ? Analyse sensibilité Cummings 2018

Efficacité sur symptômes psychotiques

Dans tous les TNCM : essai HARMONY

- Multicentrique (101 centres), prospectif
- Méthode d'arrêt randomisé (« randomized tapering study »)
- Phase ouverte puis phase en double aveugle
- Critère principal : rechute de symptômes psychotiques



Efficacité sur symptômes psychotiques

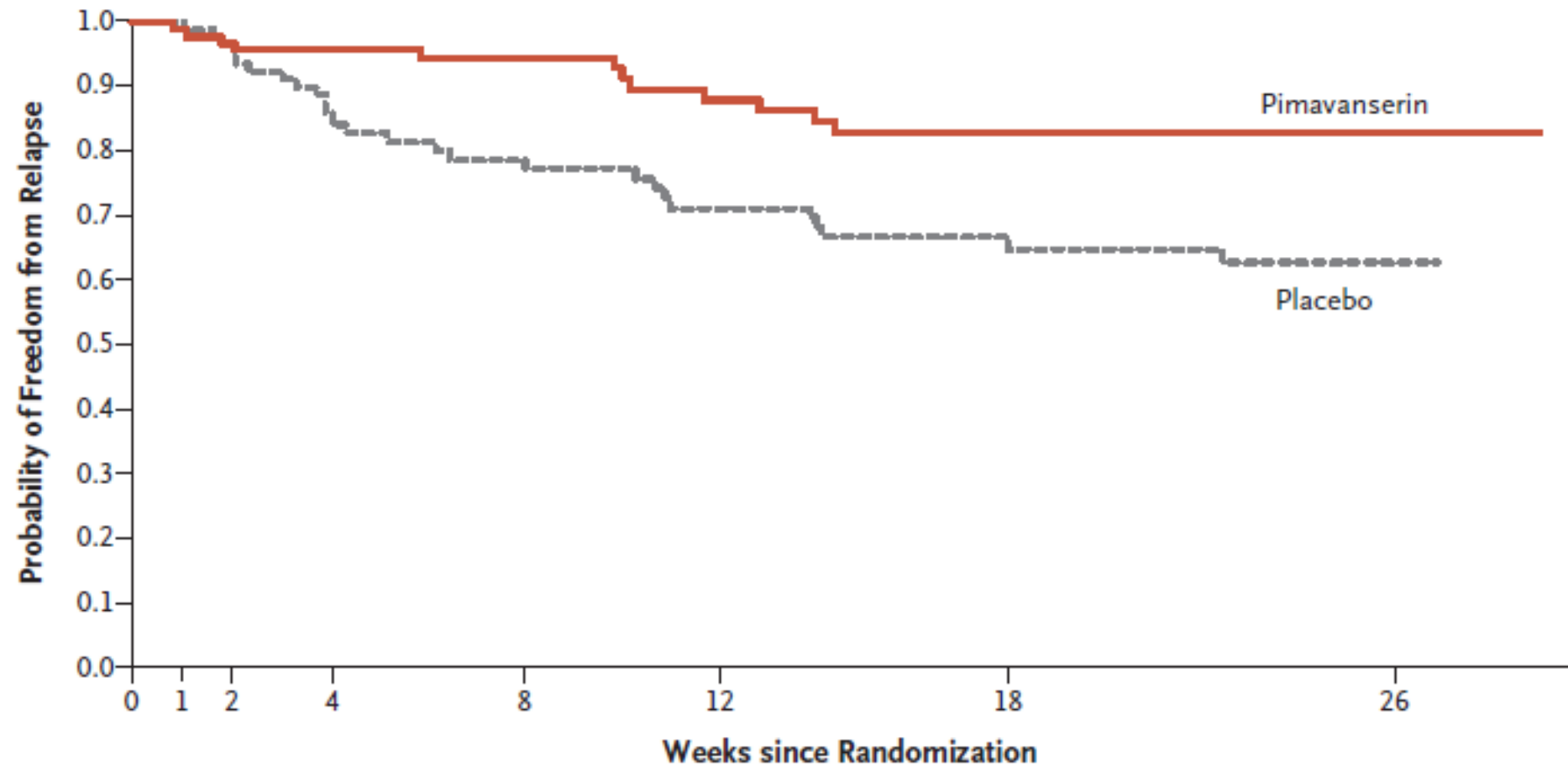
Dans tous les TNCM : essai HARMONY

Table 2. Cox Proportional-Hazards Regression Analysis of the Primary and Secondary End Points.*

End Point	Pimavanserin (N= 95)	Placebo (N=99)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary end point: relapse of psychosis				
Patients who had a relapse event — no. (%)	12 (13)	28 (28)	0.35 (0.17–0.73)	0.005
Patients with censored data — no. (%)	83 (87)	71 (72)		
Completed wk 26 without a relapse	37 (39)	28 (28)		
Prematurely discontinued before wk 26	9 (9)	10 (10)		
Were continuing in trial at time of data cutoff	37 (39)	33 (33)		
Secondary end point: trial discontinuation				
Patients who discontinued for any reason — no. (%)	21 (22)	38 (38)	0.45 (0.26–0.79)	0.005
Patients with censored data — no. (%)	74 (78)	61 (62)		
Completed wk 26 without a relapse	37 (39)	28 (28)		
Were continuing in trial at time of data cutoff	37 (39)	33 (33)		

* Shown are the results at the interim analysis among the 95 patients who were randomly assigned to continue receiving pimavanserin and the 99 patients who were assigned to receive placebo during the double-blind phase. The primary and secondary end points, which were assessed in time-to-event analyses, were tested hierarchically at the two-sided 0.0066 level to control trial-wise type I error, with relapse of psychosis being tested first.

A Relapse of Psychosis



No. at Risk

Pimavanserin	95	93	87	81	63	53	45	34
Placebo	99	94	89	73	56	47	39	22

Efficacité sur symptômes psychotiques

Versus autres APA

- Cohorte rétrospective (*Horn, 2019*) : **PMV vs QUET**
 - Environ 40-50 patients dans chaque groupe, et 5 à 15 avec MCL
 - Critère de jugement discutable (temps avant arrêt traitement/confrontation à l'effet rapporté dans dossier)
 - En gros :
 - + d'arrêt + précoce de QUET car EI, mais maintien car efficacité sur buts secondaires
 - + d'arrêt à moyen/long terme de PMV faute efficacité prolongée, mais efficacité rapide ?
 - + de patients MCL, + d'échec autres APA avant → en gros patients plus complexes ?
 - **Bizarre, contradictoire avec reste de la littérature**
- **PMV vs CLZ**
 - Aucune étude actuelle
 - Comparaison d'essais antérieurs CLZ sur CGI-S : **taille d'effet supérieure de la CLZ**
 - *Limites importantes de cette analyse*



Besoin de comparaisons directes !

Effets indésirables et sécurité

Effets indésirables

- Comparable/placebo dans premières études en %
- **Augmentation espace QTc chez 20% des patients**
- Sédation (*Dashtipour 2021*)
- **Céphalées, infection urinaire, constipation (*Tariot 2021*)**
- **OMI, nausées, confusion (*FDA 2018*)**
- **Aucun effet moteur**

VS autres APA :

- Pas plus de chutes, voire moins sur analyses sensibilité (*Layton 2022*)
- Moins d'HTO vs QUET (*Horn 2019*)
- Mortalité plus basse de 35% sur 1 an (*Mosholder 2022*)

Mortalité :

- Vs QUET : étude rétrospective où mortalité sur 2 ans inférieure à QUET et QUET + PMV (7,1% vs 11.5 et 12.1) *Moreno 2018*
- Idem vs QUET (*Horn 2019*)
- A long terme : sur 11 ans sans augmentation mortalité (*Ballard 2020*)

Avantages et inconvénients

Avantages

- Efficacité comparable aux APA
 - Doute vs CLZ
- Moins d'EI vs APA
- Aucun effet extrapyramidal
- Possibilité de combiner avec autres APA ?
 - *A vérifier si augmentation > APA seul*

Inconvénients

- Coût élevé
- *Taille d'effet*
- Latence avant effet (2-6 semaines mini)
- Interaction CYP3A4

Questions en suspens

- Efficacité vs CLZ ?
- Tolérance à long terme
- Intérêt combinaison PMV + APA vs APA ?
- Intérêt combinaison PMV + QUET vs CLZ seule ?

Utilisation pratique

- **Initiation sans APA** si possible
- En cas de **switch APA → PMV**
 - Introduction PMV à dose efficace (34 mg)
 - Puis décroissance progressive APA (4 semaines)
- **Attendre !**
 - *Efficacité à partir de 4-6 semaines dans certaines études*
- **Combinaison puis réduction APA antérieur ?**

En pratique, à l'UCC de Strasbourg

Combination of Pimavanserin and Trazodone in dementia with Lewy bodies - CASE REPORT-

Muller & al, 2023

Introduction

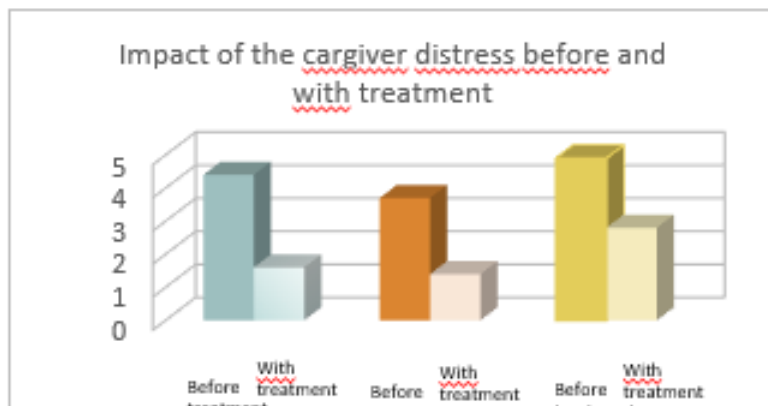
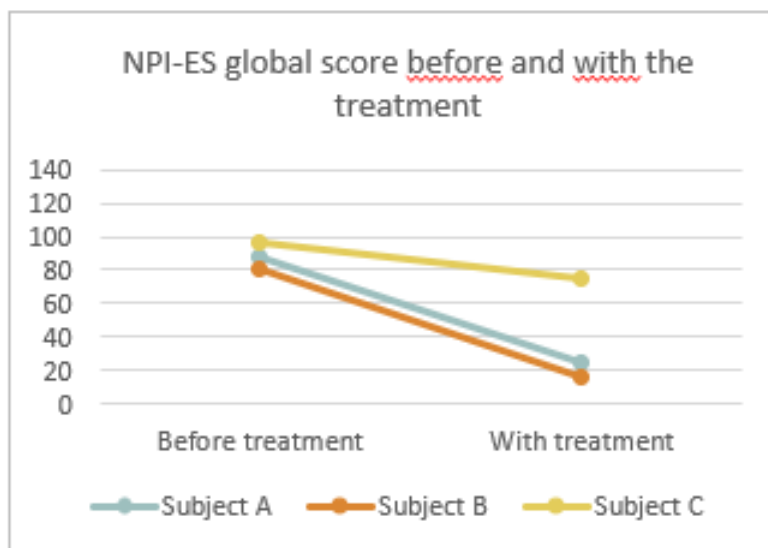
Dementia with Lewy bodies (DLB) is characterized by neurocognitive disorders, behavioural disorders including hallucinations, fluctuations, REM-sleep behavior disorders and parkinsonism. There is currently no curative treatment but a combination of symptomatic treatments including cholinesterase inhibitors, clozapine, and levodopa.

Description of the Cases

We describe 3 DLB patients hospitalized in the cognitive behavioural unit (UCC) at the University Hospitals of Strasbourg (HUS), who presented major visual hallucinations, delusion with frontal syndrome including disinhibition, agitation and aggression. The 3 patients did not tolerate clozapine (one because of neutropenia, one because of drowsiness and the last because of Pisa syndrome and falls). In view of their psychotic and frontal symptoms, we used pimavanserin and trazodone simultaneously. After 4 to 6 weeks of treatment, a significant improvement has been observed in the 3 patients, with a clear decrease in NPI-ES (NeuroPsychiatric Inventory) scores.

The first graphic shows the improvement of the NPI-ES global scores in the 3 patients.

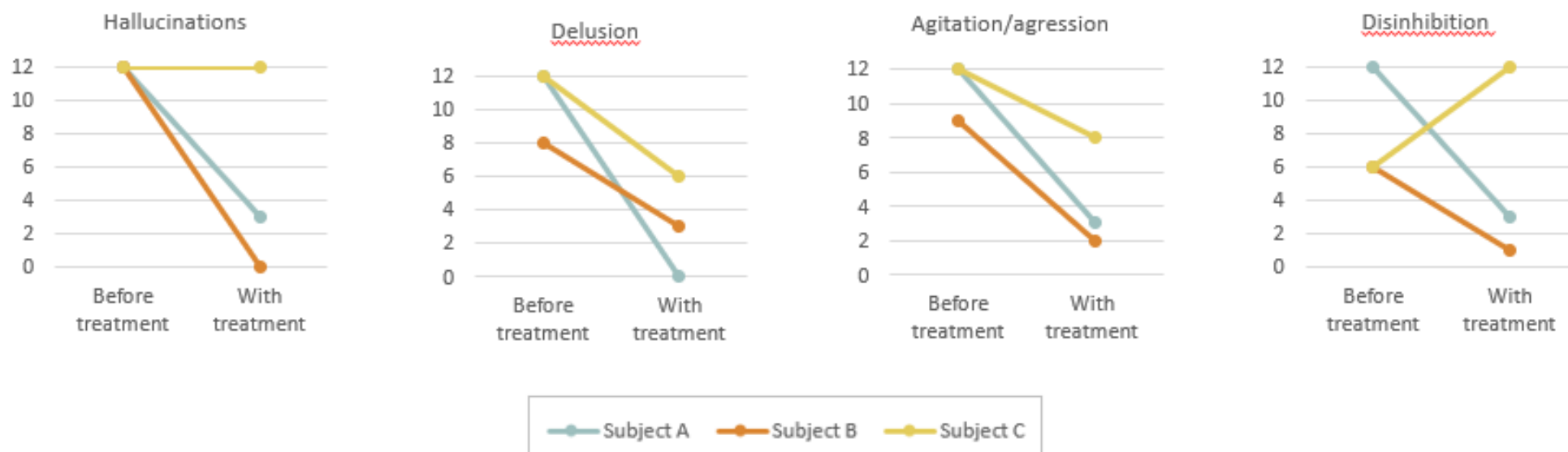
The second graphic shows the caregiver distress assessment before treatment and after 4 to 6 weeks of treatment. The rate of 1 means that the symptoms are slightly distressing. The rate of 5 means that symptoms are extremely distressing for caregivers.



Combination of Pimavanserin and Trazodone in dementia with Lewy bodies - CASE REPORT-

Results

The 3 DLB patients presented major visual hallucinations, delusion with frontal syndrome including disinhibition, agitation and aggression. The following graphs show the evolution of these symptoms before treatment and after **4 to 6 weeks of daily administration of 34mg of Pimavanserin and 100mg of Trazodone.**



Conclusion

Pimavanserin is a reverse agonist of 5HT-2A serotonin receptors used in patients with dementia and delusion. Trazodone is a serotonin reuptake inhibitor and 5-HT₂ receptor antagonist and is efficient for the treatment of the frontal syndrome, and used mainly in frontotemporal lobe dementia.

To our best knowledge, there is no previous described combination of these two treatments in DLB. A clinical trial combining these two molecules against behavioural disorders in DLB would be interesting in view of these preliminary results.

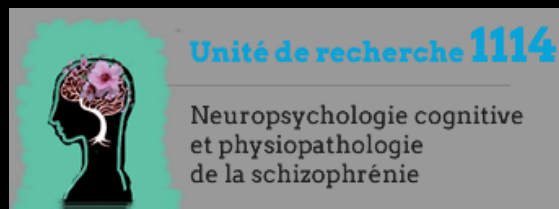


Remerciements



Aux Prs Fabrice Berna & Frédéric Blanc, aux Drs Jack Foucher & Michel Le Gal

Aux équipes médicales et soignantes de psychiatrie des HUS, du CMRR de Strasbourg, du CEMNIS.



fondation
fondamental

Pour aller plus loin

- Refs