

Novembre 1998

LES NOUVEAUX NEUROLEPTIQUESChristian Bryois
Médecin adjoint, ME**NOUVEAU MODELE DE COMPREHENSION DE L'ACTION ANTIPSYCHOTIQUE DES NEUROLEPTIQUES**

L'action des neuroleptiques classiques reste insatisfaisante en raison de leurs effets secondaires neurovégétatifs, endocrino-métaboliques et neurologiques souvent importants, mal tolérés par les patients et responsables, en partie, de la mauvaise compliance. En outre, 20 à 40 % des patients atteints de schizophrénie et présentant des manifestations aiguës de leur psychose n'y répondent pas ou partiellement et 35 à 50 % des patients souffrant de schizophrénie rechutent dans l'année. Enfin, les neuroleptiques ont une action prédominante sur les symptômes positifs et n'améliorent que peu ou pas les symptômes négatifs de la schizophrénie tels que le retrait social, l'appauvrissement et l'émoussement affectifs, l'apragmatisme, l'autisme, rendant ainsi la réinsertion sociale de ces patients difficile et les laissant souvent invalides.

La mise en évidence de psychoses induites par des substances entraînant la libération de dopamine telles la D-amphétamine et la cocaïne, ainsi que la découverte d'une relation entre l'efficacité clinique des neuroleptiques et leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D_2 , ont été à la base de l'hypothèse de l'hyperactivité dopaminergique de la schizophrénie.

Toutefois, sans remettre complètement en cause cette hypothèse, les progrès réalisés ces 15 dernières années en neurosciences, avec l'identification de très nombreux neurotransmetteurs ainsi que de neurorécepteurs, ont progressivement complexifié cette théorie ; on envisage actuellement plus volontiers un dysfonctionnement des voies dopaminergiques qu'une hyperactivité dopaminergique.

En effet, la neuro-anatomie a permis de reconnaître 4 voies dopaminergiques ascendantes. Le système mésolimbique serait impliqué dans le contrôle du comportement et son hyperactivité pourrait être à la base des idées délirantes et des hallucinations. On pense que la diminution des hallucinations et des idées délirantes est due à un blocage des récepteurs dopaminergiques D_2 post-synaptiques de ce système. La voie nigrostriée est, elle, impliquée dans le contrôle des mouvements. Lorsque ses récepteurs dopaminergiques post-synaptiques sont bloqués, cela entraîne des troubles de la motricité sous forme de symptômes extrapyramidaux. Le système mésocortical joue un rôle, bien que celui-ci soit encore fort discuté, dans l'apparition des symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie. Enfin le système tubéro-infundibulaire contrôle la sécrétion de prolactine. Lorsque ses récepteurs dopaminergiques post-synaptiques sont bloqués, ce système est responsable d'une élévation de la prolactinémie et de l'apparition d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée.

La "redécouverte", en 1988, de la clozapine a été un événement majeur. Kane a démontré pour la première fois depuis l'introduction de la chlorpromazine que la clozapine est plus efficace que les autres neuroleptiques pour traiter la schizophrénie résistante. Par ailleurs, elle améliore les symptômes négatifs et ses effets extrapyramidaux sont très rares et peu intenses.

En quoi se distingue la clozapine par rapport aux autres neuroleptiques? Tout d'abord, les neuroleptiques classiques ont une action sur 4 neurorécepteurs au maximum, à savoir les récepteurs dopaminergiques D_2 , α -adrénergiques, histaminergiques et muscariniques, tandis que la clozapine a une action sur au moins 9 neurorécepteurs; elle antagonise notamment les récepteurs dopaminergiques D_2 mais particulièrement les récepteurs D_1 et D_4 . Elle agit par ailleurs sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1c} et 5-HT₃ et surtout sur les récepteurs 5-HT₂. Enfin, elle bloque les récepteurs histaminiques, anticholinergiques (muscariniques) et α_1 -adrénergiques.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer son action thérapeutique particulière. Premièrement, elle interagit sur de très nombreux récepteurs. Deuxièmement, elle entraîne un blocage des récepteurs dopaminergiques et 5-HT₂. Troisièmement, la clozapine aurait une action sélective sur le système mésolimbique par rapport au système nigrostrié (récepteurs D₄). Quatrièmement, elle présente une affinité plus grande pour les récepteurs D₁ et D₄ que pour les récepteurs D₂. Cinquièmement, on évoque son action particulière sur le système adrénergique par l'intermédiaire des récepteurs α_1 -adrénergiques. C'est entre autres sur la base de ces hypothèses que de nombreuses nouvelles molécules sont actuellement à l'étude.

L'hypothèse la plus féconde, issue du mécanisme d'action supposé de la clozapine, est celle des neuroleptiques qui antagonisent à la fois les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques 5-HT₂. Cette hypothèse a été appuyée par des études qui ont montré que la ritansérine, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₂ sans action sur les récepteurs dopaminergiques, entraîne une amélioration des symptômes négatifs et des effets extrapyramidaux lorsqu'elle est donnée en traitement d'appoint à des schizophrènes. Toutefois, la ritansérine s'est révélée inefficace sur les symptômes positifs.

LA RISPERIDONE

Pharmacodynamique

La rispéridone est un puissant antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et dopaminergiques D₂, ce qui lui confère son efficacité thérapeutique. Cette substance a aussi une action sur les récepteurs histaminergiques et sur les récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques. Par ailleurs, elle présente une affinité supérieure pour les récepteurs D₂ du système mésolimbique par rapport aux récepteurs D₂ du système nigrostriatal.

Pharmacocinétique

La rispéridone est rapidement absorbée après une administration orale, et son pic plasmatique se situe aux environs de deux heures. Sa demi-vie est comprise entre deux et dix heures. Elle est métabolisée par le foie et son métabolite principal est la 9-hydroxy-rispéridone qui est elle-même un métabolite actif ayant les mêmes propriétés pharmacodynamiques que la substance mère, ainsi qu'une demi-vie plasmatique de vingt-quatre heures. La rispéridone est liée à 88% avec les protéines plasmatiques et la 9-hydroxy-rispéridone à 77%. L'excrétion est principalement rénale. Chez le patient présentant une insuffisance hépatique on note une augmentation de la fraction non liée aux protéines plasmatiques qui peut entraîner une augmentation des effets pharmacologiques nécessitant une diminution de moitié des doses recommandées. En outre, il est nécessaire de prendre des mesures similaires chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal car la demi-vie est plus longue et les concentrations plasmatiques plus importantes chez ces patients.

Posologie

La prise du médicament se fait 2 x/j. La posologie optimale chez l'adulte se situe entre 2 et 4 mg/j. Pour la majorité des patients la dose optimale est de 3 mg/j. La dose de 10 mg/j ne devrait pas être dépassée, le risque de syndrome extrapyramidal augmentant avec la dose. Les patients présentant un épisode aigu de schizophrénie ou une schizophrénie chronique devraient commencer le traitement par 2 mg/j et l'augmenter progressivement de 2 mg/j.

Efficacité

La rispéridone a été évaluée dans des essais en double aveugle, la plupart du temps contre l'halopéridol. De manière générale, elle s'est montrée plus efficace que l'halopéridol pour les symptômes positifs et négatifs chez le schizophrène chronique. En ce qui concerne les symptômes négatifs, la rispéridone n'était supérieure à l'halopéridol que durant les huit premières semaines. Par ailleurs, elle s'est montrée aussi efficace que l'halopéridol dans le cadre d'exacerbation aiguë de schizophrénie chronique. Enfin, les données non publiées ont montré que la Rispéridone (4 à 8 mg/2 x/j) était aussi efficace que la clozapine (400 mg/j) dans le cadre d'épisodes aigus de schizophrénie.

Dans le cadre des schizophrénies chroniques ayant montré une résistance ou une intolérance aux neuroleptiques conventionnels, une étude en double-aveugle comparant la clozapine (dose journalière moyenne 291 mg) à la rispéridone (dose journalière 6,4 mg) sur huit semaines a montré une efficacité et une tolérance comparables pour les deux produits.

Effets secondaires

La rispéridone est généralement bien tolérée, les effets secondaires les plus communément rapportés sont la somnolence, l'asthénie, l'insomnie, l'agitation, l'anxiété et les maux de tête. Par ailleurs, la rispéridone entraîne moins de syndromes extrapyramidaux que l'halopéridol, mais cet effet est dose-dépendant. Pour éviter un phénomène d'hypotension orthostatique, il est conseillé d'initier le traitement avec des petites doses qui seront augmentées graduellement. Aucune perturbation significative des examens biologiques et hématologiques n'a été rapportée. La rispéridone peut entraîner une augmentation du taux plasmatique de prolactine qui peut être associée à des règles irrégulières, des ménorragies, un syndrome d'aménorrhée-galactorrhée chez la femme ainsi qu'à une diminution de la libido dans les deux sexes. Seules les ménorragies sont plus fréquentes avec la rispéridone qu'avec l'halopéridol. En outre, la rispéridone peut entraîner dans les traitements à long terme une prise pondérale.

Conclusion

La rispéridone est un composé avec une action antagoniste sérotoninergique 5-HT₂ et dopaminergique D₂. C'est un neuroleptique efficace dont on attend qu'il ait un avantage sur les neuroleptiques classiques en ce qui concerne les symptômes négatifs de la schizophrénie. Par ailleurs, le risque de développer des effets extrapyramidaux est inférieur par rapport à l'halopéridol, mais cet effet est dose-dépendant.

LE SERTINDOLE

Pharmacodynamique

Le sertindole est un dérivé phénylindol qui présente une affinité importante pour les récepteurs 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, D₂ et alpha₁-adrénergiques. Il présente par ailleurs une affinité plus faible pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et une très faible affinité pour les récepteurs alpha₂-adrénergiques, histaminergiques H₁ et muscariniques (1). Enfin, on note in vitro une sélectivité 100 fois supérieure pour les récepteurs D₂ mésolimbiques par rapport aux récepteurs D₂ situés dans le système nigrostrié. On attend de cette sélectivité une pleine activité antipsychotique avec peu ou pas d'effets extrapyramidaux.

Pharmacocinétique

Le sertindole est bien absorbé après une prise orale et son pic plasmatique se situe aux environs de 10 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est de 99,5% et sa demi-vie est d'environ 73 heures. Il est métabolisé dans le foie par l'intermédiaire des cytochromes P₄₅₀ 2D₆ et 3A. Les inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀ 2D₆ tels que la fluoxétine et la paroxétine peuvent augmenter la concentration plasmatique du sertindole. Les inducteurs du cytochrome P₄₅₀ 3A telles la carbamazépine et la phénytoïne peuvent quant à eux réduire la concentration plasmatique du sertindole.

Enfin, la pharmacocinétique n'est pas influencée de manière significative par l'âge, le sexe ou l'insuffisance rénale. Toutefois, chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction hépatique, il est nécessaire de faire une titration plus lente du sertindole et de donner une posologie d'entretien plus basse. Dans le cadre d'une insuffisance hépatique, le sertindole est contre-indiqué. Les deux métabolites, le déhydrosertindole (60%) et le norsertindole (40%) ne participent pas de manière significative à l'effet thérapeutique.

Posologie

La prise du médicament se fait une fois par jour par voie orale. Pour éviter une hypotension orthostatique, il convient de commencer le traitement avec une dose initiale de 4 mg qui sera augmentée par tranches de 4 mg tous les deux jours pour atteindre une dose d'entretien quotidienne se situant entre 12 et 24 mg au maximum. La fourchette optimale se situe probablement entre 16 et 20 mg/jour.

Efficacité

L'efficacité du sertindole a été évaluée dans des études en double aveugle contre l'halopéridol et placebo chez des patients hospitalisés et souffrant de schizophrénie ou de psychose schizo-affective. Ces études ont confirmé que le sertindole était supérieur au placebo et d'efficacité globale équivalente à celle de l'halopéridol, avec un avantage par rapport à ce dernier en terme d'efficacité sur les symptômes négatifs.

Effets secondaires

Le sertindole a confirmé sur le plan clinique ce que laissaient prévoir les études neuropharmacologiques: la fréquence des manifestations extrapyramidales est plus faible que celle observée lors de traitements avec l'halopéridol. Elle est même parfois comparable à celle observée sous placebo.

Le sertindole est généralement bien toléré, les effets secondaires les plus communément rapportés sont: congestion nasale, vertiges, diminution du volume éjaculatoire et hypotension orthostatique (en raison de son antagonisme alpha₁-adrénergique), sécheresse buccale, oedèmes périphériques, augmentation de poids et allongement de l'espace QT.

Bien que le prolongement du QT n'ait pas été associé lors des études à des troubles cardiaques et qu'il soit similaire à celui observé avec d'autres neuroleptiques ou antidépresseurs tricycliques, il est sage, vue la possibilité d'une association entre un allongement d'un espace QT et l'apparition d'une tachycardie ventriculaire, d'effectuer un électrocardiogramme avant l'introduction du sertindole et à la fin de la période de titration. Si l'espace QT-C₂ (correction par la racine cubique de l'intervalle QT) observé est ≥ 520 ms, l'interruption du traitement est recommandée. Le sertindole est par ailleurs contre-indiqué chez les patients présentant un QT allongé ou prenant des médicaments allongeant l'espace QT (antidépresseurs tricycliques, thioridazines, anti-arythmiques, tefénadines, etc). Enfin, on peut observer une augmentation de la prolactinémie qui reste toutefois à la limite supérieure de la normale.

OLANZAPINE

L'olanzapine est une thiénobenzodiazépine ressemblant pharmacologiquement à la clozapine et présentant une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques (5 HT_{2a}, 5 HT_{2c}), dopaminergiques (D₁, D₂, D₄), muscariniques (M₁), α_1 -adrénergiques et histaminergiques. Il est en outre à noter que l'olanzapine antagonise de manière plus importante les récepteurs 5-HT_{2a} que les récepteurs D₂.

Une étude en double aveugle multicentrique comparant 3 doses fixes d'olanzapine (2,5 - 7,5 mg/j. / 7,5 - 12,5 mg/j. / 12,5 - 17,5 mg/j.) au placebo et à l'halopéridol (10 à 20 mg/j.) durant 6 semaines, chez 335 patients hospitalisés souffrant de schizophrénie, a montré chez les groupes sous olanzapine (7,5 - 12,5 mg/j. et 12,5 - 17,5 mg/j.) ainsi que sous halopéridol, une amélioration significativement supérieure à la BPRS par rapport au groupe placebo. En outre, le groupe sous olanzapine (12,5 à 17,5 mg/j.) montrait une amélioration statistiquement significative par rapport aux groupes halopéridol et placebo pour les symptômes négatifs évalués par la SANS. Enfin, les patients traités par l'olanzapine montrèrent moins d'effets extrapyramidaux et d'élévation de la prolactinémie que les patients traités avec de l'halopéridol.

Beuzen et al [26] rapportent une étude en double aveugle, multicentrique, portant sur 152 patients souffrant de schizophrénie, distribués en 3 groupes (olanzapine 1 mg/j., olanzapine 10 mg/j. et placebo). Ils démontrent que les patients dans le groupe olanzapine 10 mg/j. présentent une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui concerne la BPRS, la CGI et la PANSS totale, échelles positive et négative. Il n'y avait pas de différence entre le groupe sous placebo et le groupe sous olanzapine 1 mg. Enfin, l'incidence des traitements aigus de symptômes extrapyramidaux est inférieure dans le groupe olanzapine 10 mg (8%) par rapport au groupe placebo.

Satterlee (1996) rapporte une étude en double aveugle comparant l'olanzapine 5 à 20 mg/j. à l'halopéridol 5 à 20 mg/j. chez 1996 patients ambulatoires (83,1% patients souffrant de schizophrénie, 1,9% de troubles schizophréniformes et 15% de troubles schizo-affectifs). Dans cette étude sur 6 semaines, 66,4% des patients sous olanzapine par rapport à 46,8% des patients sous halopéridol sont allés au terme. Les interruptions pour manque d'efficacité ou effets secondaires ont été plus importantes de manière significative dans le groupe halopéridol que dans le groupe olanzapine. Les patients sous olanzapine ont montré une amélioration statistiquement significative par rapport à l'halopéridol, aux échelles BPRS, CGI, MADRS et, pour les symptômes négatifs, à la PANSS. Enfin, les deux traitements se sont révélés d'une efficacité similaire en ce qui concerne les symptômes positifs évalués par la BPRS et la PANSS. Sur le plan des effets extrapyramidaux, il y avait de manière statistiquement significative moins de traitements d'urgence pour dystonie, parkinsonisme ou akathisie dans le groupe olanzapine que dans le groupe halopéridol.

En conclusion, l'olanzapine semble aussi efficace que l'halopéridol sur les symptômes positifs de la schizophrénie. Par contre, elle est plus efficace que l'halopéridol sur les symptômes négatifs de cette affection. On note moins d'effets extrapyramidaux et d'augmentation de la prolactinémie que chez les patients sous halopéridol. Les effets secondaires les plus importants de l'olanzapine sont la constipation, la sécheresse de bouche, la somnolence et l'augmentation des transaminases hépatiques.

CONCLUSION

La rispéridone, le sertindole et l'olanzapine sont trois molécules riches de promesses. Les premières études semblent confirmer leur efficacité, évaluée essentiellement sur la base de l'évolution des scores sur des échelles telles que la BPRS, la PANSS, la SANS et la CGI. Ces substances sont donc aussi efficaces sur les symptômes positifs de la schizophrénie que l'halopéridol. D'autres arguments portent à penser que l'olanzapine, le sertindole et le la rispéridone seraient efficaces contre les symptômes négatifs de cette affection. Toutefois, il manque encore d'études dans ce type d'indication comparant ces 3 molécules entre elles. En tout état de cause, leur apport principal semble résider dans leur faible capacité à induire des effets extrapyramidaux. Ceci, en plus de leur efficacité sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, pourraient être un facteur déterminant pour améliorer la compliance et par-là même le pronostic de cette affection. Les nouveaux neuroleptiques pourraient ainsi entraîner un changement du même ordre que celui qui est apparu lors de l'introduction des ISRS par rapport aux antidépresseurs tricycliques.

La bibliographie est à disposition chez l'auteur.

Président : Ch. Bryois - Membres de la commission : P. Baumann - Th. Buclin - J.-M. Chanez - H. Lambert - I. Lenarth - C. Lima - P. Meister - Y. Schnegg - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud / secrétariat Dr Bryois - DUPA - Clinique B - Site de Cery - 1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69