

Antipsychotiques atypiques Hier et aujourd'hui

Le développement des antipsychotiques atypiques a modifié la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie ou de troubles de l'humeur. Avec un bon profil d'efficacité, ils réduisent la iatrogénie neurologique, mais ne sont cependant pas dépourvus d'effets indésirables. Tour d'horizon avec le Dr Marc Masson.

LES PREMIERS antipsychotiques (AP) atypiques sont apparus il y a une vingtaine d'années. S'ils ont des caractéristiques communes, il existe des spécificités selon les molécules dans l'impact clinique et les effets secondaires.

Le premier de cette famille, l'amisulpride, montrait déjà une très bonne tolérance neurologique avec l'absence d'atteinte extrapyramidale, mais avec une iatrogénie endocrinienne assez fréquente.

La rispéridone a prouvé une grande efficacité antipsychotique vis-à-vis des manifestations productives et comme antimaniaque avec, à faible dose, une meilleure tolérance neurologique que les AP classiques ; mais au-delà de 4 mg/j peuvent survenir des signes neurologiques (dyskinésies et symptômes extrapyramidaux). Son grand atout pour l'observance est l'existence d'une forme retard (en injection bimensuelle) ; on attend prochainement une forme mensuelle.

Lolanzapine est très efficace, à la fois dans les troubles psychotiques et sur les symptômes maniaques, avec une dimension antidépressive lorsqu'elle est associée à un antidépresseur dans la dépression bipolaire. En revanche, en dérégulant la leptine, elle provoque, chez un tiers des patients, une prise de poids potentiellement importante dès les premières semaines de traitement, ainsi que du diabète en cas d'antécédents personnels ou familiaux. Elle est donc souvent préférée pour les traitements à court terme, mais, en l'absence d'effets secondaires, elle peut être prescrite sur le long terme.

L'aripiprazole, agoniste partiel dopaminergique, a un profil pharmacologique différent, avec une très bonne tolérance sur le plan neurologique et une prise de poids rarissime, mais, de manière dose-dépendante (au-delà de 15 mg/j), elle peut entraîner, chez près d'un patient sur trois, une akathisie. À très faible dose (2,5 mg/j), elle potentialise en quelques jours les effets des antidépresseurs, surtout les IRS, mais elle n'a pas l'AMM en France dans cette indication. On attend une forme retard.

La quétiapine n'est disponible en France que depuis quelques mois alors qu'elle est commercialisée dans de nombreux pays depuis

une dizaine d'années. Elle a l'AMM pour les schizophrénies et pour les troubles bipolaires en traitement curatif et prophylactique. Son effet varie selon la posologie : antidépresseur aux faibles doses (jusqu'à 300 mg/j), elle a des propriétés antimaniaques et antipsychotiques aux fortes doses (de 600 à 800 mg/j). On observe régulièrement une sédation transitoire lors de l'initiation du traitement (qui doit se prendre au coucher).

Un autre AP atypique, l'asénapine, devrait être mis sur le marché en France en 2013.

Des choix thérapeutiques personnalisés. Toutes ces molécules ont montré une efficacité identique ou supérieure à celle des neuroleptiques classiques et leurs spécificités permettent d'orienter la prescription initiale selon le profil clinique du patient. « En pratique, on peut privilégier les indications

suivantes : la rispéridone s'adresse aux troubles psychotiques avec symptômes positifs (hallucinations et/ou idées délirantes), l'aripiprazole aux schizophrénies avec symptômes négatifs (déficitaires), la rispéridone et l'olanzapine aux accès maniaques, l'aripiprazole et la quétiapine seuls ou en potentialisateurs aux manifestations dépressives, explique le Dr Masson. En revanche, si la prescription au long cours à visée prophylactique ne fait plus débat dans les schizophrénies, à condition d'une bonne observance, il reste à prouver que les AP atypiques exercent un effet stabilisateur de l'humeur au long cours. L'attention doit aussi se porter sur la tolérance neurologique au long cours. »

> Dr MAÏA BOVARD-GOUFFRANT

D'après un entretien avec le Dr Marc Masson, clinique du Château, Garches.

Évaluation des antidépresseurs De l'Evidence Based Medicine à la pratique

Pour le Pr Jean-Philippe Boulenger, ce n'est pas l'utilité des antidépresseurs qu'il faut remettre en cause, mais les diagnostics de dépression qui sont portés en excès.

LA POLÉMIQUE sur les antidépresseurs (AD), qui seraient prétendument plus dangereux qu'efficaces, n'a pas lieu d'être. « En effet, lorsque le diagnostic de dépression majeure est bien posé, les études montrent que les AD font mieux que le placebo. En revanche, il y a très peu d'études rapportant la supériorité d'un AD par rapport à un autre. Ce qui diffère entre eux concerne plutôt leur tolérance : certains ont davantage d'effets secondaires digestifs, d'autres des effets sédatifs, etc., mais aucun ne pose véritablement de problème de dangerosité, sauf si l'on utilise des tricycliques à dose excessive (en raison d'un risque suicidaire accru), ce qui ne se fait plus » remarque le Pr Boulenger.

Des essais cliniques pas toujours représentatifs. Le seul reproche que l'on puisse faire aux essais cliniques est qu'ils sont menés chez des patients typiques, sans aucun autre trouble associé à la dépression. « Or moins de la moitié des patients qui consultent répondent aux critères qui permettraient de les faire entrer dans ces essais cliniques ! En pratique, l'on est pourtant bien obligé d'utiliser les AD en dehors de ce profil typique », regrette le Pr Boulenger.

Une grande étude réalisée aux États-Unis (étude Star D), dans laquelle des dépressifs ont été inclus selon des critères beaucoup plus larges, peut éclairer les spécialistes sur la conduite à tenir. Ils ont d'abord été traités par un ISRS et moins de la moitié d'entre eux a répondu favorablement au traitement. Les non-répondeurs ont reçu un autre traitement (pharmacologique ou pas), puis, s'ils ne répondaient toujours pas, un troisième et, enfin, un qua-

trième. Il n'a pas été trouvé de différence majeure entre les diverses options thérapeutiques. « À la fin du quatrième essai, plus de 80 % des patients étaient sortis de leur dépression, ce qui prouve bien qu'il est important de ne pas s'en tenir à un premier échec et qu'un état dépressif majeur n'est pas facile à traiter », souligne le Pr Boulenger.

Au total, si les patients n'ont pas un trouble avéré de dépression ou d'anxiété, la prescription d'un AD n'est pas fondée car, dans les formes mineures, il n'y a pas de différence entre le traitement et le

placebo. Or l'excès de prescriptions d'AD concerne surtout ces cas mineurs qui relèveraient davantage d'une psychothérapie. « Mais, en cas de dépression majeure, l'AD se révèle supérieur au placebo. Il faut donc bien respecter les critères définissant une dépression, c'est-à-dire la présence de symptômes dépressifs constants, quoi qu'il se passe autour de soi, depuis au moins deux semaines, avec un retentissement fonctionnel et somatique. L'anxiété généralisée, le TOC, le trouble panique et la phobie sociale peuvent également relever

d'un AD, alors que les troubles anxieux ponctuels ou sans retentissement ne sont évidemment pas de bonnes indications », poursuit le Pr Boulenger.

Les AD ayant un effet progressif, l'amélioration se fait sentir au bout de huit à quinze jours. La surveillance est donc importante au début afin de prévenir le risque de conduites suicidaires. Sans qu'il y ait besoin d'augmenter la dose, l'amélioration, si elle se manifeste, ira crescendo pour être maximale après six à huit semaines de traitement. « Si, au bout de deux semaines, une amélioration est no-

tée, il ne faut pas augmenter les doses, mais se laisser un délai supplémentaire de quatre semaines. De même, il faut au minimum six mois de traitement pour obtenir une stabilisation de l'humeur. Enfin, les benzodiazépines ne sont plus systématiques, mais uniquement indiquées en cas de troubles anxieux, d'agitation ou de troubles du sommeil majeurs associés », conclut le Pr Boulenger.

> Dr NATHALIE SZAPIRO

D'après un entretien avec le Pr Jean-Philippe Boulenger, CHU, Montpellier.

Recherche en chronobiologie

ON DISTINGUE deux types de marqueurs biologiques dans la dépression : les marqueurs - état et les marqueurs - trait. Seuls les premiers sont contemporains de l'épisode dépressif (et réapparaissent en cas de récurrence), mais absents avant et après.

Une étude interrégion. « Dans le cadre de notre programme de recherche, nous nous intéressons plus particulièrement à trois marqueurs - état : l'activité locomotrice, la température centrale et la fréquence cardiaque. Ces trois paramètres qui fluctuent dans le temps ont une variabilité circadienne. Nous avons donc cherché à savoir si les patients ayant une dépression présentaient une anomalie à ce niveau et la réponse est oui », explique le Pr Haffen. Ces rythmes sont décalés par rapport à la normale et ils ont un écrasement de leur amplitude avec une altération de l'angle de phase, c'est-à-dire du lien existant entre les différents rythmes.

« Ce constat est important car nombreux sont les facteurs qui peuvent influencer sur chaque rythme pris isolément. En revanche, la relation de phase est beaucoup plus facile à apprécier. C'est pourquoi nous avons sou-

haité vérifier si cette relation de phase initiale pouvait être prédictive d'une dépression et si elle se modifiait en cas de rémission. Pour cela, nous sommes en train de développer des outils, notamment un dispositif miniaturisé que le patient pourrait porter sur lui durant plusieurs jours et qui pourrait, à l'avenir, être couplé à un système de type Wi-Fi. Nous espérons aussi arriver à anticiper l'émergence d'un nouvel épisode, mais nous n'en sommes encore qu'au début, nous étant donné deux ans pour inclure 80 patients, âgés de 25 à 60 ans, dans les trois centres participants (Besançon, Dijon et Strasbourg). Le suivi des patients sera de six mois (premiers résultats pas avant 2015) », précise le Pr Haffen. Cette étude pourrait aussi permettre de vérifier s'il existe un risque suicidaire associé à l'altération des différents paramètres étudiés car, chez les patients en dépression ayant un éveil précoce, on sait qu'il existe un risque accru de passage à l'acte. Enfin, les effets d'un antidépresseur sur ces altérations seront aussi étudiés.

> Dr N. S.

D'après un entretien avec le Pr Emmanuel Haffen, CHU, Besançon.