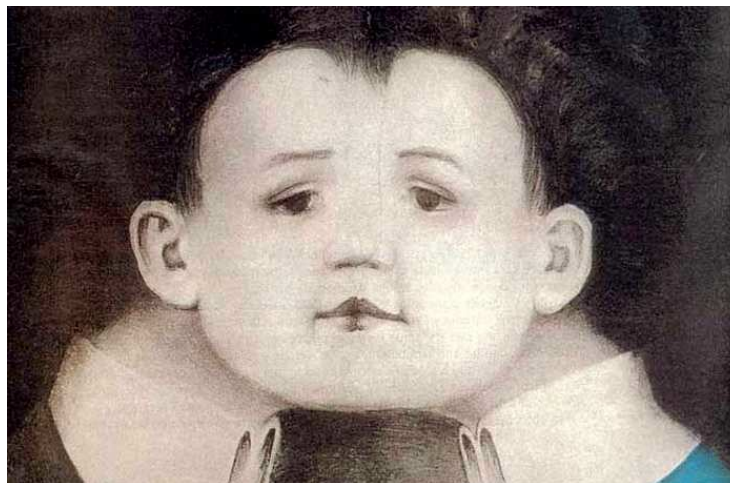


Antipsychotiques Typiques ou Atypiques: encore d'actualité?



Comment choisir un antipsychotique?
Cas pratiques

E. Wagner
M. Besson

Colloque Vaud-Genève, 6 février 2014

Antipsychotiques typiques et atypiques

Atypiques: Moins d'effets extrapyramidaux.

Plus d'effets sur les symptômes
négatifs de la schizophrénie.

Antipsychotiques typiques et atypiques

Atypiques: Moins d'effets extrapyramidaux.

Plus d'effets sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Prise de poids, syndrome métabolique.

Risque CV et démence patient âgé.

Antipsychotiques typiques et atypiques, tjs d'actualité?

Nouvelles molécules continuent d'arriver sur le marché → « *de plus en plus atypiques* ».

Coût: 14,5 billion de dollars 2014

Cost-effectiveness des nvlls molécules?

Apport? Efficacité et tolérance?

Effects of Antipsychotics on Neurotransmitters/Receptors*

	Chlorpromazine	Methotrimeprazine	Pericyazine	Pipotiazine	Thioridazine	Fluphenazine	Perphenazine	Thioproperazine	Trifluoperazine	Haloperidol	Loxapine
D ₁ blockade	+++	?	?	?	+++	+++	+++	?	+++	+++	+++
D ₂ blockade	+++	+++	++++	+++++	+++++	+++++	++++	+++++	+++++	+++++	++++
D ₃ blockade	++++	?	?	+++++	++++	+++++	?	++++	?	++++	?
D ₄ blockade	++++	?	?	?	++++	++++	?	+++	+++	+++++	++++
H ₁ blockade	+++	+++++	?	?	+++	+++	++++	?	++	+	+++
M ₁ blockade	+++	?	?	?	++++	+	+	?	+	+	++
α ₁ blockade	++++	?	?	?	++++	+++	+++	?	+++	+++	+++
β ₂ blockade	++	?	+	?	+	+	++	+	+	+	+
5-HT _{1A} blockade	+	+++	?	++	+	+	+	?	+	+	+
5-HT _{2A} blockade	++++	++++	?	+++	++++	++++	++++	++	++++	+++	++++
DA reuptake block	+	?	?	?	+	+	+	?	?	+	?

	Molindone	Pimozide	Flupenthixol	Thiothixene	Zuclopenthixol	Clozapine	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine	Ziprasidone	Aripiprazole
D ₁ blockade	+	++	++++	++	+++++	+++	+++	+++	+	+++	?
D ₂ blockade	++++	++++	++++	+++++	+++++	++	+++++	+++	++	++++	+++++(A)
D ₃ blockade	?	++++	++++	?	?	++	++	++++	++	++++	+++++
D ₄ blockade	+	+++	?	?	++++	++++	+++++	++++	—	+++	+++
H ₁ blockade	+—	+	+++	+++	+++	++++	+++	++++	++++	+++	+++
M ₁ blockade	—	+	+++	+	++	+++	+?—	++++	+	+	—
α ₁ blockade	+	+++	+++	++	++++	+++	++++	+++	++++	+++	+++
β ₂ blockade	++	++	++	++	++	+++	++++	++	+++	+—	?
5-HT _{1A} blockade	+	+?—	+	+	+	++	++	+	++	++++	++++(A)
5-HT _{2A} blockade	+	+++	++++	+++	++++	++++	+++++	++++	+++	+++++	++++
DA reuptake block	?	++	++	?	++	+—	+	?	?	?	?

*The effects of 5-HT_{2A} blockade are indicated by (A) for atypical antipsychotics.

Affinité de liaison aux récepteurs, K_i (nmol), IC_{50} (nmol)

Receptor	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₇	α_{2C} -adrenergic
Lurasidone	1.68	6.75	2.03	0.50	10.8
Risperidone	2.91	262	0.21	2.72	11.0
Olanzapine	14.4	IC ₅₀ >1,000	5.78	NT	NT
Clozapine	108	123	9.17	42.2	15.6
Haloperidol	3.28	IC ₅₀ >1,000	84.7	IC ₅₀ >1,000	IC ₅₀ >1,000

Effets indésirables et récepteurs

Récepteurs dopaminergiques: effets extrapyramidaux
hyperprolactinémie
↓ *seuil épileptogène*

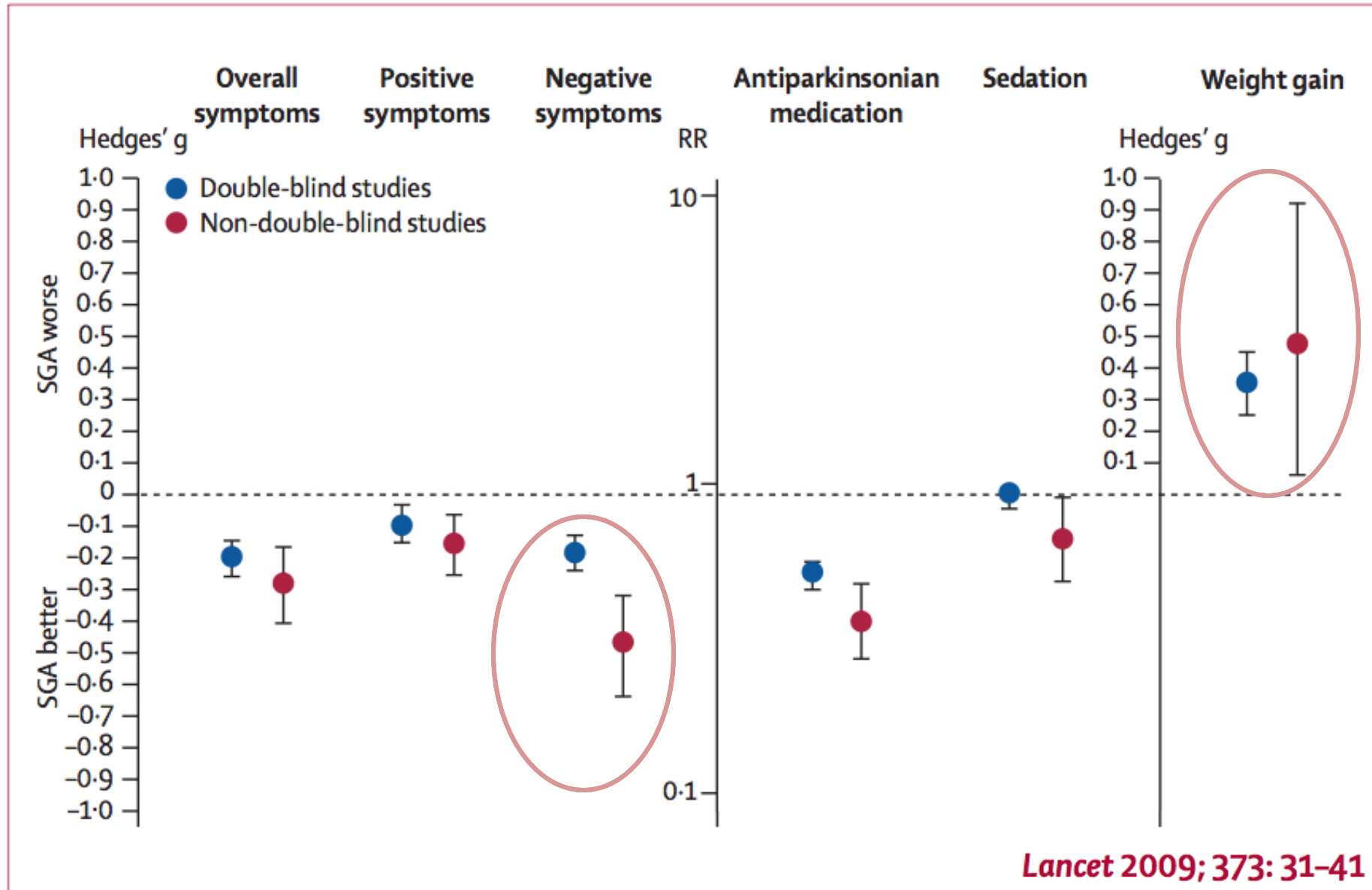
Récepteurs histaminiques: sédation
prise de poids

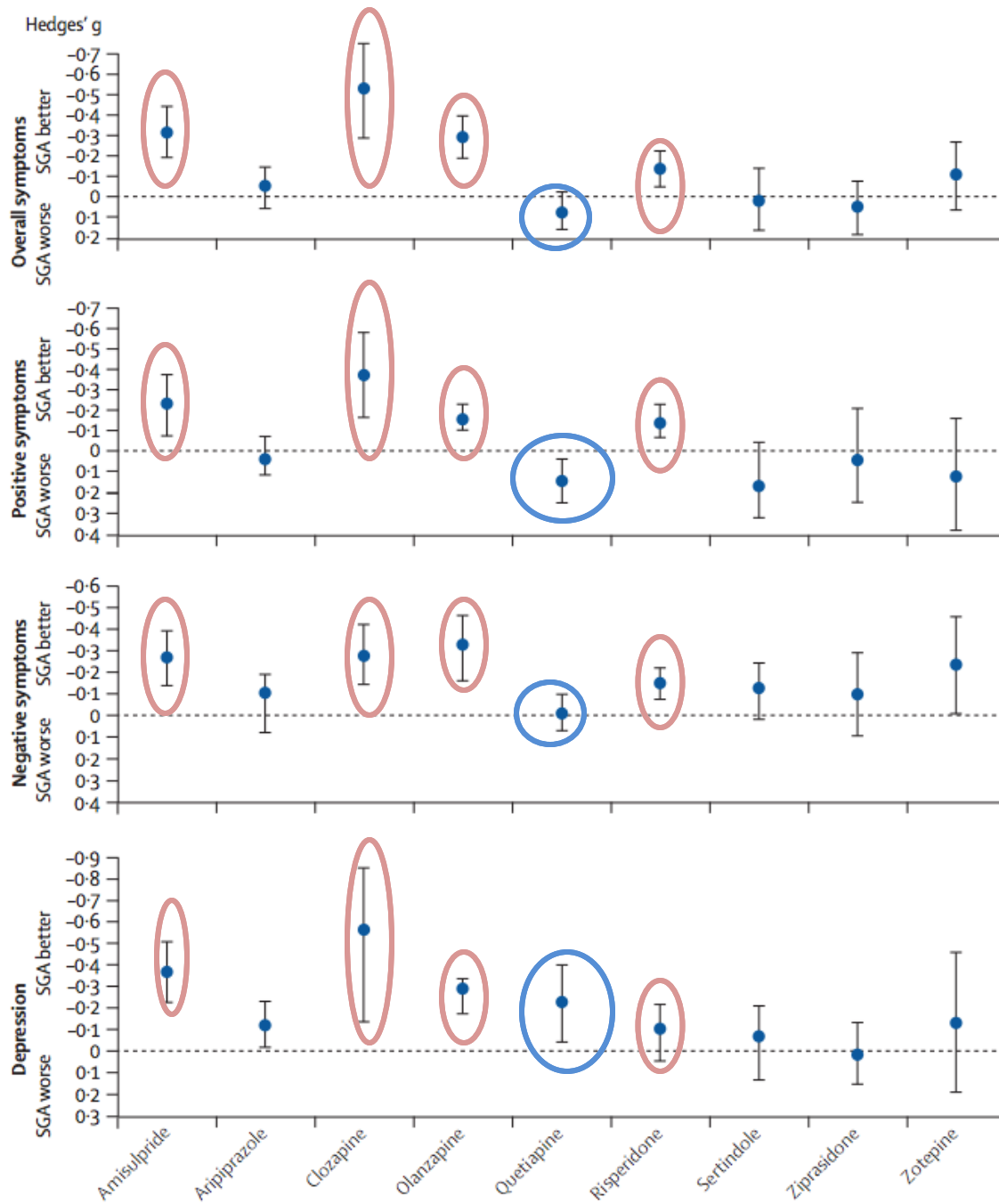
Récepteurs adrénergiques: hypotension
tachycardie

Récepteurs cholinergiques: constipation
bouche sèche
effets extrapyramidaux

+ allongement de l'intervalle QT

Typiques vs atypiques: efficacité et effets indésirables





Typiques vs atypiques: qualité de vie

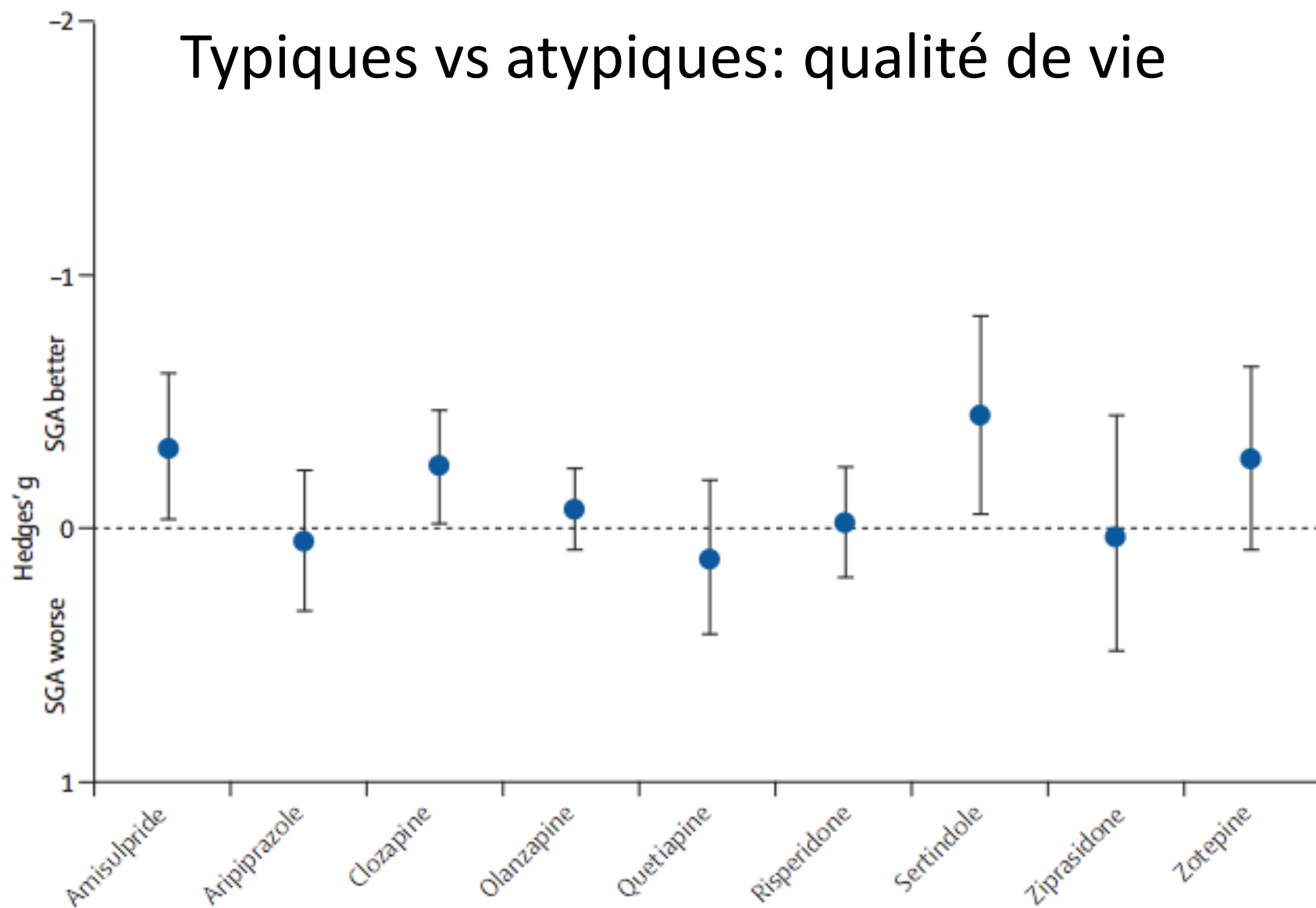


Figure 3: Quality of life

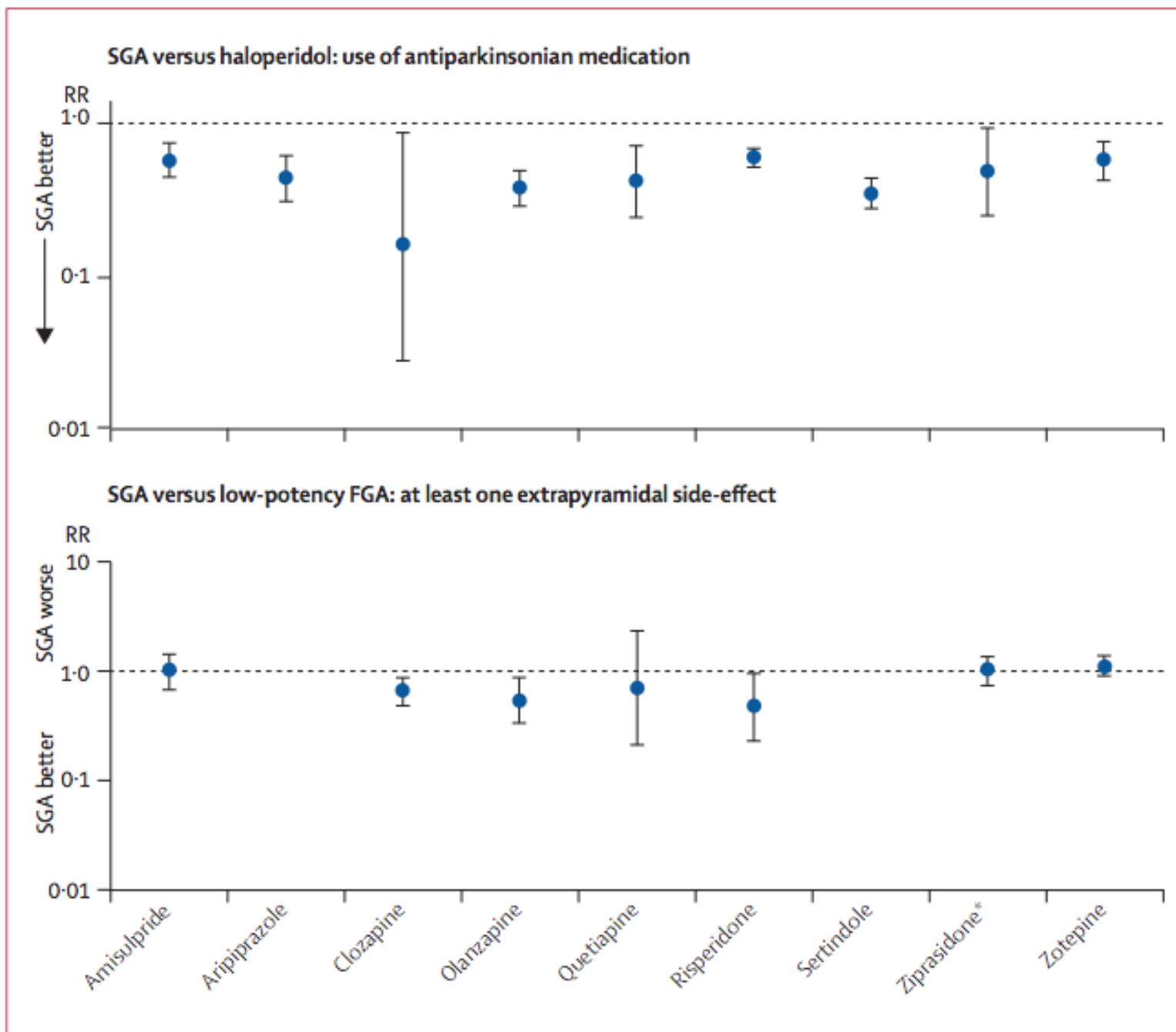


Figure 4: Extrapyramidal side-effects

Dose du comparateur.

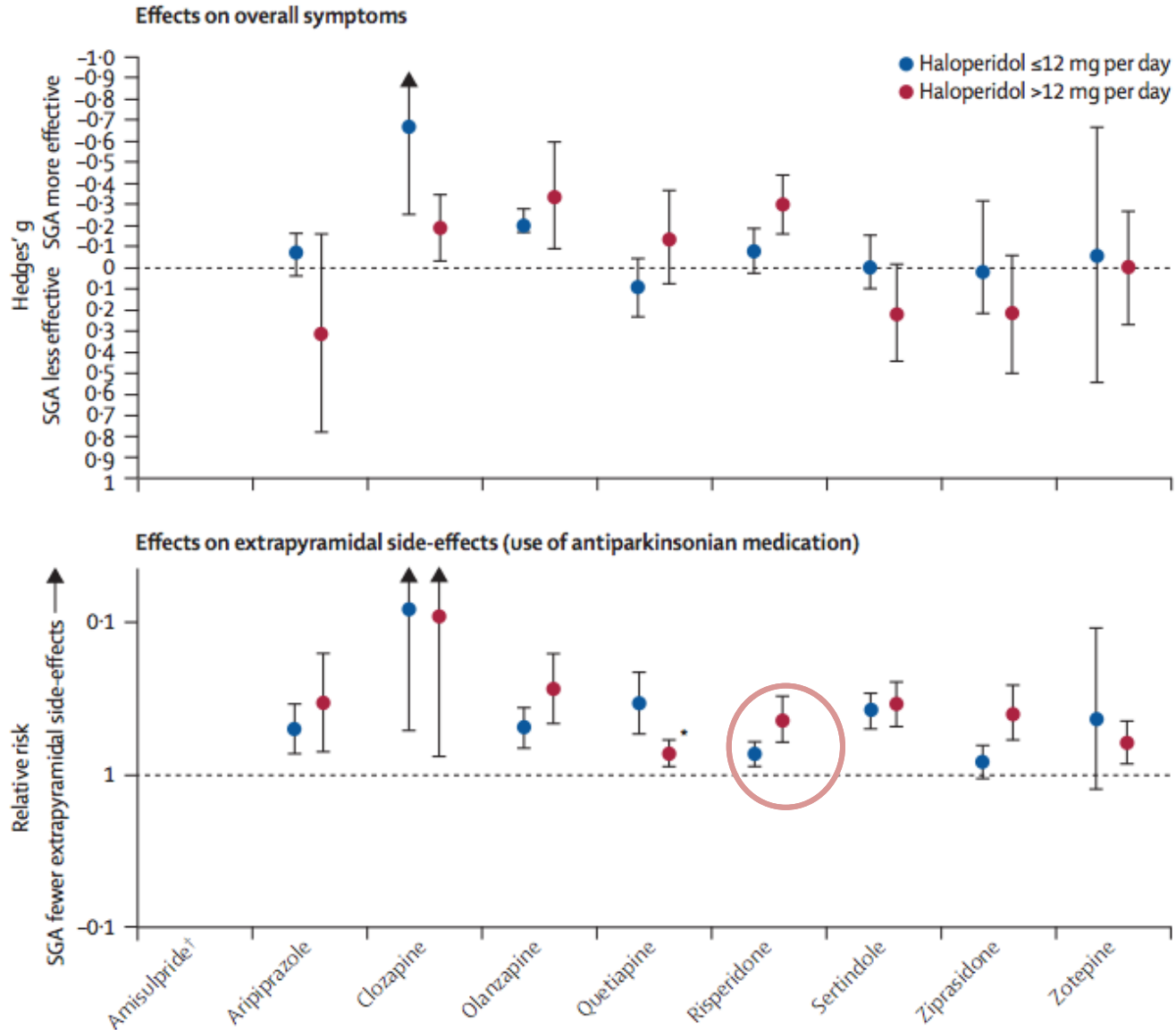


Figure 7: Effects of haloperidol dose on effect sizes of overall symptoms and extrapyramidal side-effects

Traitements comparateurs

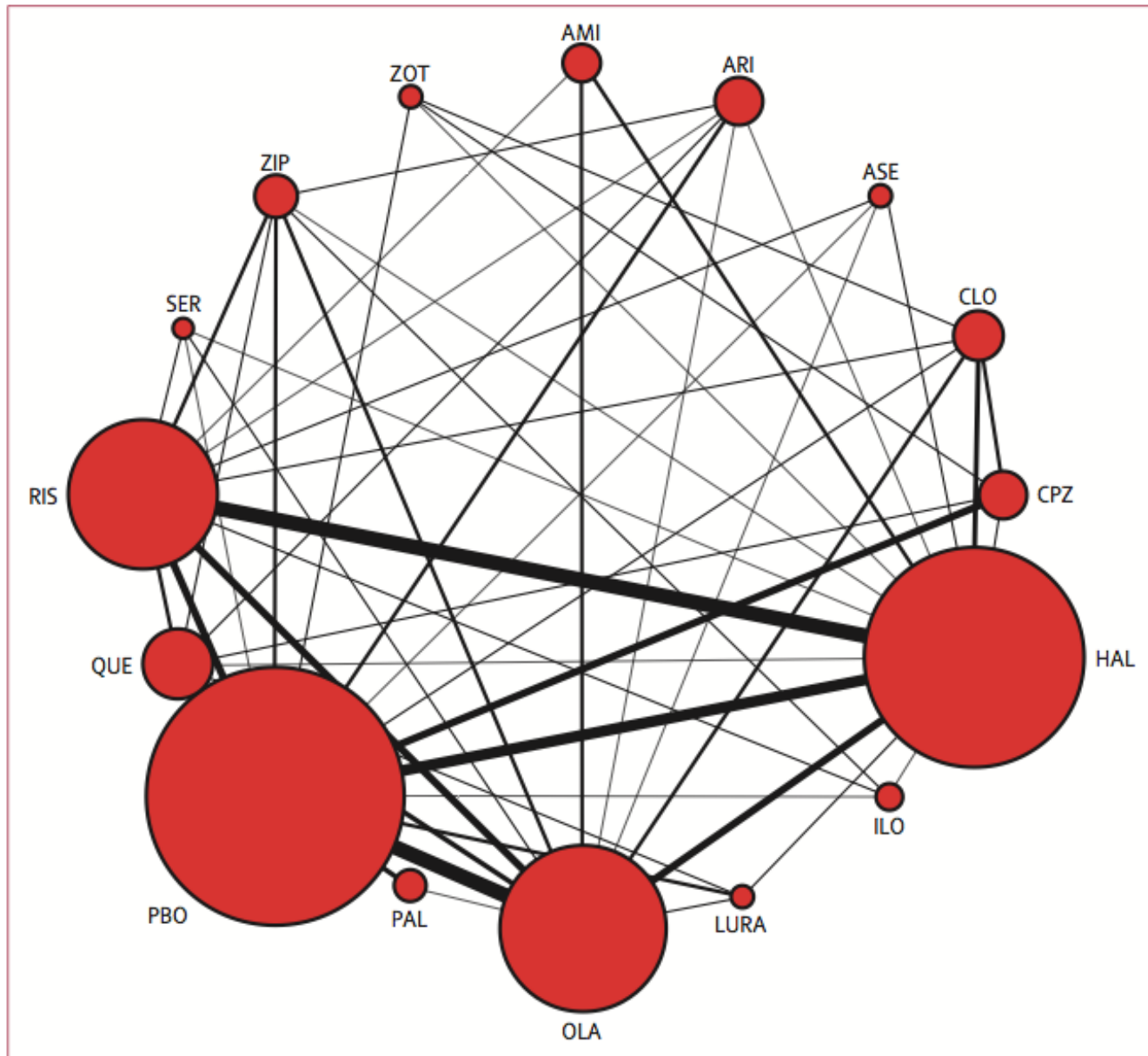
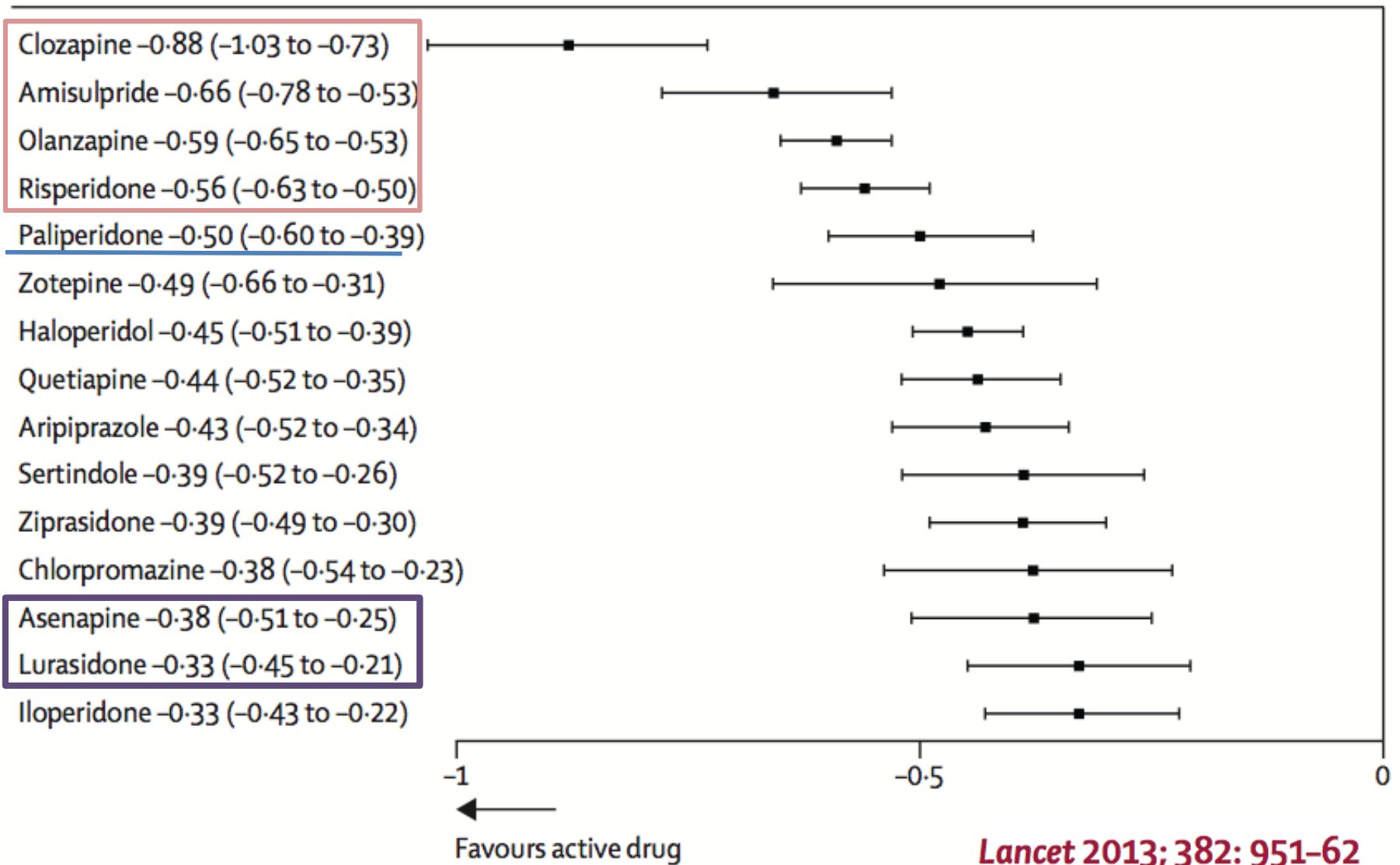


Figure 1: Network of treatment comparisons for overall efficacy

Comparaisons entre antipsychotiques: efficacité globale

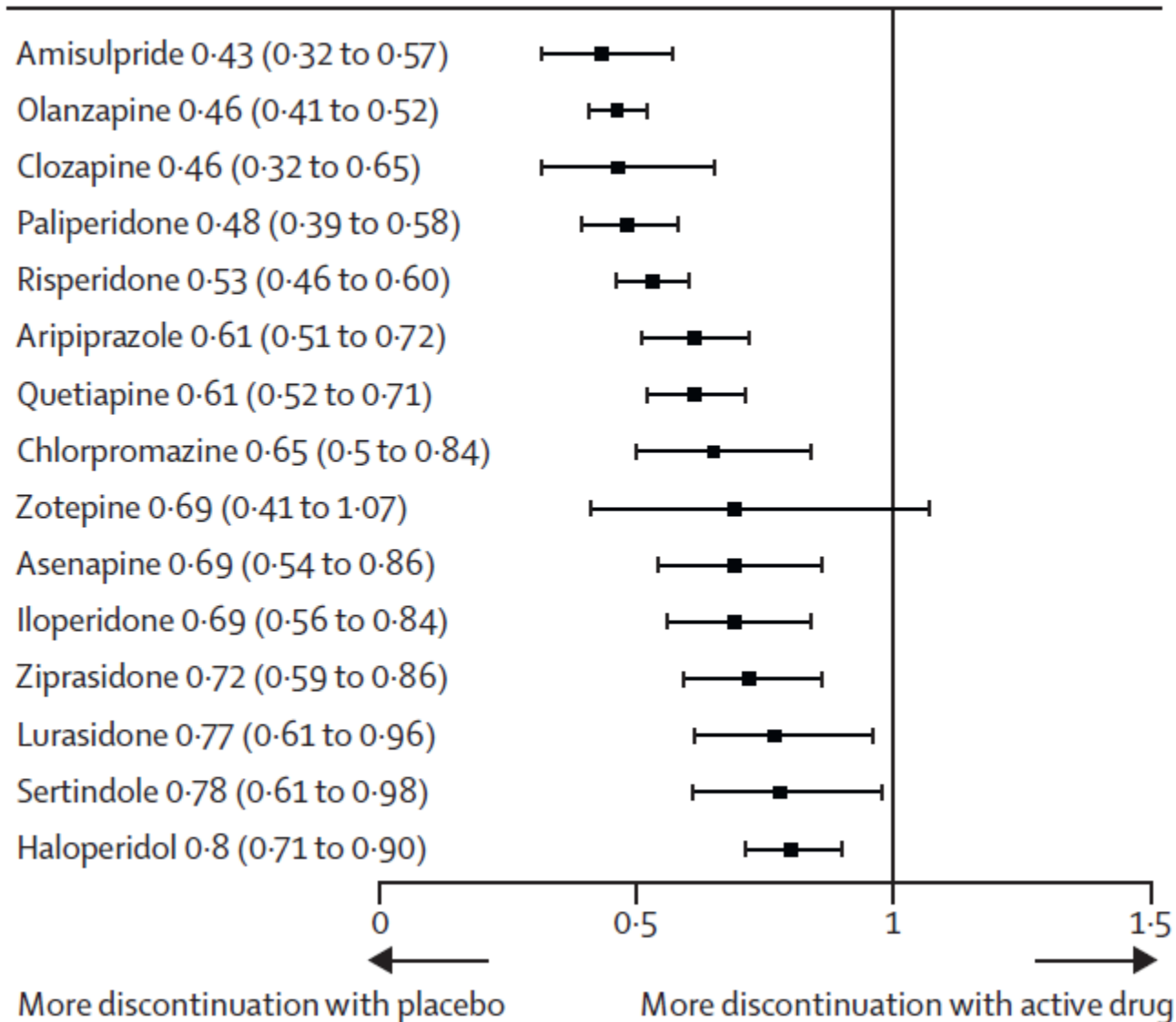
Overall change in symptoms

SMD (95% CrI)

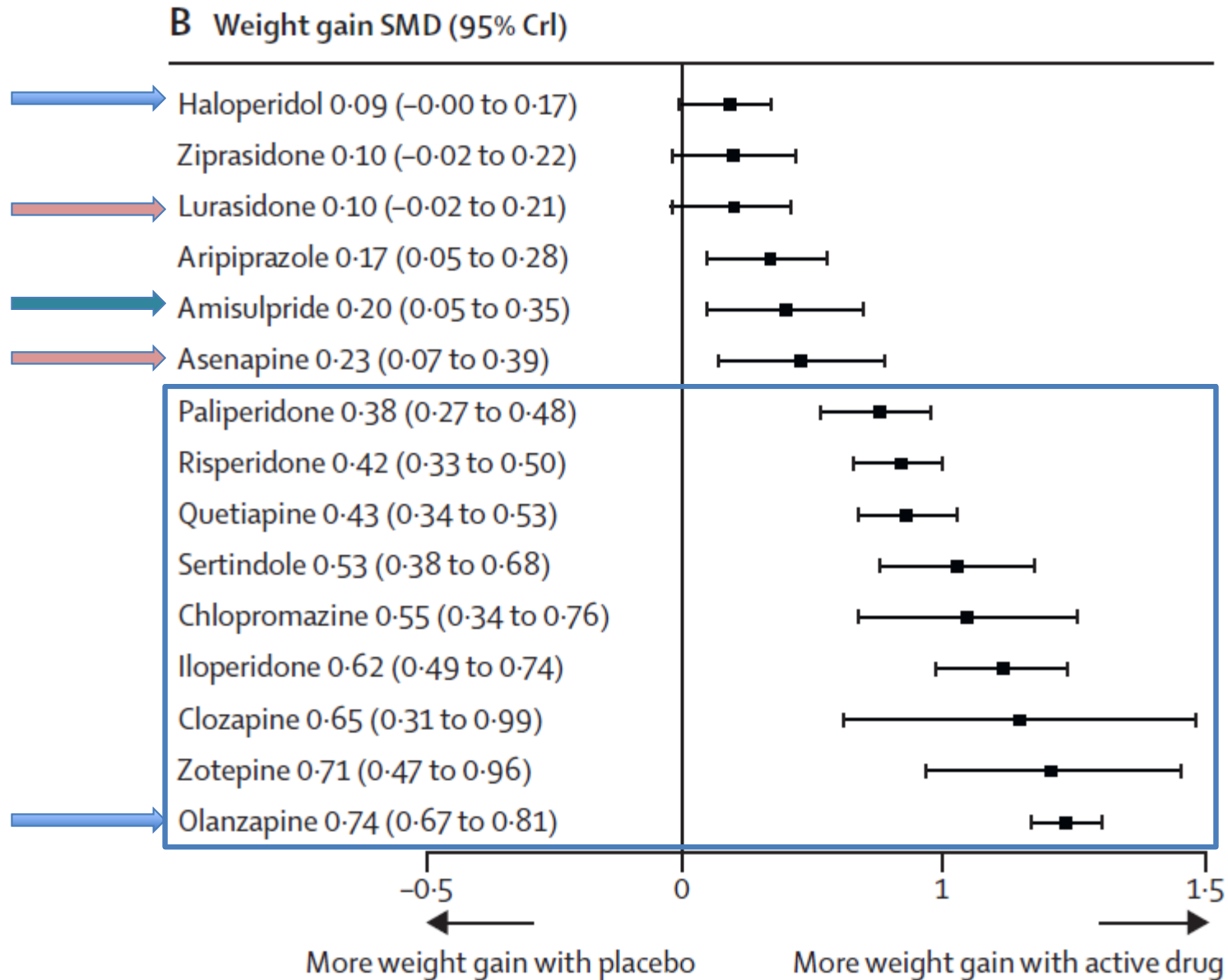


Effets indésirables

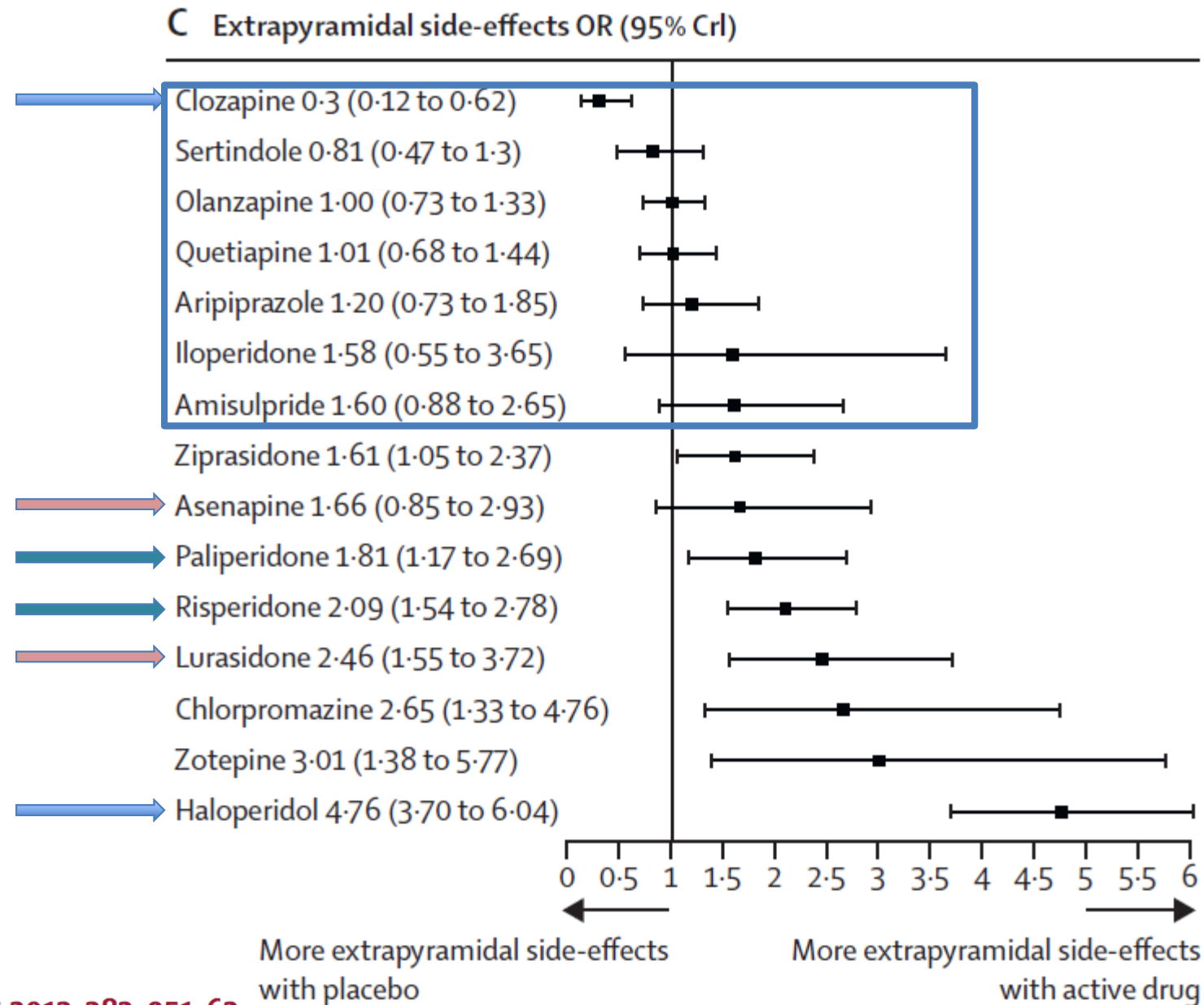
A All-cause discontinuation OR (95% CrI)



Effets indésirables

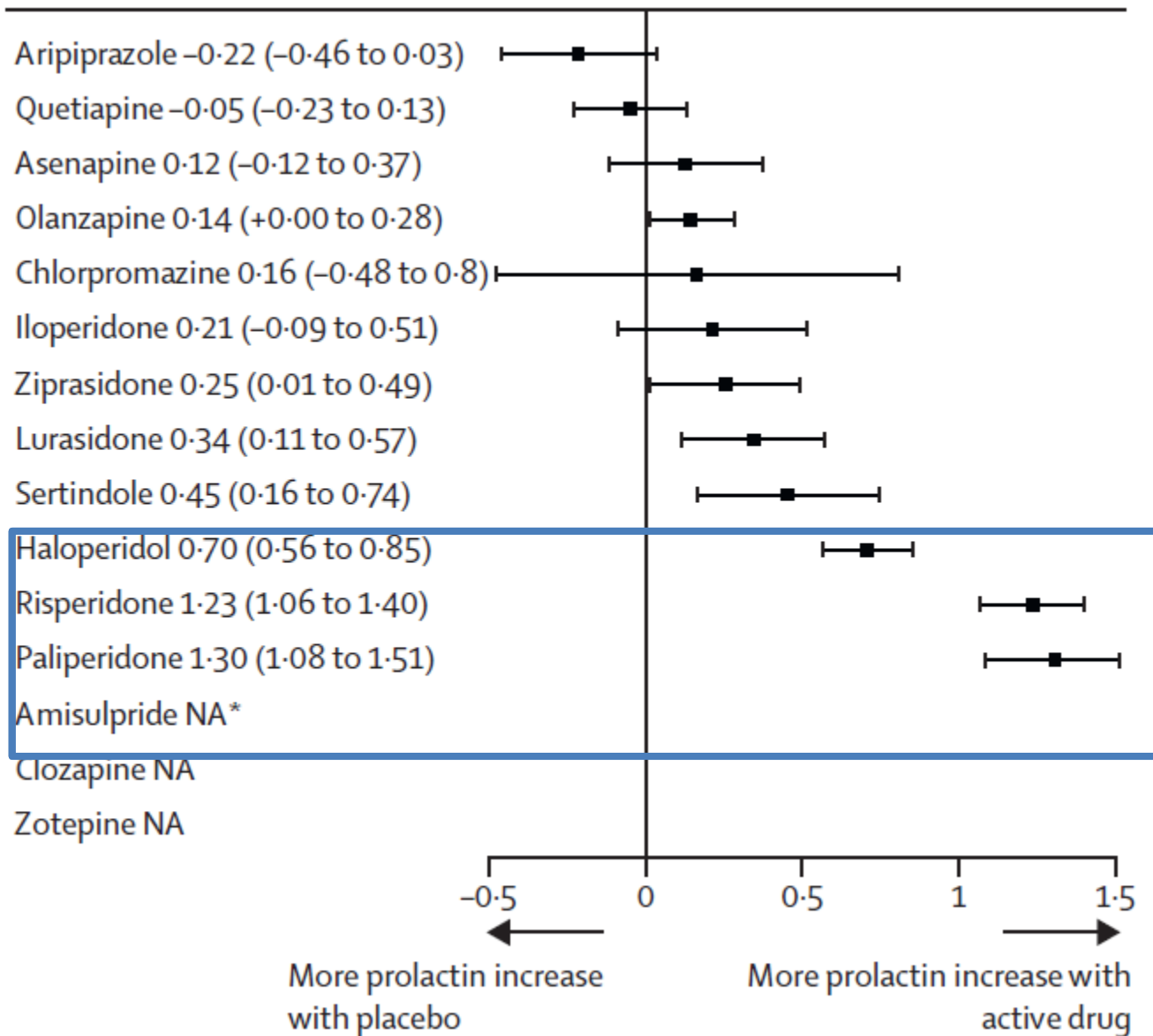


Effets indésirables



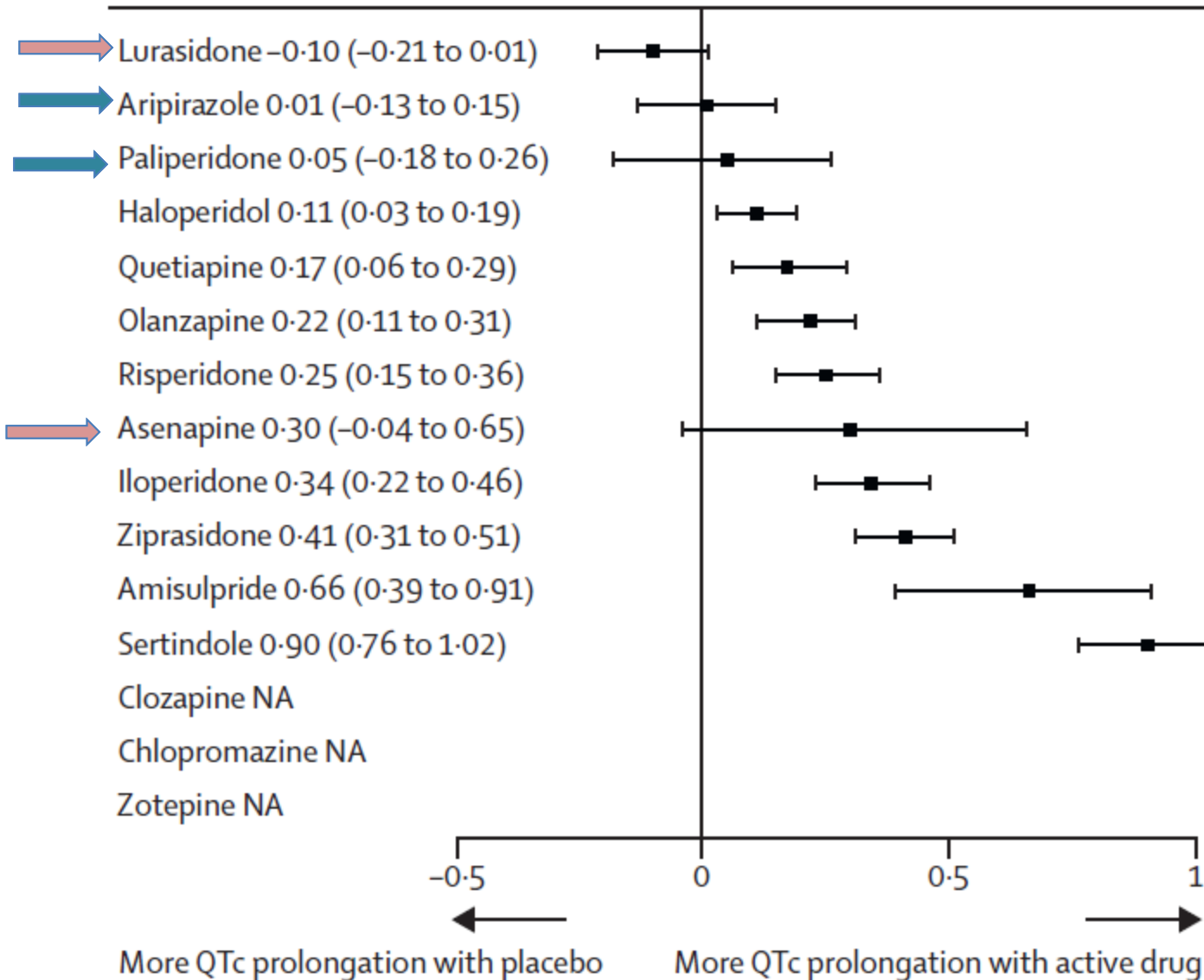
Effets indésirables

D Prolactin increase SMD (95% CrI)



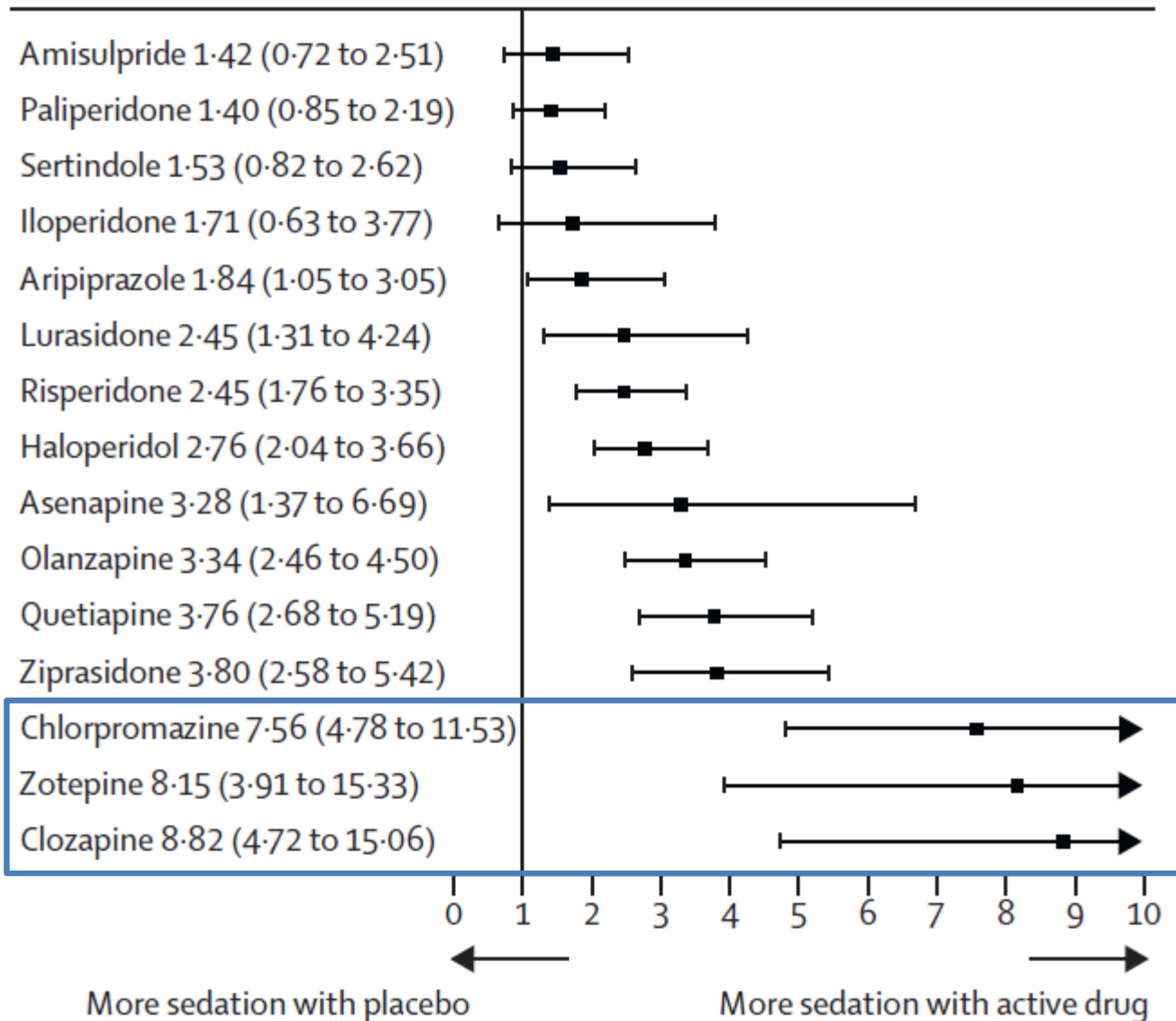
Effets indésirables

E QTc prolongation OR (95% CrI)



Effets indésirables

F Sedation OR (95% CrI)



Stabilisateur de l'humeur: épisode maniaque

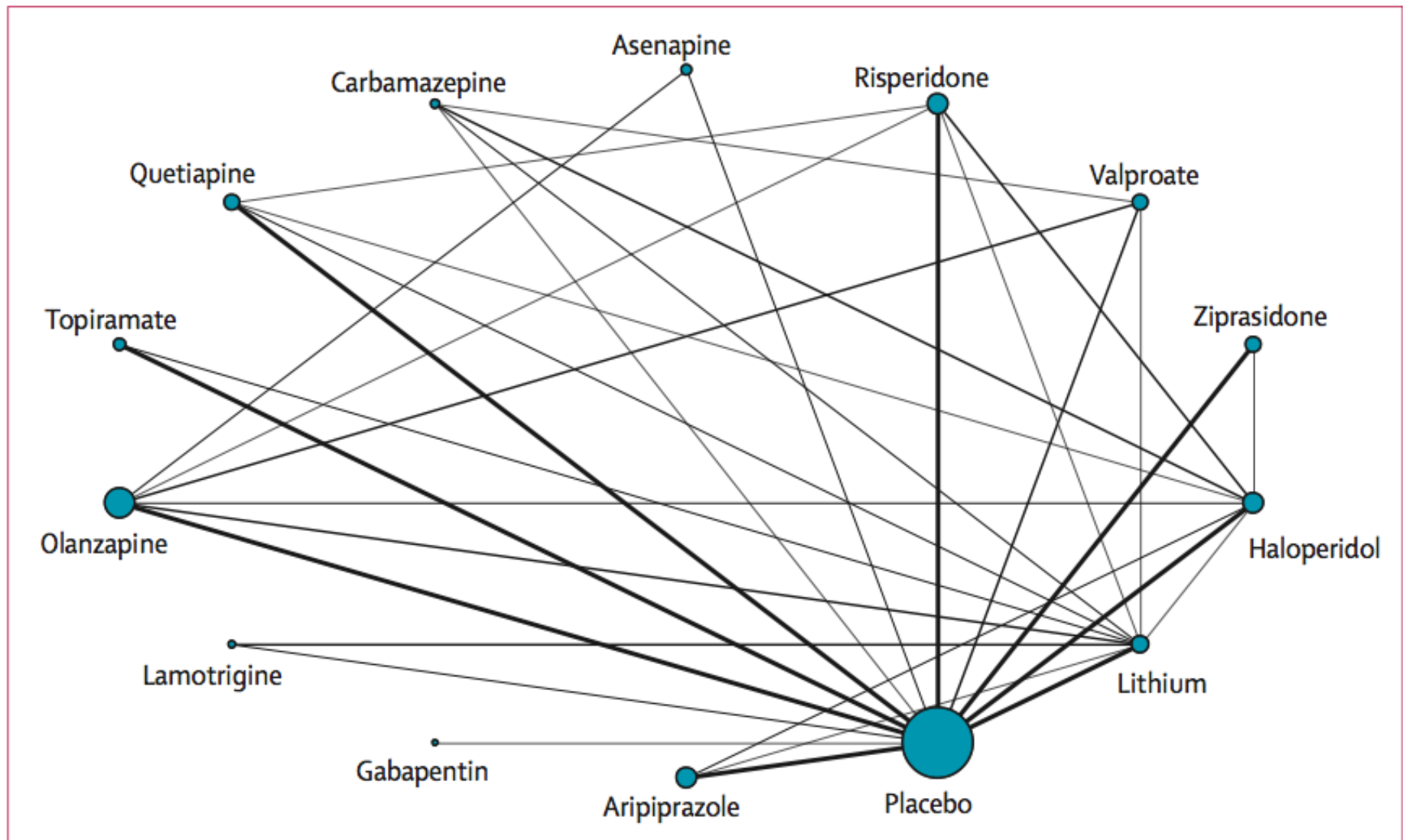


Figure 2: Network of eligible comparisons for the multiple-treatments meta-analysis for efficacy

Lancet 2011; 378: 1306-15

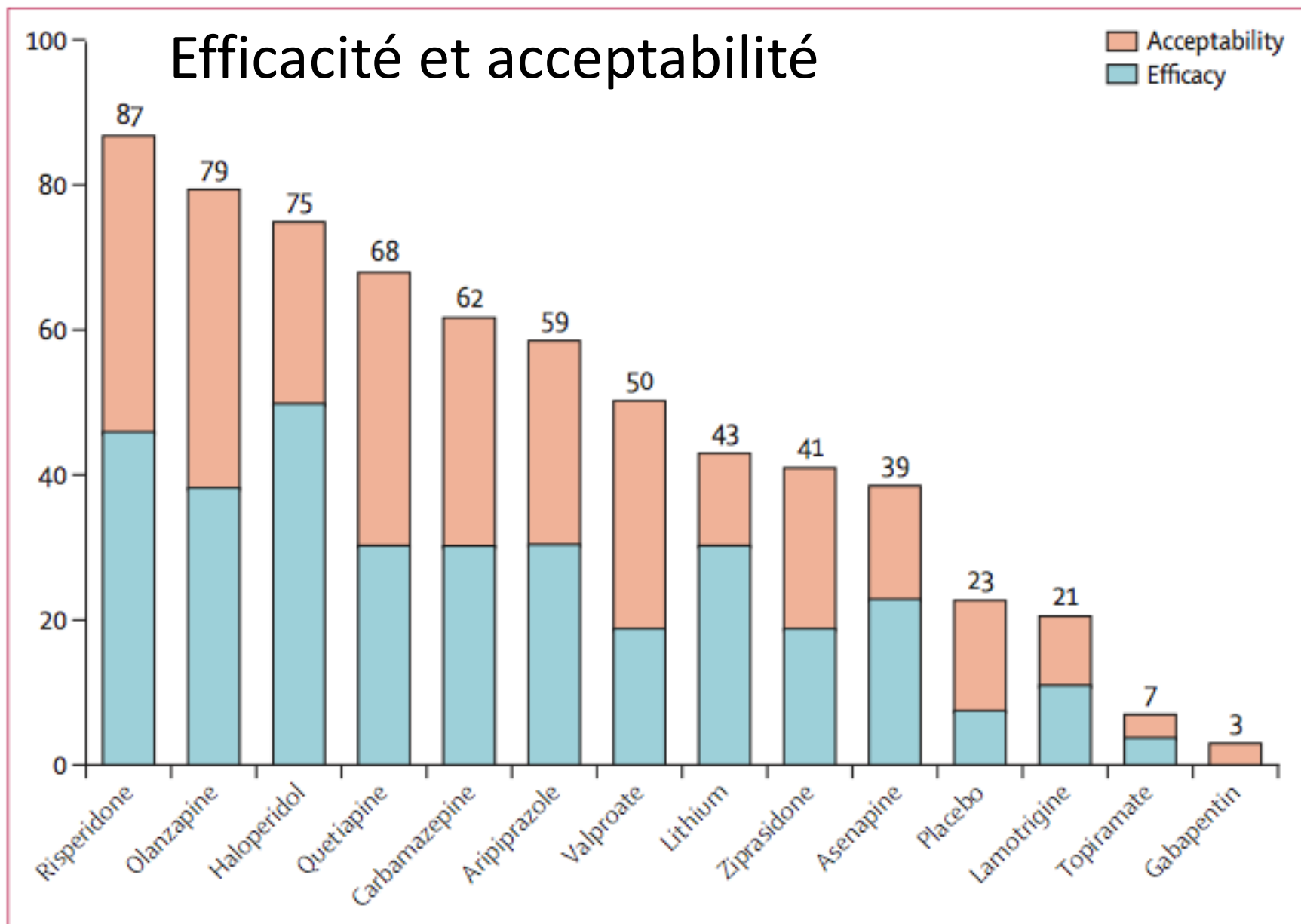


Figure 5: Drugs ordered by their overall probability to be the best treatment in terms of both efficacy and dropout rate, showing the separate contributions to the overall scores of efficacy and dropout

Antipsychotiques typiques et atypiques, tjs d'actualité?

Profil récepteurologique: ?

Symptômes négatifs: clozapine et amisulpride

Effets indésirables: effets extrapyramidaux: clozapine

prise de poids: olanzapine

Sédation? haloperidol/ clozapine

Hyperprolactinémie: haloperidol/
amisulpride

allongement QT?

➔ Hiérarchie selon l'effet mais surtout les effets indésirables et les facteurs de risque.

Antipsychotiques typiques et atypiques, tjs d'actualité?

Cost-effectiveness des nvlls molécules?

Efficacité et tolérance: lurasidone et asenapine:
poids et QT

Nouvelles niches: épisode dépressif ds trouble
bipolaire: lurasidone et asenapine

Cibler des particularismes qui conditionnent l'effet et les effets indésirables.

- 1) Clozapine et agranulocytose
- 2) Syndrome métabolique: facteurs pharmacologiques, cliniques et génétiques
- 3) Variabilité du CYP1A2