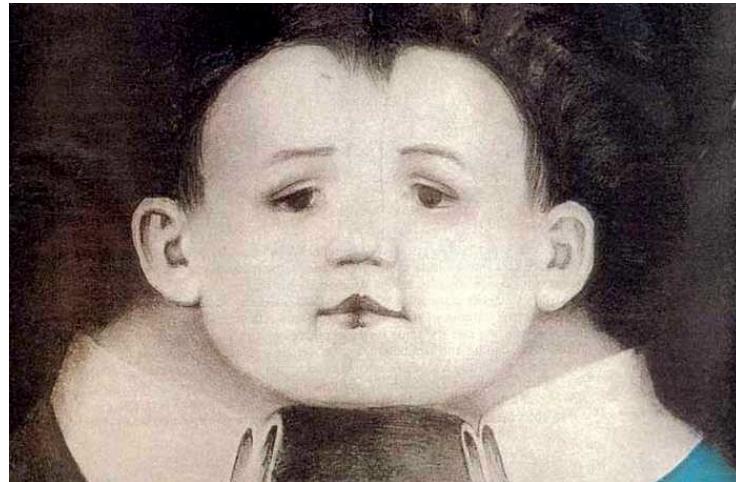


# Antipsychotiques Typiques ou Atypiques: encore d'actualité?



*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 nvilles molécules?

Apport? Efficacité et tolérance?

# Effects of Antipsychotics on Neurotransmitters/Receptors\*

	Chlor-promazine	Methotri-mepra-zine	Pericya-zine	Pipotia-zine	Thiorida-zine	Fluphe-nazine	Perphe-nazine	Thiopro-perazine	Trifluo-perazine	Haloperi-dol	Loxapine
D <sub>1</sub> blockade	+++	?	?	?	+++	+++	+++	?	+++	+++	+++
D <sub>2</sub> blockade	+++	+++	++++	+++++	+++++	+++++	++++	+++++	+++++	++++	++++
D <sub>3</sub> blockade	++++	?	?	+++++	++++	+++++	?	++++	?	+++	?
D <sub>4</sub> blockade	++++	?	?	?	++++	++++	?	+++	+++	++++	++++
H <sub>1</sub> blockade	+++	+++++	?	?	+++	+++	+++	?	++	+	+++
M <sub>1</sub> blockade	+++	?	?	?	++++	+	+	?	+	+	++
α <sub>1</sub> blockade	++++	?	?	?	++++	++	++	?	++	++	++
β <sub>2</sub> blockade	++	?	+	?	+	+	++	+	+	+	+
5-HT <sub>1A</sub> blockade	+	+++	?	++	+	+	+	?	+	+	+
5-HT <sub>2A</sub> blockade	++++	++++	?	+++	++++	++++	++++	++	++++	+++	++++
DA reuptake block	+	?	?	?	+	+	+	?	?	+	?

	Molin-done	Pimozide	Flupenthixol	Thiothixene	Zuclopentixol	Clozapine	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine	Ziprasidone	Aripiprazole
D <sub>1</sub> blockade	+	++	++++	++	+++++	+++	+++	+++	+	+++	?
D <sub>2</sub> blockade	++++	++++	++++	+++++	+++++	++	+++++	+++	++	++++	+++++(A)
D <sub>3</sub> blockade	?	++++	++++	?	?	++	++	++++	++	++++	++++
D <sub>4</sub> blockade	+	++	?	?	++++	++++	+++++	++++	-	+++	++
H <sub>1</sub> blockade	+-	+	++	++	++	++++	+++	+++	++++	+++	+++
M <sub>1</sub> blockade	-	+	++	+	++	+++	+?-	++++	+	+	-
α <sub>1</sub> blockade	+	++	++	++	++++	+++	++++	+++	++++	+++	++
β <sub>2</sub> blockade	++	++	++	++	++	+++	++++	++	+++	+-	?
5-HT <sub>1A</sub> blockade	+	+?-	+	+	+	++	++	+	++	++++	+++++(A)
5-HT <sub>2A</sub> blockade	+	++	++++	++	++++	++++	+++++	++++	+++	++++	++++
DA reuptake block	?	++	++	?	++	+-	+	?	?	?	?

# Affinité de liaison aux récepteurs, Ki(nmol), IC50(nmol)

Receptor	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>7</sub>	α <sub>2C</sub> -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 <sub>50</sub> >1,000	5.78	NT	NT
Clozapine	108	123	9.17	42.2	15.6
Haloperidol	3.28	IC <sub>50</sub> >1,000	84.7	IC <sub>50</sub> >1,000	IC <sub>50</sub> >1,000

# Effets indésirables et récepteurs

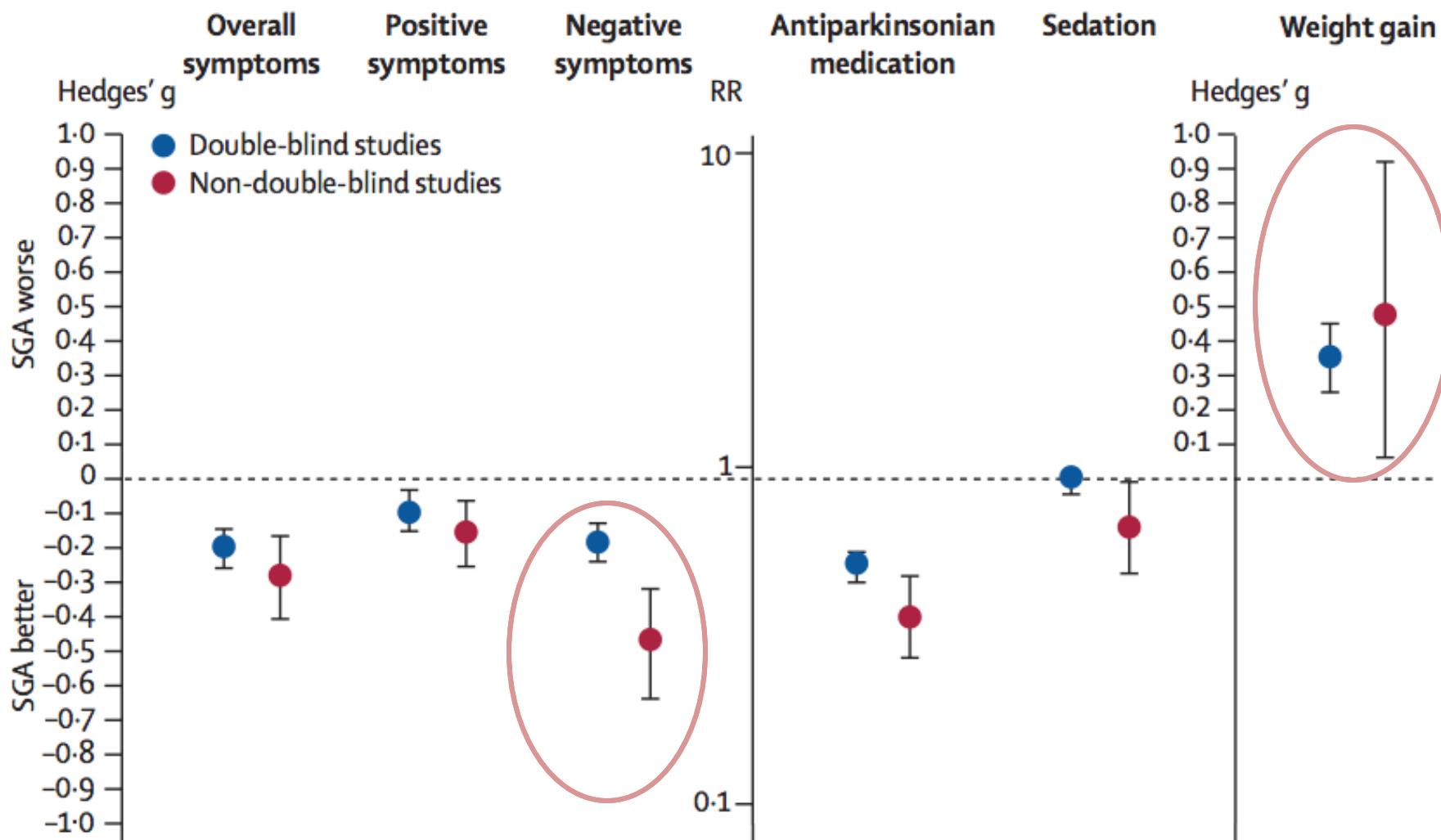
Récepteurs dopaminergiques: effets extrapyramidaux  
hyperprolactinémie  
↓ *seuil épileptogène*

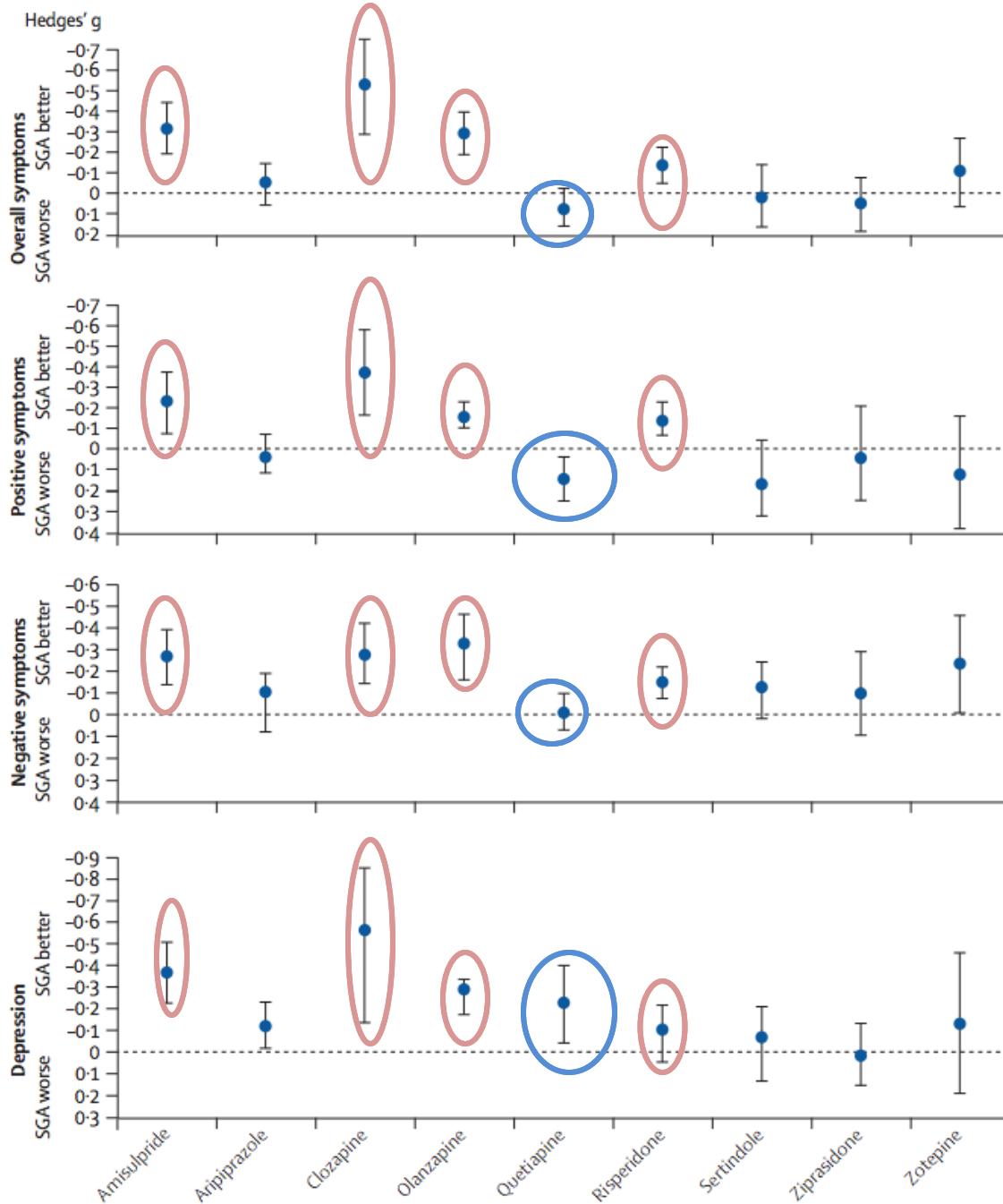
Récepteurs histaminiques: sédation  
prise de poids

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

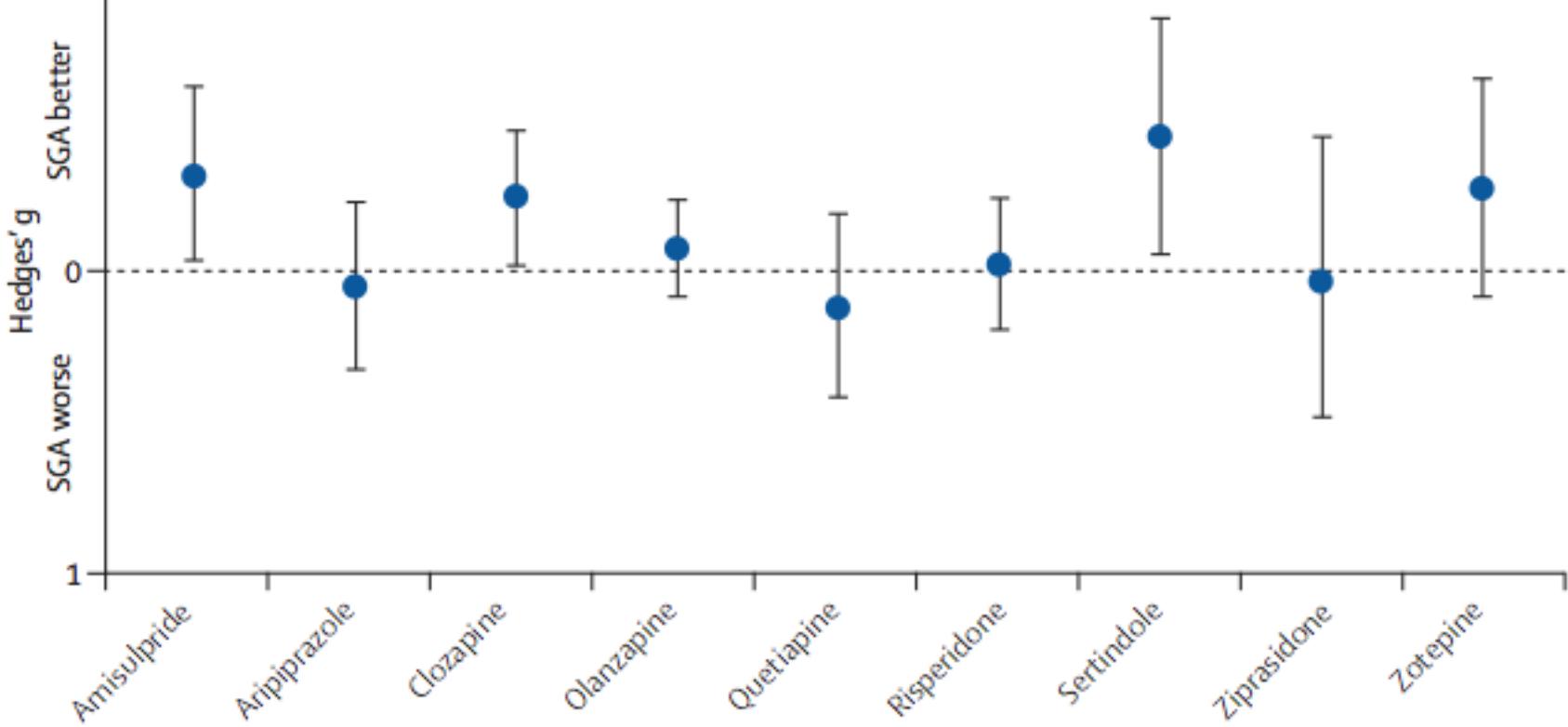
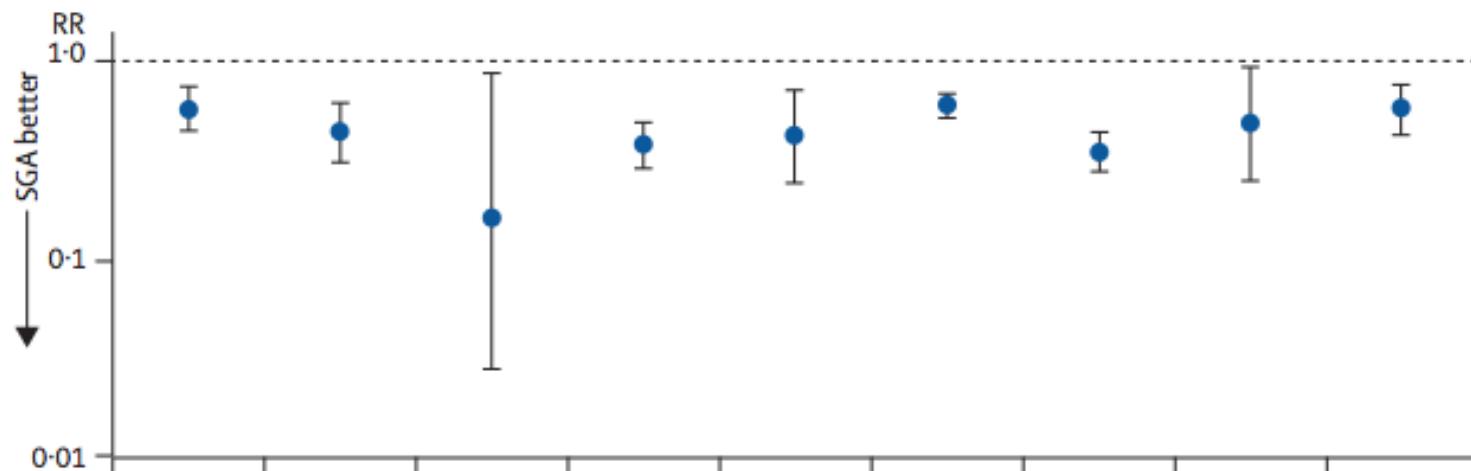


Figure 3: Quality of life

Lancet 2009; 373: 31-41

SGA versus haloperidol: use of antiparkinsonian medication



SGA versus low-potency FGA: at least one extrapyramidal side-effect

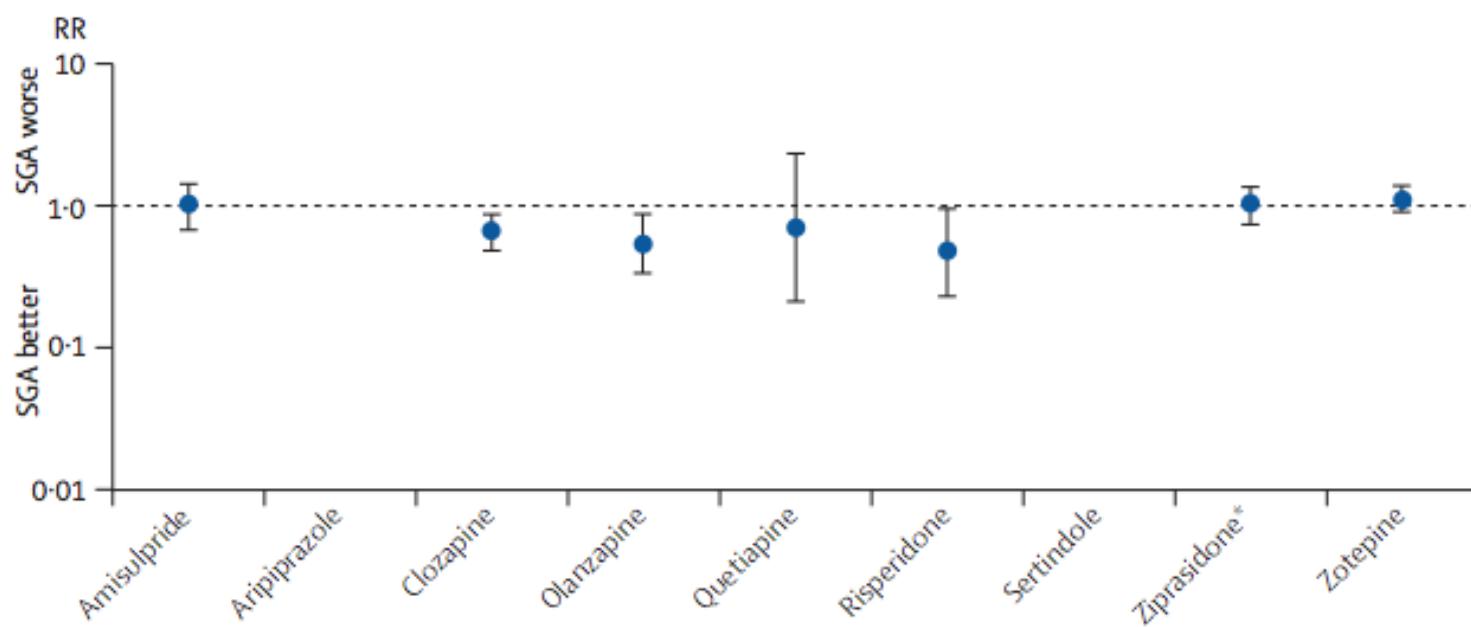


Figure 4: Extrapyramidal side-effects

Reproduced with permission from the Lancet. Copyright © 2009, The Lancet Ltd. All rights reserved. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60700-5

Lancet 2009; 373: 31-41

# Dose du comparateur.

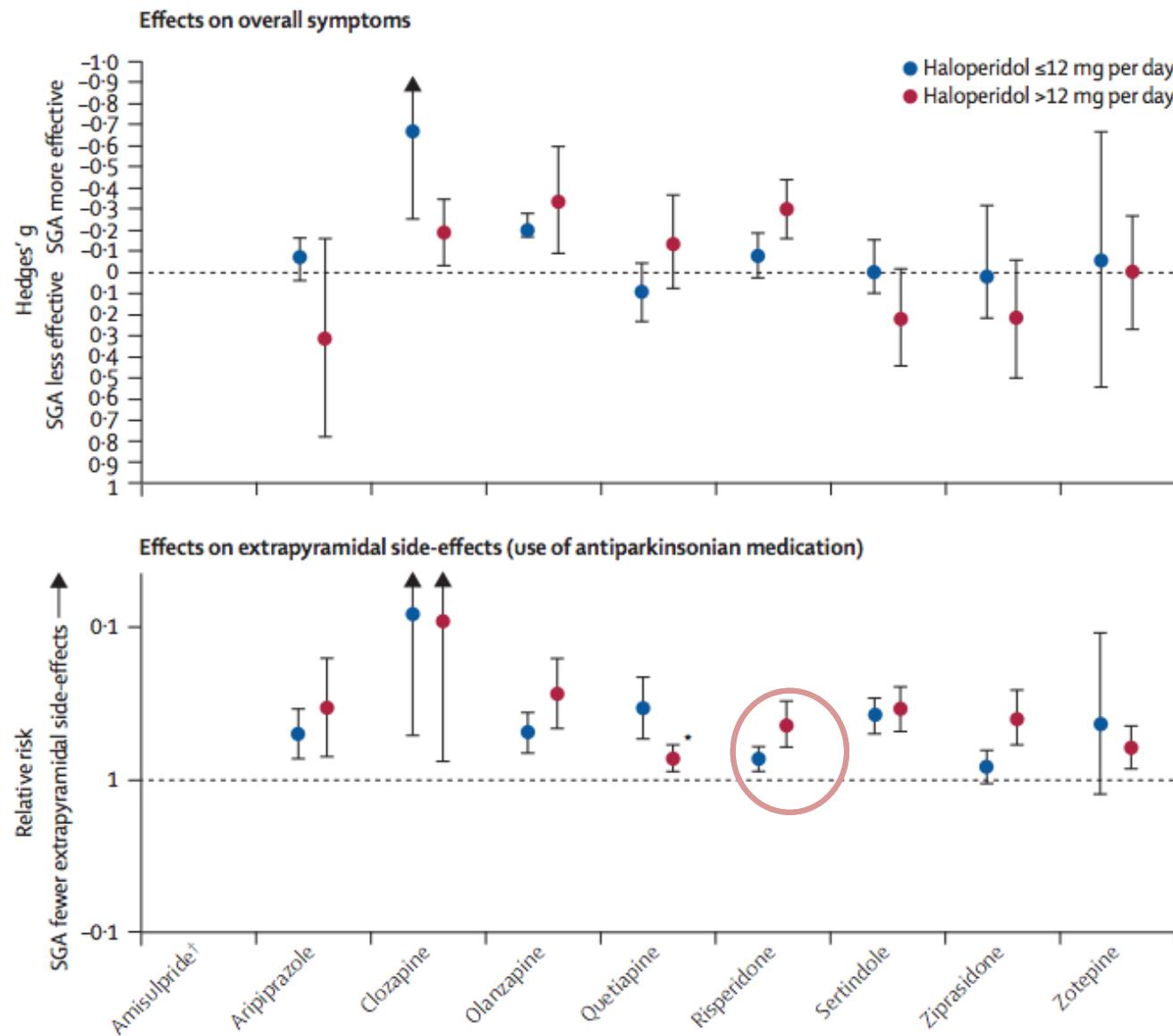


Figure 7: Effects of haloperidol dose on effect sizes of overall symptoms and extrapyramidal side-effects

Lancet 2009; 373: 31-41

# Traitements comparateurs

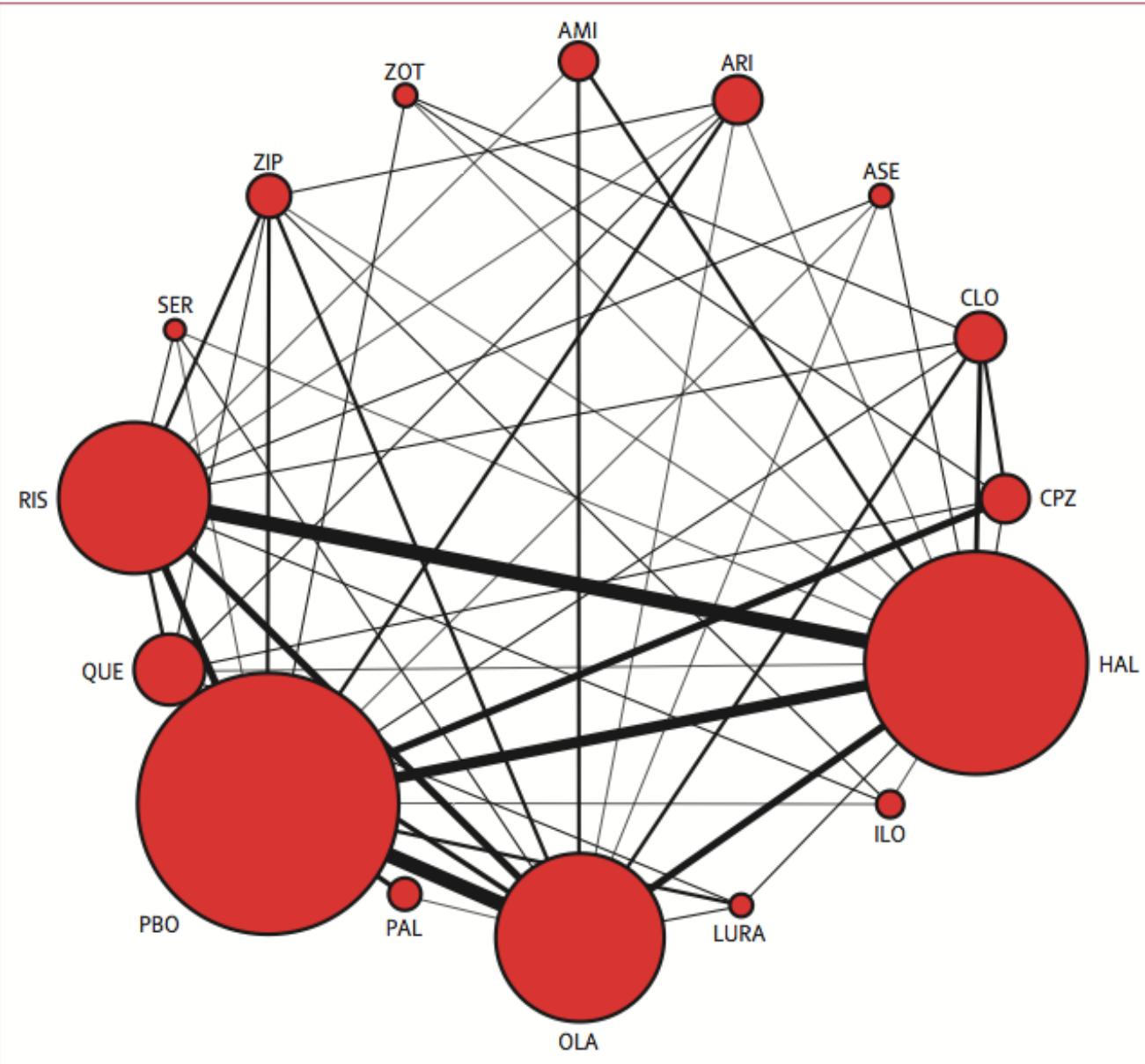


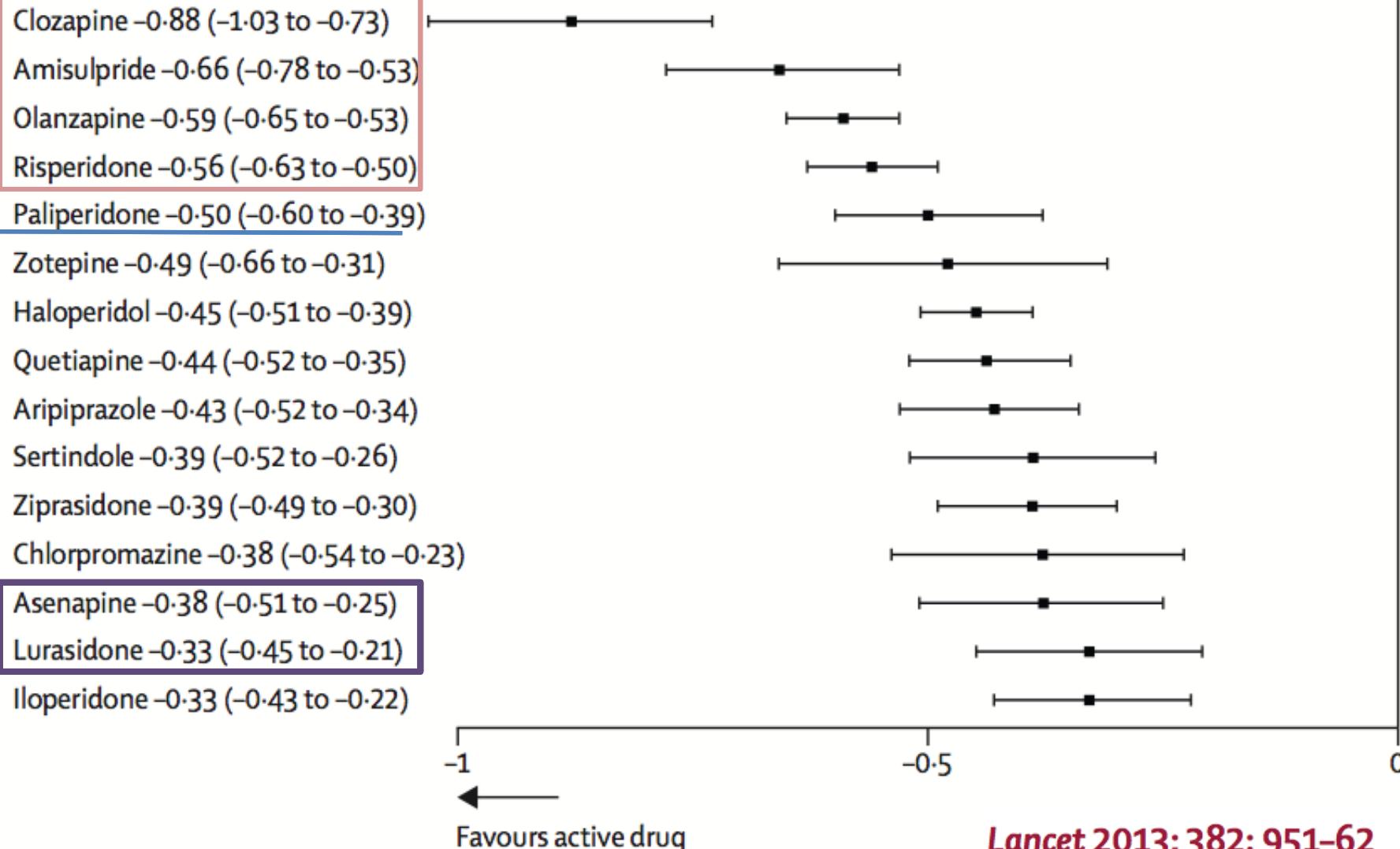
Figure 1: Network of treatment comparisons for overall efficacy

*Lancet* 2013; 382: 951-62

# Comparaisons entre antipsychotiques: efficacité globale

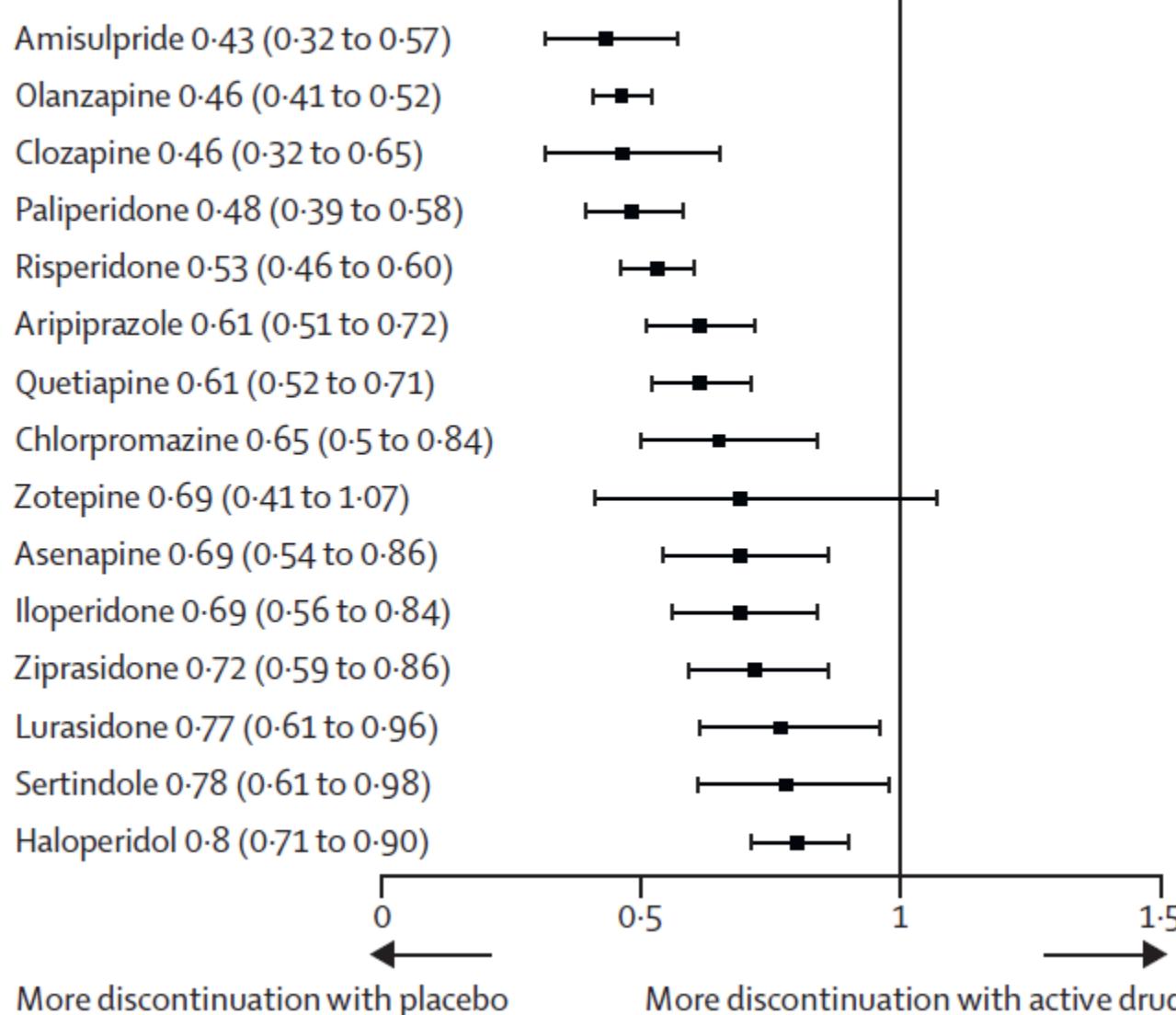
## Overall change in symptoms

## SMD (95% CrI)



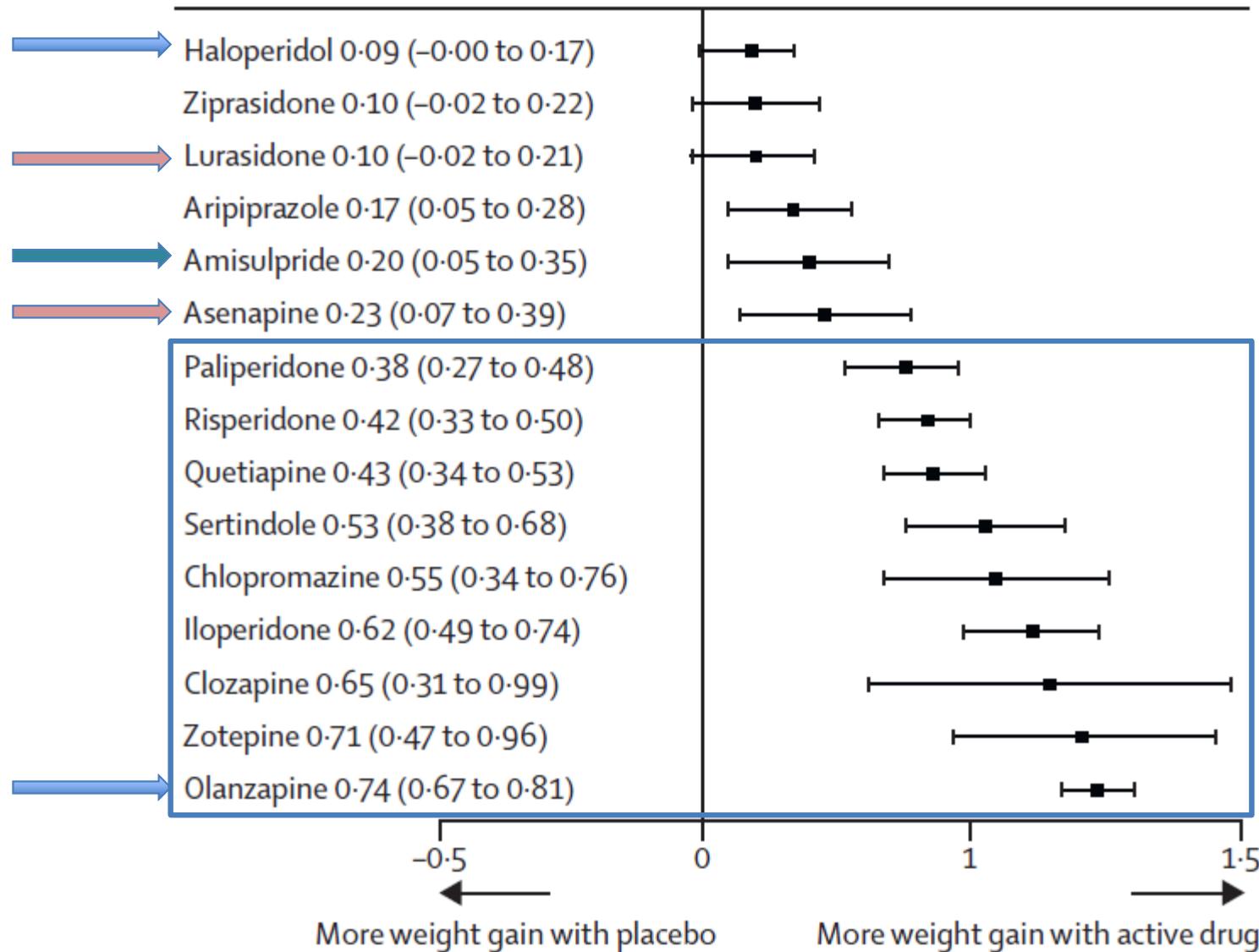
# Effets indésirables

## A All-cause discontinuation OR (95% CrI)



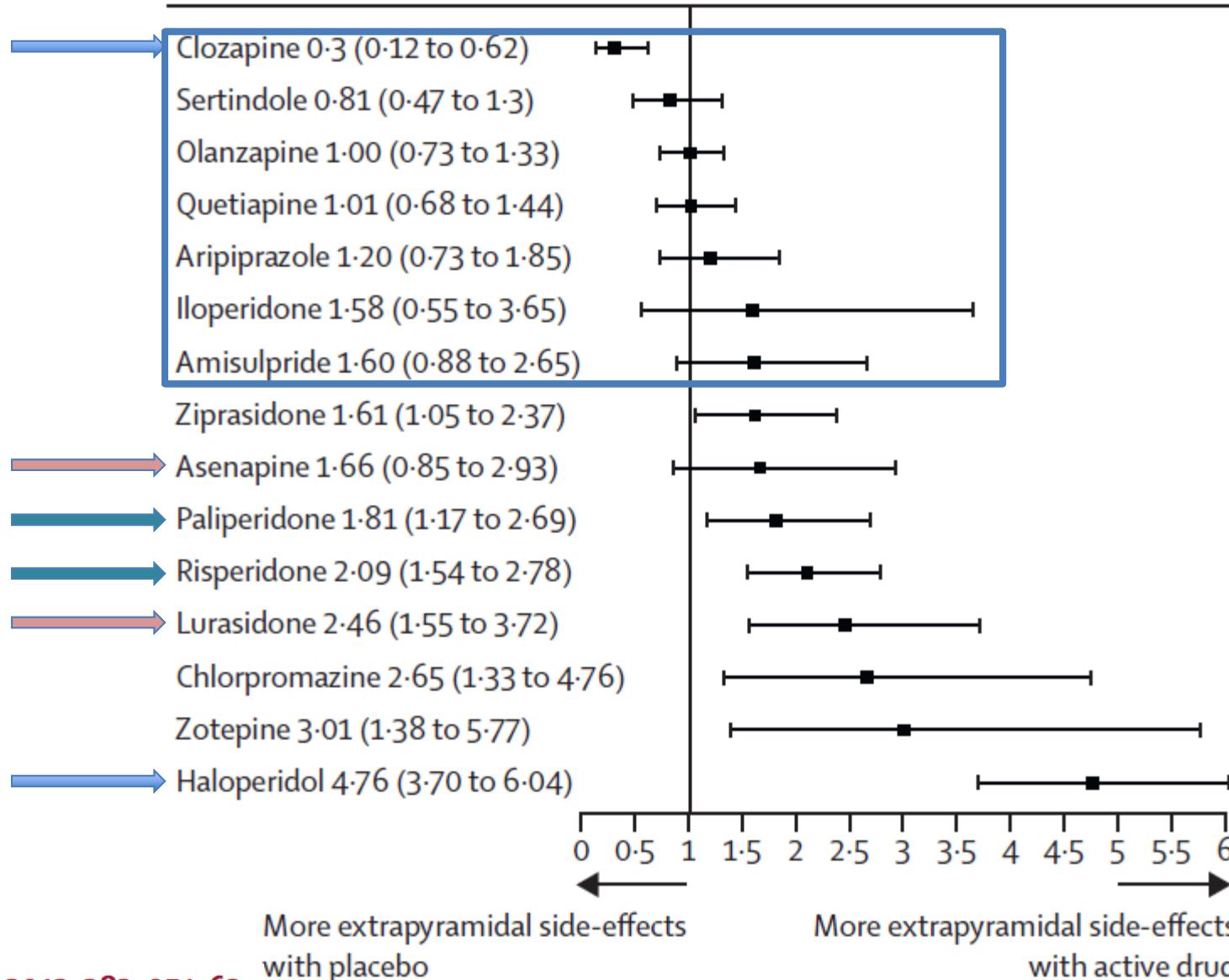
# Effets indésirables

B Weight gain SMD (95% CrI)



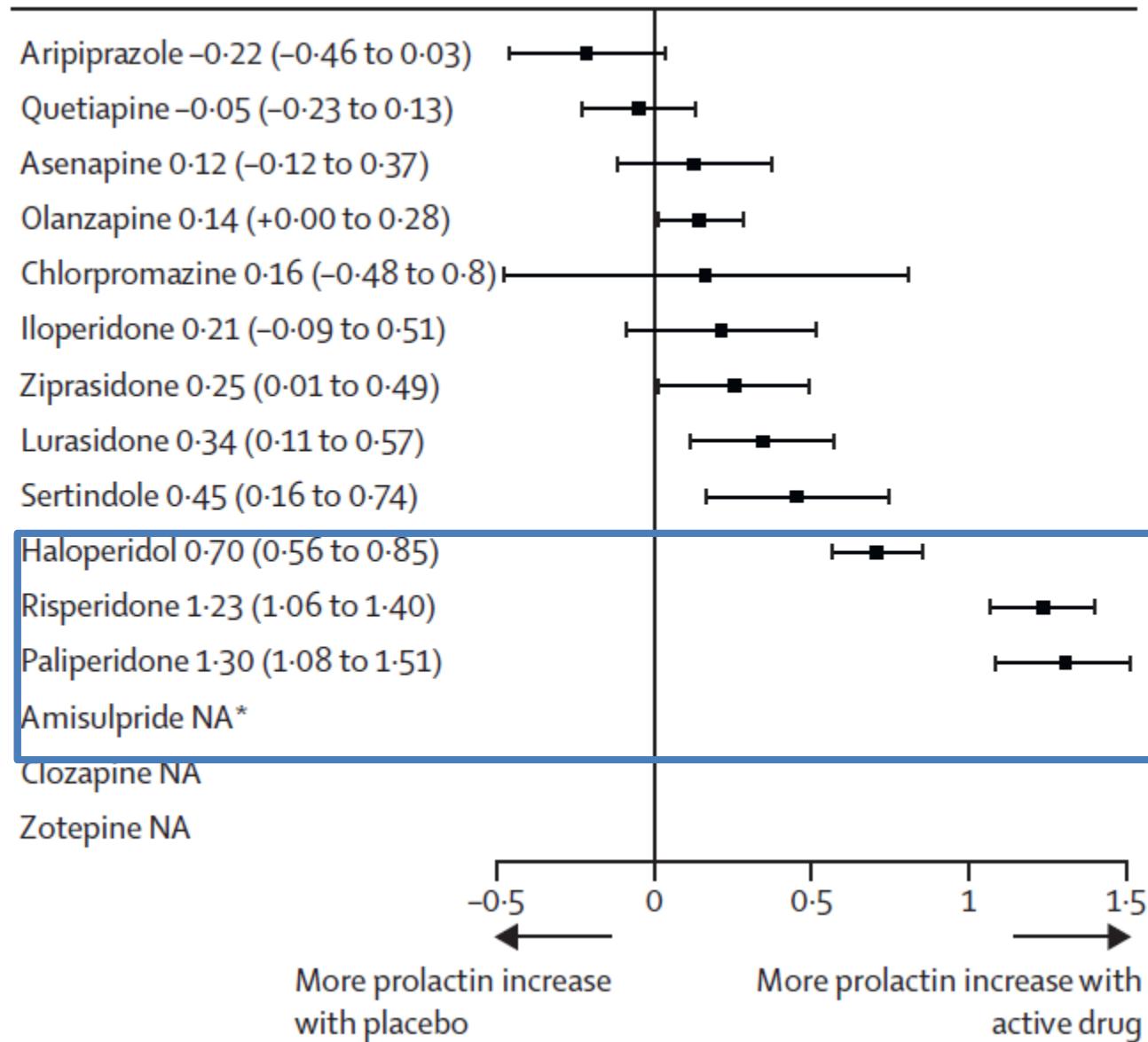
# Effets indésirables

C Extrapiramidal side-effects OR (95% CrI)



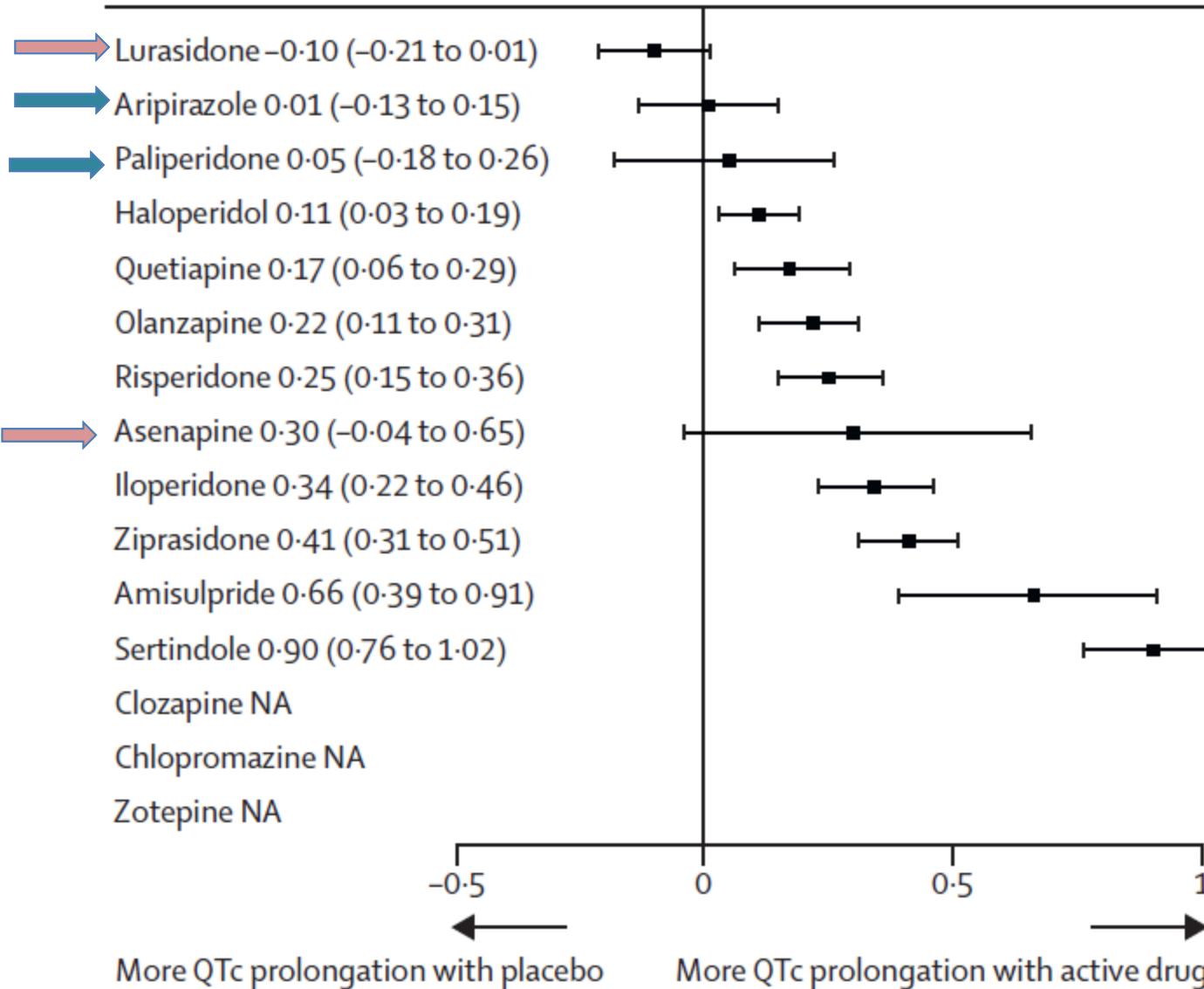
# Effets indésirables

## D Prolactin increase SMD (95% CrI)



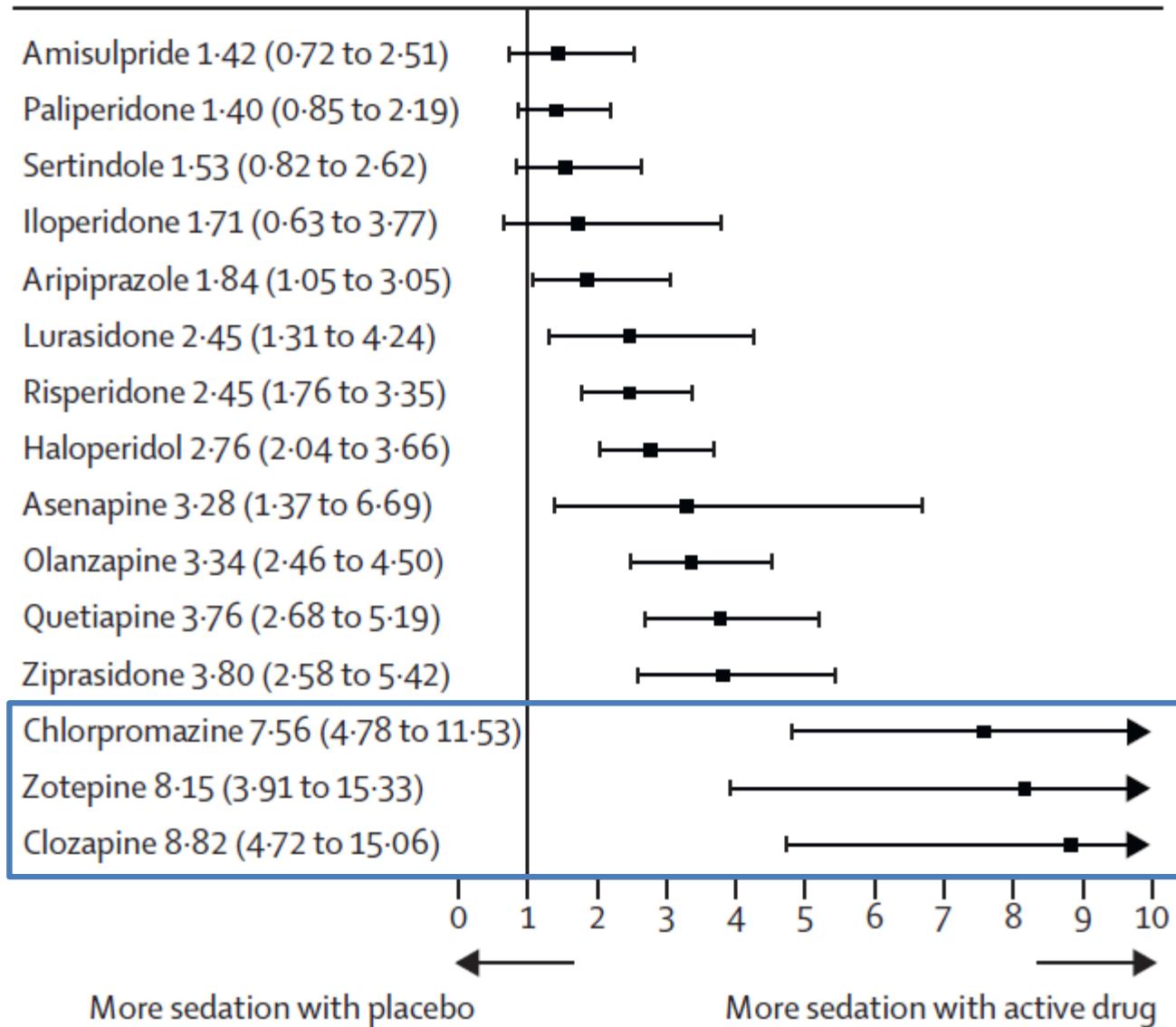
# Effets indésirables

## E QTc prolongation OR (95% CrI)



# Effets indésirables

## F Sedation OR (95% CrI)



# Stabilisateur de l'humeur: épisode maniaque

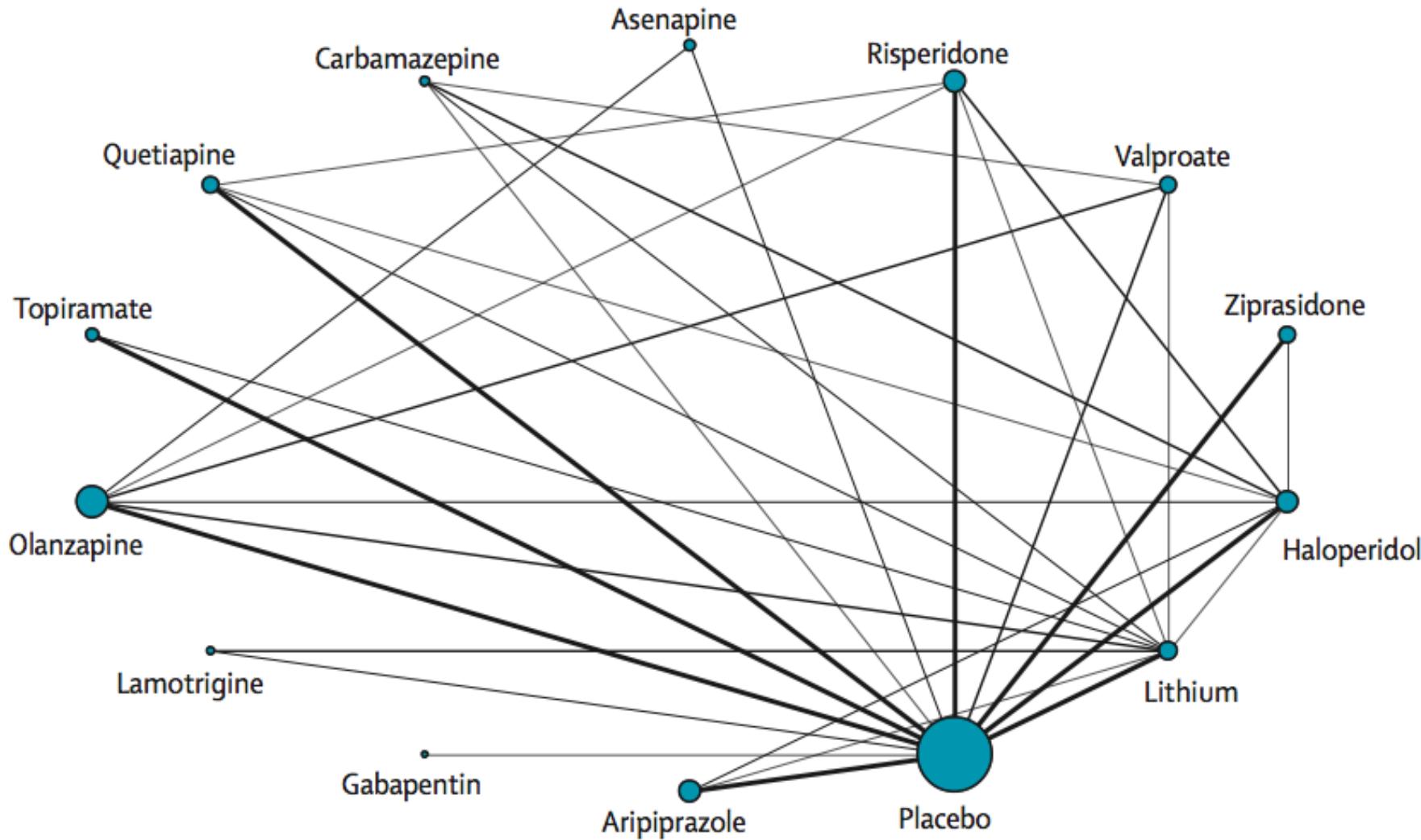


Figure 2: Network of eligible comparisons for the multiple-treatments meta-analysis for efficacy

*Lancet* 2011; 378: 1306-15

# Efficacité et acceptabilité

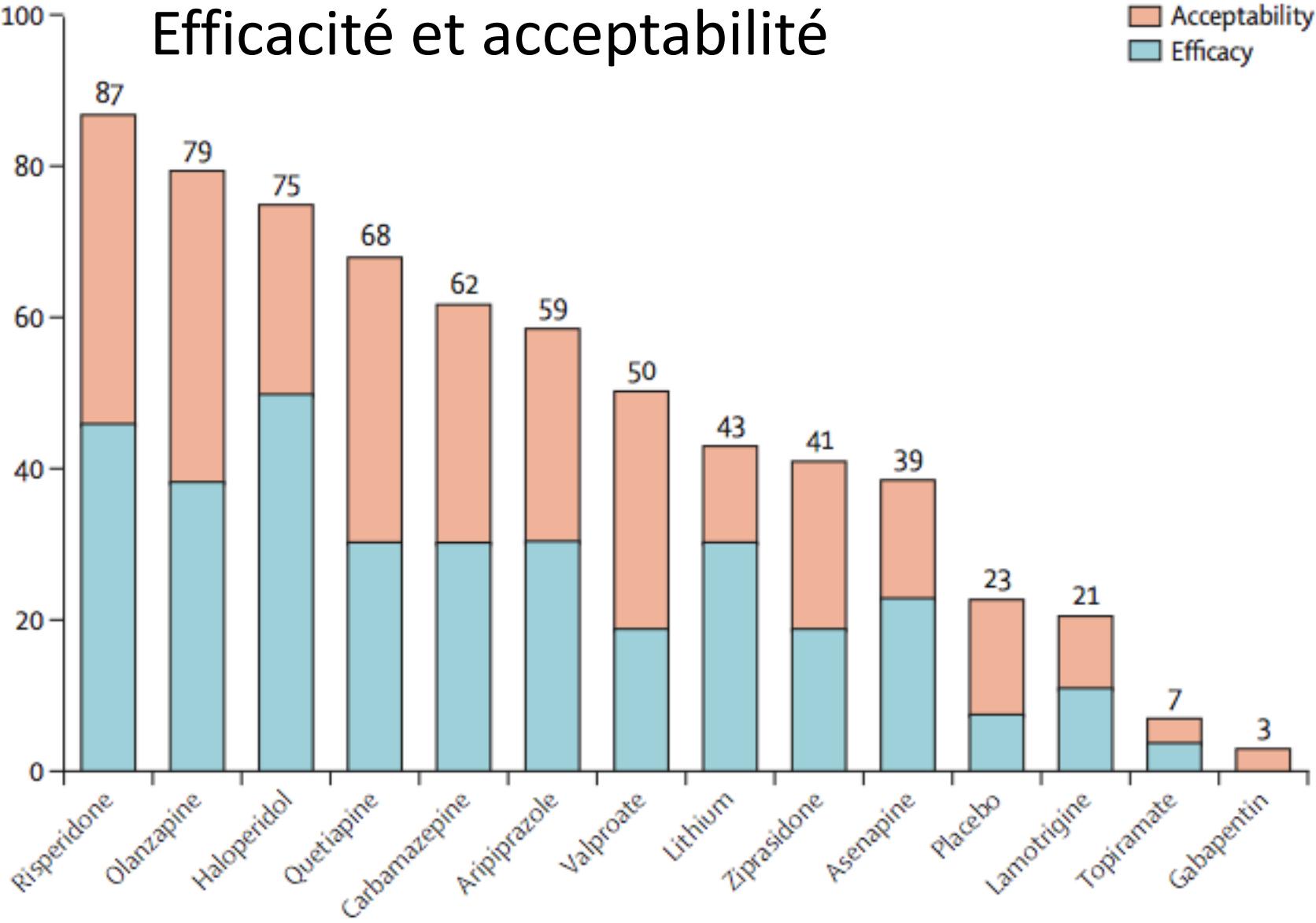


Figure 5: Drugs ordered by their overall probability to be the best treatment in terms of both efficacy and dropout rate, showing the separate contributions to the overall scores of efficacy and dropout

# 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 nvlles 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