

PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Quels critères pour un traitement antipsychotique idéal ?



What criteria for an ideal antipsychotic treatment?

R. Bordet ^{a,*,b}

^a EA1046, département de pharmacologie médicale, faculté de médecine, université Lille 2, 1, place de Verdun, 59045, Lille cedex, France

^b CHU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000, Lille, France

Reçu le 25 juin 2014 ; accepté le 3 octobre 2014

Disponible sur Internet le 28 janvier 2015

MOTS CLÉS

Antipsychotiques ;
Symptômes ;
Effet à long terme ;
Effets indésirables

KEYWORDS

Antipsychotic drugs;
Symptoms;

Résumé Les antipsychotiques sont, par définition, des médicaments susceptibles de traiter l'ensemble des dimensions symptomatiques de la schizophrénie, même si leurs indications vont au-delà, en incluant notamment le trouble bipolaire. Si à la suite de la découverte de la chlorpromazine, l'évaluation des antipsychotiques a privilégié l'effet vis-à-vis des symptômes positifs, les attentes du traitement ne sont plus limitées à la seule prise en charge de cette seule dimension, mais intègrent la pathologie dans son ensemble avec la nécessité de traiter les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs, en modulant, sur le long terme, les systèmes dopaminergiques mais aussi non dopaminergiques. Au-delà du traitement symptomatique, il est également nécessaire de disposer d'un traitement modifiant le cours évolutif de la maladie (*disease modifier*), en agissant par un effet à long terme sur les anomalies neuropathologiques et neurochimiques. La limite de la recherche d'un effet à long terme reste la question de l'observance du traitement antipsychotique. Par ailleurs, ce souci d'efficacité doit se faire au bénéfice d'une moindre induction d'effets indésirables, afin d'optimiser l'efficacité et le rapport bénéfice/risque. L'ensemble de ces dimensions constitue les éléments constitutifs du cahier des charges d'un traitement antipsychotique idéal en 2015.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

Summary Antipsychotics are, by definition, drugs to treat all symptomatic dimensions of schizophrenia, even if, following the discovery of chlorpromazine, the effect assessment has been focused on the ability to reduce positive symptoms. Nevertheless, expectations of treatment are no longer limited to only support this one dimension, but integrate the need to treat negative,

* Correspondance.

Adresse e-mail : regis.bordet@univ-lille2.fr

Long-term effect;
Side-effect

cognitive and affective symptoms, through long-term modulation of dopamine transmission but also non-dopaminergic pathways. Beyond symptomatic treatment, it is also necessary to have a treatment modifying the evolution course of the disease (disease modifier), acting by a long-term effect on neuropathological and neurochemical abnormalities. The limitation of long-term effect remains the issue of therapeutic observance. Moreover, this concern for efficiency should be at the cost of reduced induction of adverse effects to maximize the benefit/risk ratio. All these dimensions should be the components to profile an ideal antipsychotic treatment in 2015. © L'Encéphale, Paris, 2014.

Les psychoses, et au premier rang d'entre elles la schizophrénie, constituent un groupe de maladies mentales caractérisées par différentes dimensions symptomatiques : symptômes positifs (hallucinations, délire...); symptômes négatifs (repli...); symptômes affectifs (émoussement affectif, indifférence...); symptômes cognitifs [1]. Les antipsychotiques sont, par définition, des médicaments susceptibles de traiter l'ensemble des dimensions symptomatiques de la schizophrénie, même si leurs indications ou leur usage vont aujourd'hui au-delà du seul champ de la schizophrénie, en incluant notamment le trouble bipolaire ou les troubles psychocomportementaux émaillant l'évolution des démences [2]. Les polémiques concernant la sémantique attachée à cette classe médicamenteuse (neuroleptiques ou antipsychotiques? typiques ou atypiques?) sont maintenant résolues. Il apparaît plus pertinent face à cette classe médicamenteuse qui s'est constituée en plusieurs générations de molécules et qui est hétérogène, de comprendre les critères pouvant sous-tendre le choix de tel produit par rapport à tel autre, en cherchant la molécule idéale face à un malade donné. Si initialement, l'évaluation des antipsychotiques a privilégié l'effet vis-à-vis des symptômes positifs de la maladie qui sont les plus spectaculaires, les attentes du traitement ne sont plus limitées à la seule prise en charge des symptômes positifs, mais intègrent la pathologie dans son ensemble avec nécessité de traiter les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs [3]. Si le système dopaminergique reste au cœur de l'approche antipsychotique, le rôle d'autres systèmes de neurotransmission et de leur modulation pharmacologique a émergé ces dernières années, aboutissant à une vision plus pléiotrope du traitement antipsychotique [4]. De plus, le clinicien ne veut plus se contenter d'un traitement symptomatique mais souhaite également disposer d'un traitement modifiant le cours évolutif de la maladie (*disease modifier*), en agissant sur les anomalies neuropathologiques, neurochimiques et neurobiologiques observées tant aux stades précoces qu'aux stades tardifs de la maladie [5,6]. Par ailleurs, ce souci d'efficacité doit se faire au bénéfice d'une meilleure observance et d'une moindre induction d'effets indésirables, afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque [7,8]. Il y a trente ans, avait été proposée une définition en quatre critères du caractère atypique d'une molécule. Il est peut-être venu le temps d'abandonner ce concept d'antipsychotique atypique pour aborder la notion de traitement idéal pour un patient donné. Un médicament ou

une stratégie antipsychotiques idéales devraient recouvrir quatre dimensions :

- un effet pharmacodynamique pléiotrope ;
- un effet multidimensionnel ;
- un effet à long terme susceptible de modifier le cours évolutif de la maladie ;
- un rapport bénéfice/risque optimal (Fig. 1).

Des effets pharmacodynamiques pléiotropes

Le système dopaminergique reste au cœur de la physiopathologie et du traitement de la schizophrénie. Les antipsychotiques actuels sont tous des agents capables de moduler la transmission dopaminergique, en particulier via une action sur le récepteur D2 qui reste la cible pharmacologique commune à tous les antipsychotiques disponibles [9,10]. Cependant, l'hétérogénéité spatiale de son atteinte rend complexe sa modulation pharmacologique puisque dans certaines régions cérébrales, il est hyperactif expliquant les symptômes productifs et que dans d'autres régions, il est hypoactif, rendant compte des symptômes négatifs ou cognitifs [11,12]. La dopamine interagit avec tous les autres systèmes de neurotransmission ou voit sa libération, dans certaines régions comme le cortex préfrontal, contrôlée par d'autres systèmes de neurotransmission, permettant des possibilités de modulations différenciées dans l'espace de la transmission dopaminergique [13–15]. Ces limites ou interactions expliquent l'intérêt d'une modulation d'autres sous-types de récepteurs dopaminergiques ou d'autres systèmes de neurotransmission (sérotonine, acétylcholine, noradrénaline, glutamate...) ce que peuvent faire, de manière non univoque, les antipsychotiques actuels leur conférant des profils pharmacodynamiques originaux, en particulier dans une approche multidimensionnelle de la schizophrénie [16–20] (Fig. 2).

Le récepteur D2 : une cible commune des antipsychotiques actuels

L'action des antipsychotiques est de bloquer l'action de la dopamine sur le récepteur D2. Si l'importance de ce blocage du récepteur D2 dans l'effet des antipsychotiques actuellement disponibles a été transitoirement remise en

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4181544>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4181544>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)