

La Cariprazine (Reagila®) dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie

Cariprazine (Reagila®) for treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia

RAMDANI Y., LEEMANS C. et HEIN M.

Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction: Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont très fréquents. Actuellement, il existe peu de stratégies thérapeutiques efficaces pour cette symptomatologie négative. Dans ce contexte, un nouveau neuroleptique (Cariprazine) a été récemment autorisé en Belgique pour le traitement des patients schizophrènes avec symptomatologie négative prédominante depuis 6 mois.

Méthode: Une revue de littérature a été réalisée sur PubMed-Medline afin d'identifier les revues systématiques avec méta-analyse comparant la Cariprazine au placebo ou à d'autres neuroleptiques pour le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie.

Résultats: 4 revues systématiques avec méta-analyse (3 comparant la Cariprazine au placebo et 1 comparant la Cariprazine à la Risperidone) ont été identifiées. Elles ont démontré une supériorité de la Cariprazine par rapport au placebo et à la Risperidone pour le traitement de la symptomatologie négative de la schizophrénie.

Conclusion: Même si la Cariprazine semble être plus efficace que le placebo et certains neuroleptiques atypiques, son positionnement dans le traitement de la symptomatologie négative de la schizophrénie n'est pas encore totalement clair. En effet, l'absence de comparaison directe entre la Cariprazine et les principaux neuroleptiques atypiques de première ligne pour le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie est une limitation majeure des études actuellement disponibles. Cependant, vu que la Cariprazine pourrait être un traitement prometteur pour la prise en charge des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes, la réalisation d'études complémentaires semble être indispensable pour mieux définir la place de cette molécule dans les algorithmes thérapeutiques de la symptomatologie négative de la schizophrénie

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 624-627

Doi : 10.30637/2022.22-070

ABSTRACT

Introduction: Negative symptoms of schizophrenia are very frequent. Currently, there are few effective therapeutic strategies for this negative symptomatology. In this context, a new neuroleptic (Cariprazine) was recently authorized in Belgium for the treatment of schizophrenic patients with predominantly negative symptoms in the last 6 months.

Method: A literature review was performed on PubMed-Medline to identify systematic reviews with meta-analysis comparing Cariprazine to placebo or other neuroleptics for the treatment of negative symptoms of schizophrenia.

Results: 4 systematic reviews with meta-analysis (3 comparing Cariprazine to placebo and 1 comparing Cariprazine to Risperidone) were identified. They demonstrated a superiority of Cariprazine compared to placebo and Risperidone for the treatment of the negative symptomatology of schizophrenia.

Conclusion: Although Cariprazine seems to be more effective than placebo and some atypical neuroleptics, its role in the treatment of the negative symptomatology of schizophrenia is not yet fully established. Indeed, the absence of direct comparisons between Cariprazine and the main first-line atypical neuroleptics for the treatment of negative symptoms of schizophrenia is a major limitation of currently available studies. However, since Cariprazine could be a promising treatment for the management of negative symptoms in schizophrenic patients, the performance of additional studies seems to be essential in order to better define the place of this molecule in the therapeutic algorithms of the negative symptomatology of schizophrenia.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 624-627

Doi : 10.30637/2022.22-070

Key words : cariprazine, schizophrenia, negative symptoms, neuroleptic treatment

INTRODUCTION

Historique des symptômes négatifs de la schizophrénie

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique emblématique, de nombreux psychiatres se sont consacrés à son étude. Dès 1911, Bleuler considérait qu'elle pouvait se développer et être diagnostiquée en l'absence d'hallucinations et de délires ce qui a entraîné la description d'un quatrième type de schizophrénie (schizophrénie simple) à côté de l'hébéphrénique, de la catatonique et de la paranoïde.¹

En 1980, inspiré par le neurologue Jackson (qui distinguait déjà les symptômes positifs des symptômes négatifs dans les pathologies neurologiques), Crow a décrit deux sous-types de schizophrénie: la schizophrénie de type I à symptômes positifs prédominants (proche du sous-type paranoïde du DSM-IV-TR) et la schizophrénie de type II à symptômes négatifs prédominants (proche du sous-type désorganisé du DSM-IV-TR).¹

Diagnostic et fréquence des symptômes négatifs de la schizophrénie

Les symptômes négatifs sont présents dès le début du développement de la schizophrénie et précèdent généralement la première décompensation psychotique.^{1,2} L'aboulie, l'émoussement affectif, l'anhédonie, l'asociabilité et l'alogie sont les 5 grandes catégories de symptômes négatifs.^{2,3}

Ces symptômes négatifs sont fréquemment observés chez les patients schizophrènes. En effet, certaines études rapportent la présence d'au moins un symptôme négatif chez plus de 50% des patients schizophrènes.² Par ailleurs, les symptômes négatifs surviendraient indépendamment des symptômes positifs, du dysfonctionnement cognitif, de la désorganisation et des symptômes affectifs mais l'absence de frontière claire entre ces signes cliniques rend le diagnostic des symptômes négatifs compliqué dans la pratique clinique quotidienne.²

Malgré cette difficulté, il est important d'un point de vue thérapeutique de faire la distinction entre les symptômes négatifs primaires (induits directement par la schizophrénie) et les symptômes négatifs secondaires (induits par les autres symptômes de la schizophrénie [positifs et affectifs] ou les effets secondaires des traitements neuroleptiques [effets extrapyramidaux ou sédation]). Actuellement, il existe peu de stratégies thérapeutiques spécifiques aux symptômes négatifs primaires contrairement aux symptômes négatifs secondaires qui disposent d'approches thérapeutiques plus ciblées.^{2,3}

STRATEGIES THERAPEUTIQUES DES SYMPTOMES NEGATIFS DE LA SCHIZOPHRENIE

Les Neuroleptiques

Les neuroleptiques, pilier du traitement de la schizophrénie, ont montré leur efficacité sur les

symptômes négatifs mais il n'est pas clair si cette efficacité concerne les symptômes négatifs primaires, les symptômes négatifs secondaires ou les deux. Certains neuroleptiques atypiques ont été décrits comme plus efficace que les neuroleptiques typiques (exemple de l'Amisulpride dont l'efficacité est supérieure au placebo).^{4,5} Cependant, cette meilleure efficacité des neuroleptiques atypiques pourrait être due au fait qu'ils induisent moins d'effets secondaires extrapyramidaux (mimant les symptômes négatifs) que les neuroleptiques typiques.⁴

Stratégies « add-on » par antidépresseur

Bien que leur utilisation n'ait pas été spécifiquement approuvée dans cette indication, une efficacité significative des stratégies « add-on » par antidépresseur a été rapportée dans l'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie. Cependant, il est important de signaler que la taille d'effet pour cette stratégie thérapeutique est généralement faible dans les études disponibles. Enfin, la principale limitation de la plupart des études sur les stratégies « add-on » par antidépresseur reste la difficulté de différencier la symptomatologie négative (amotivation) de la symptomatologie dépressive (anhédonie).⁶

Traitements médicamenteux en cours de développement

Traitements à action Glutamatergique

Les théories glutamatergiques dans la schizophrénie découlent des études utilisant la Kétamine. Des composés à action glutamatergique (inhibiteurs de la D-amino acide oxidase et inhibiteurs des transporteurs de la D-serine/glycine) font actuellement l'objet d'études actives dans le cadre du traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie.⁶

Traitements à action sérotoninergique

En phase IIb, la Roluperidone (un antagoniste 5-HT_{2A}R et Sigma-2R) a montré des résultats assez prometteurs comparé au placebo.⁶

Traitements non médicamenteux

Bien que plusieurs études ont démontré une efficacité du « Social skill training » pour le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie, la présence de nombreuses limitations méthodologiques rend difficile l'établissement de recommandations claires.² Les thérapies cognitivo-comportementales semblent être associées à des améliorations significatives dans certaines dimensions de la symptomatologie négative de la schizophrénie (aboulie et apathie).²

LA CARIPRAZINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SYMPTOMES NEGATIFS DE LA SCHIZOPHRENIE

Indications

La Cariprazine est approuvée depuis 2015 aux USA pour le traitement de la schizophrénie et des états maniaques/mixtes rentrant dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I. Elle est approuvée en Europe depuis 2017 pour le traitement de la schizophrénie. Depuis 2022, elle est remboursée en Belgique pour le

traitement des patients schizophrènes présentant des symptômes négatifs prédominants depuis 6 mois. Enfin, la Cariprazine a démontré une supériorité comparée au placebo pour le traitement en monothérapie de la dépression bipolaire et pour le traitement du trouble dépressif majeur en association à un antidépresseur.⁷

Mécanisme d'action

Comparée aux autres neuroleptiques atypiques, la Cariprazine dispose *in vitro* d'une plus grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂/D₃ induisant des taux d'occupation très élevés (D₃>D₂).^{7,8} Parallèlement à cette action sur le système dopaminergique (agoniste partiel), elle présente également un effet modulateur sur le système sérotoninergique (antagoniste des récepteurs 5-HT_{2B} et agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}). Par contre, elle dispose d'une affinité très faible voir négligeable pour les récepteurs noradrénergiques, histaminergiques et cholinergiques.⁷

Posologie et propriétés pharmacologiques

La dose recommandée se situe entre 1,5 mg à 6 mg en une seule prise par jour. La dose d'attaque est de 1,5 mg avec une augmentation à 3 mg le deuxième jour. Selon la réponse clinique et la tolérance, une augmentation par palier de 1,5 mg ou 3 mg est possible. Le temps de demi-vie de la Cariprazine est de 2 à 4 jours avec un métabolite actif qui a un temps de demi-vie de 1 à 3 semaines (demi-vie la plus longue de tous les neuroleptiques atypiques).⁸

Evaluation de l'efficacité pour le traitement de la symptomatologie négative de la schizophrénie

Méthode

Après utilisation du filtre « Meta-analysis », une recherche a été effectuée sur la période du 01/01/1990 au 31/08/2022 dans PubMed-Medline en utilisant l'algorithme: « «Schizophrenia»[Mesh] AND «Antipsychotic Agents»[Mesh] AND negative symptom ». Seules les revues systématiques avec méta-analyse comparant la Cariprazine au placebo ou à d'autres neuroleptiques pour le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie ont été sélectionnées.

Résultats

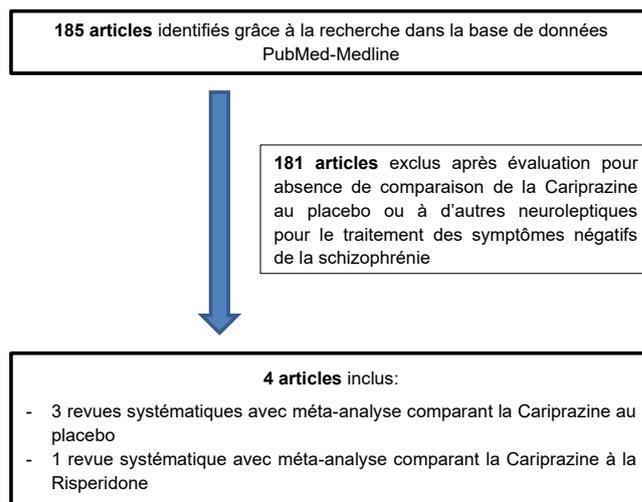
Quatre revues systématiques avec méta-analyse répondant aux critères ont été identifiées (Figure 1): trois comparant la Cariprazine au placebo et une comparant la Cariprazine à la Risperidone.^{4,5,9,10}

Les principaux résultats des 3 revues systématiques avec méta-analyse comparant la Cariprazine au placebo démontraient une supériorité de la Cariprazine pour le traitement de la symptomatologie négative de la schizophrénie:

- Revue systématique avec méta-analyse de Zhao et al. (2018): nombre d'études=4, nombre de sujets=1843, différence moyenne standardisée -0,32 [Intervalle de confiance 95% -0,48 à -0,16] au niveau de l'échelle Négative de la Positive And Negative Syndrome Scale.⁹

Figure 1

Diagramme de sélection des revues systématiques avec méta-analyse



- Revue systématique avec méta-analyse de Huhn et al. (2019): nombre d'études=4, nombre de sujets=999, différence moyenne standardisée -0,32 [Intervalle de confiance 95% -0,44 à -0,20] au niveau de l'échelle Négative de la Positive And Negative Syndrome Scale.⁵
- Revue systématique avec méta-analyse d'Osugo et al. (2022): nombre d'étude=5, nombre de sujets=2054, différence moyenne standardisée -0,31 [Intervalle de confiance 95% -0,45 à -0,17] au niveau de l'échelle Négative de la Positive And Negative Syndrome Scale.¹⁰

Les principaux résultats de la revue systématique avec méta-analyse comparant la Cariprazine à la Risperidone démontraient une supériorité de la Cariprazine pour le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie:

- Revue systématique avec méta-analyse de Krause et al. (2018): nombre d'études=1, nombre de sujets=456, différence moyenne standardisée -0,29 [Intervalle de confiance 95% -0,48 à -0,11] au niveau de l'échelle Négative de la Positive And Negative Syndrome Scale. Néanmoins, vu qu'il n'y avait qu'une seule étude comparant la Cariprazine à la Risperidone, les résultats présentés ne sont pas issus d'une analyse d'agrégation quantitative et ont été exclusivement extraits de la partie « revue systématique » de l'article de Krause et al. (2018).⁴

Profil d'effets secondaires

Le profil d'effets secondaires de la Cariprazine semble être similaire à celui des neuroleptiques avec des mécanismes d'action similaires (Aripiprazole ou Brexpiprazole) sauf pour la prise de poids et la sédation qui sont moins marquées avec la Cariprazine.^{7,8} Enfin, l'akathisie semble être comparable voire plus importante qu'avec le Brexpiprazole.⁸

DISCUSSION ET CONCLUSION

A l'heure actuelle, les stratégies thérapeutiques pour traiter les symptômes négatifs de la schizophrénie sont limitées. Or, même si la Cariprazine semble être plus efficace que le placebo et certains neuroleptiques atypiques dans le traitement de la symptomatologie négative de la schizophrénie, son positionnement dans le traitement de cette pathologie n'est pas encore totalement clair. En effet, l'absence d'études contrôlées randomisées comparant la Cariprazine aux principaux neuroleptiques atypiques de première ligne pour le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie est une limitation majeure des études actuellement disponibles dans la littérature. Cependant, vu que la Cariprazine pourrait être un traitement prometteur pour la prise en charge des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes, la réalisation d'études complémentaires semble être indispensable afin de mieux définir la place de cette molécule dans les algorithmes thérapeutiques de la symptomatologie négative de la schizophrénie.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lawrie SM, Hall J, Johnstone EC. 15 - Schizophrenia and related disorders [Internet]. In: Johnstone EC, Owens DC, Lawrie SM, McIntosh AM, Sharpe M, editors. Companion to Psychiatric Studies (Eighth Edition). St. Louis: Churchill Livingstone; 2010 [cited 2022 Aug 24]. p. 391-426. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702031373000152>.
2. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):664-677.
3. Bucci P, Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30(3):201-208.
4. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625-639.
5. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-951.
6. Kantrowitz JT. How do we address treating the negative symptoms of schizophrenia pharmacologically? *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(14):1811-1813.
7. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, Migliore R, Lu K, Laszlovszky I, et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectr*. 2018;23(1):39-50.
8. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr*. 2016;21(2):123-127.
9. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, Zhang YP, Zhao JT, Mao YG, et al. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(1):55-59.
10. Osugo M, Whitehurst T, Shatalina E, Townsend L, O'Brien O, Mak TLA, et al. Dopamine partial agonists and prodopaminergic drugs for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;135:104568.

Travail reçu le 6 septembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 13 septembre 2022.

CORRESPONDANCE :

Y. RAMDANI
Hôpital Erasme (ULB)
Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil,
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : youssouf.ramdani@erasme.ulb.ac.be