

Quels neuroleptiques pour l'avenir?

■ C. Bryois

Summary

Bryois C. [Neuroleptics of the future.] *Schweiz Arch Neurol Psychiat* 1997;148:247-53.

With the identification of a great number of neurotransmitters and neuroreceptors in the last few years, breakthroughs in neuroanatomy and neurosciences have progressively complicated the hypothesis of dopaminergic D₂ hyperactivity in schizophrenia in favour of malfunctioning of the dopaminergic tracts. The clear demonstration of the efficacy of clozapine as compared with the other neuroleptics for resistant schizophrenia, as well as the fact that it improves negative symptoms without provoking extrapyramidal effects, have been the starting point for research to find new antipsychotic molecules.

Three antipsychotic substances are currently in the process of being registered. These are sertindole, seroquel and olanzapine. The principal pharmacological characteristics and the initial clinical research on these three substances show that they have antipsychotic properties which act on both positive and negative symptoms of schizophrenia and that tend to provoke fewer extrapyramidal effects than classic neuroleptics do.

Keywords: clinical research, schizophrenia, olanzapine, sertindole, seroquel

Résumé

La mise en évidence de l'action antipsychotique de la chlorpromazine par Delay et Denicker est une découverte qui modifia radicalement l'approche thérapeutique des patients souffrant de schizo-

phrénie comme le montrent plusieurs études comparant l'efficacité des neuroleptiques au placebo. Toutefois, à la clinique universitaire de Cery, 25% des journées d'hospitalisations sont consacrées à traiter des patients souffrant de schizophrénie. En effet, l'action des neuroleptiques reste insatisfaisante en raison de leurs effets secondaires neurovégétatifs, endocrino-métaboliques et surtout neurologiques (50% des patients présentent des effets extrapyramidaux) souvent importants et mal tolérés par les patients. Ceux-ci sont responsables, en partie, de la mauvaise compliance. Par ailleurs, 20 à 40% des patients schizophrènes présentant des manifestations de leur psychose ne répondent pas, ou partiellement, à un traitement neuroleptique. 35 à 50% des patients souffrant de schizophrénie rechutent chaque année. Enfin, les neuroleptiques ont une action prédominante sur les symptômes positifs et n'améliorent que peu ou pas les symptômes négatifs de la schizophrénie tels que le retrait social, l'appauvrissement et l'émoussement affectif, l'apragmatisme, l'autisme, rendant ainsi la réinsertion sociale des patients souffrant de schizophrénie difficile et les laissant souvent invalides.

Les progrès réalisés ces quinze dernières années en neuro-anatomie et en neurosciences, avec l'identification de nombreux neurotransmetteurs et neurorécepteurs, ont progressivement complexifié l'hypothèse de l'hyperactivité dopaminergique D₂ dans le cadre de la schizophrénie en faveur d'un dysfonctionnement des voies dopaminergiques.

La redécouverte en 1988 de la clozapine a été certainement un événement majeur. Kane a démontré, pour la première fois depuis l'introduction de la chlorpromazine, que la clozapine était plus efficace que les autres neuroleptiques pour traiter la schizophrénie résistante. En outre, elle améliore les symptômes négatifs et les effets extrapyramidaux sont extrêmement rares et peu intenses.

Trois substances antipsychotiques sont actuellement en voie d'enregistrement. Il s'agit du sertindole (Lundbeck/Abbott), du seroquel (Zeneca) et l'olanzapine (Eli Lilly). Les premières études cliniques portant sur ces substances seront pré-

Correspondance:

Dr Christian Bryois,
Médecin adjoint,
Maître d'enseignement,
Clinique psychiatrique universitaire B,
Département universitaire
de psychiatrie adulte (DUPA),
Rte de Cery,
CH-1008 Prilly

sentées ainsi que leurs principales caractéristiques pharmacologiques. Les perspectives d'avenir semblent prometteuses; en effet, les études cliniques effectuées avec ces trois substances, montrent qu'elle ont des propriétés antipsychotiques, tant sur les symptômes positifs que négatifs de la schizophrénie et qu'elles ont tendance à entraîner moins d'effets extrapyramidaux que les neuroleptiques classiques.

Mots clés: étude clinique, schizophrénie, olanzapine, sertindole, seroquel

Introduction

En 1952, à la suite des observations de Laborit, Delay et Denicker mirent en évidence l'action antipsychotique de la chlorpromazine. Cette découverte, porteuse de nombreux espoirs, modifia radicalement l'approche thérapeutique des patients souffrant de schizophrénie.

Toutefois, très rapidement, on constata l'apparition chez les sujets d'un syndrome parkinsonien. Cela fut considéré d'abord comme une condition nécessaire à l'obtention d'un effet antipsychotique [1]. Puis, à la fin des années 60, on démontra que les symptômes extrapyramidaux ne sont pas inévitablement liés à l'efficacité des antipsychotiques mais qu'ils en sont des effets secondaires.

Parallèlement, les pharmacologues développèrent des modèles expérimentaux chez l'animal afin de sélectionner de nouvelles molécules antipsychotiques. La disparition des stéréotypies induites par la bromocriptine ou l'apomorphine ainsi que l'apparition d'une catalepsie chez l'animal servirent longtemps à tester l'activité antipsychotique potentielle des nouvelles molécules. Malheureusement, contrairement à ce que l'on pensait, ces tests sont plutôt des révélateurs d'effets secondaires de type extrapyramidal que d'une activité antipsychotique. C'est pourtant sur ces modèles simples d'observation animale que de très nombreuses molécules ont été sélectionnées comme neuroleptiques. Cette stratégie, associée à l'idée que l'effi-

cacité antipsychotique est liée aux effets extrapyramidaux, a entraîné la mise sur le marché de nombreux neuroleptiques de même efficacité et peu différents sur les plans biochimique et clinique des produits de référence. Ces neuroleptiques constituent en fait de simples copies de la chlorpromazine. Ceci explique pourquoi la psychopharmacologie de la schizophrénie n'a guère progressé en termes d'efficacité et de tolérance jusqu'à ces dernières années.

Nouveau modèle de compréhension de l'action antipsychotique des neuroleptiques

L'action des neuroleptiques classiques reste insatisfaisante en raison de leurs effets secondaires neurovégétatifs, endocrino-métaboliques et neurologiques souvent importants, mal tolérés par les patients et responsables, en partie, de la mauvaise compliance [2]. En outre, 20 à 40% des patients atteints de schizophrénie et présentant des manifestations aiguës de leur psychose n'y répondent pas ou partiellement et 35 à 50% des patients souffrant de schizophrénie rechutent dans l'année [3]. Enfin, les neuroleptiques ont une action prédominante sur les symptômes positifs et n'améliorent que peu ou pas les symptômes négatifs de la schizophrénie tels que le retrait social, l'appauvrissement et l'émoussement affectifs, l'apragmatisme, l'autisme, rendant ainsi la réinsertion sociale de ces patients difficile et les laissant souvent invalides.

La mise en évidence de psychoses induites par des substances entraînant la libération de dopamine telles la D-amphétamine et la cocaïne, ainsi que la découverte d'une relation entre l'efficacité clinique des neuroleptiques et leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂, ont été à la base de l'hypothèse de l'hyperactivité dopaminergique de la schizophrénie.

Toutefois, sans remettre complètement en cause cette hypothèse, les progrès réalisés ces 15 dernières années en neurosciences, avec l'identification de très nombreux neurotransmetteurs ainsi que de

Tableau 1

Profil de liaison aux récepteurs de quelques neuroleptiques.

	D ₁	D ₂	5HT ₂	α ₁	π ₁	H ₁
Clozapine	++	++(+)	+++(+)	++++	++++	++++
Halopéridol	++(+)	++++	++	++	-	-
Rispéridone	++	++++	++++	++++	-	+
Olanzapine	++(+)	+++(+)	++++	+++	++++	++++
Seroquel	(+)	+(+)	+	++++	+(+)	+++(+)
Sertindole	+	++++	++++	++++	-	(+)

D: dopaminergique; 5HT₂: sérotoninergique; α₁: adrénérgique; π₁: muscarinique; H₁: histaminergique

neurorécepteurs, ont progressivement complexifié cette théorie; on envisage actuellement plus volontiers un dysfonctionnement des voies dopaminergiques qu'une hyperactivité dopaminergique.

En effet, la neuro-anatomie a permis de reconnaître quatre voies dopaminergiques ascendantes. Le système mésolimbique serait impliqué dans le contrôle du comportement et son hyperactivité pourrait être à la base des idées délirantes et des hallucinations. On pense que la diminution des hallucinations et des idées délirantes est due à un blocage des récepteurs dopaminergiques D_2 post-synaptiques de ce système. La voie nigrostriée est, elle, impliquée dans le contrôle des mouvements. Lorsque ses récepteurs dopaminergiques post-synaptiques sont bloqués, cela entraîne des troubles de la motricité sous forme de symptômes extrapyramidaux. Le système mésocortical joue un rôle, bien que celui-ci soit encore fort discuté, dans l'apparition des symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie. Enfin le système tubéro-infundibulaire contrôle la sécrétion de prolactine. Lorsque ses récepteurs dopaminergiques post-synaptiques sont bloqués, ce système est responsable d'une élévation de la prolactinémie et de l'apparition d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée.

La «redécouverte», en 1988, de la clozapine a été un événement majeur. Kane a démontré pour la première fois depuis l'introduction de la chlorpromazine que la clozapine est plus efficace que les autres neuroleptiques pour traiter la schizophrénie résistante [4]. Par ailleurs, elle améliore les symptômes négatifs et ses effets extrapyramidaux sont très rares et peu intenses.

En quoi se distingue la clozapine par rapport aux autres neuroleptiques? Tout d'abord, les neuroleptiques classiques ont une action sur 4 neurorécepteurs au maximum, à savoir les récepteurs dopaminergiques D_2 , α -adrénergiques, histaminergiques et muscariniques, tandis que la clozapine a une action sur au moins 9 neurorécepteurs; elle antagonise notamment les récepteurs dopaminergiques D_2 mais particulièrement les récepteurs D_1 et D_4 . Elle agit par ailleurs sur les récepteurs sérotoninergiques $5-HT_{1c}$ et $5-HT_3$ et surtout sur les récepteurs $5-HT_2$. Enfin, elle bloque les récepteurs histaminiques, anticholinergiques (muscariniques) et α_1 -adrénergiques [5].

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer son action thérapeutique particulière. Premièrement, elle interagit sur de très nombreux récepteurs. Deuxièmement, elle entraîne un blocage des récepteurs dopaminergiques et $5-HT_2$ [6]. Troisièmement, la clozapine aurait une action sélective sur le système mésolimbique par rapport au système nigrostrié (récepteurs D_4) [7]. Quatrièmement, elle présente

une affinité plus grande pour les récepteurs D_1 et D_4 que pour les récepteurs D_2 . Cinquièmement, on évoque son action particulière sur le système adrénergique par l'intermédiaire des récepteurs α_1 -adrénergiques [7]. C'est entre autres sur la base de ces hypothèses que de nombreuses nouvelles molécules sont actuellement à l'étude, dont trois, le sertindole, l'olanzapine, le séroquel, devraient être commercialisées durant les deux prochaines années.

L'hypothèse la plus féconde, issue du mécanisme d'action supposé de la clozapine, est celle des neuroleptiques qui antagonisent à la fois les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques $5-HT_2$. Cette hypothèse a été appuyée par des études qui ont montré que la ritansérine, un antagoniste sélectif des récepteurs $5-HT_2$ sans action sur les récepteurs dopaminergiques, entraîne une amélioration des symptômes négatifs et des effets extrapyramidaux lorsqu'elle est donnée en traitement d'appoint à des schizophrènes [9, 10]. Toutefois, la ritansérine s'est révélée inefficace sur les symptômes positifs.

Sertindole

Le sertindole présente une affinité importante pour les récepteurs $5-HT_{2a}$, D_2 et α_1 -adrénergiques. Il présente par ailleurs une affinité plus faible pour les récepteurs dopaminergiques D_1 et une très faible affinité pour les récepteurs α_2 -adrénergiques, histaminergiques H_1 et sigma. Par ailleurs, il présente une sélectivité cent fois supérieure pour les récepteurs D_2 mésolimbiques par rapport aux récepteurs D_2 situés dans le système nigrostrié [11]. Comme la rispéridone, le sertindole présente un rapport d'affinité $5-HT_{2a}$ contre D_2 élevé.

Une étude pilote en double aveugle avec le sertindole 4 à 20 mg/j contre placebo chez 34 patients souffrant de schizophrénie et 4 patients présentant une psychose schizo-affective a montré qu'après 7 semaines, 52,2% des patients sous sertindole présentaient une amélioration d'au moins 20% à la BPRS contre 18,2% sous placebo. Les effets indésirables ont été une prolongation de l'intervalle QT à l'ECG pour 3 patients, une hypotension orthostatique pour 3 patients ainsi qu'une élévation transitoire des GOT et GPT pour 3 patients [12].

Grebb a démontré dans une étude en double aveugle, sertindole 8, 12 ou 20 mg/j contre placebo, effectuée auprès de 205 patients souffrant de schizophrénie et durant 6 semaines, que le sertindole 20 mg présentait une efficacité supérieure au placebo tant à la CGI, à la BPRS qu'aux échelles

positive et négative de la PANSS. Sur le plan des effets extrapyramidaux, le groupe placebo en a présenté 15% tandis que le groupe sertindole 8 mg, 4%; le groupe sertindole 12 mg, 14% et le groupe sertindole 20 mg, 6%. Durant cette étude, il n'a pas été noté de modification de la prolactinémie. Des troubles de l'éjaculation ont été les effets secondaires les plus gênants [13].

Une troisième étude, multicentrique en double aveugle à 4 bras (sertindole 20 et 24 mg/j, halopéridol 16 mg/j et placebo), réunissant 461 patients souffrant de schizophrénie, a montré que les groupes sous sertindole 20 et 24 mg/j présentaient une efficacité égale au groupe sous halopéridol 16 mg/j pour la BPRS et l'échelle positive de la PANSS. Par contre, le groupe sous sertindole 24 mg/j présentait une efficacité significativement supérieure au placebo à l'échelle négative de la PANSS. Enfin, les effets extrapyramidaux étaient statistiquement supérieurs pour le groupe sous halopéridol 16 mg/j par rapport aux deux groupes sous sertindole (20 et 24 mg/j). Il est à noter que les effets extrapyramidaux des patients sous sertindole étaient semblables à ceux du groupe placebo [14].

Une étude multicentrique nord-américaine en double aveugle à 7 bras (sertindole 12, 20 et 24 mg/j, halopéridol 4, 8 et 16 mg/j et placebo) portant sur 497 patients souffrant de schizophrénie a montré après 8 semaines que tous les traitements actifs étaient statistiquement plus efficaces que le placebo à la PANSS totale. Les groupes sous sertindole 20 mg/j et halopéridol 8 mg/j montraient la meilleure réponse tandis que le groupe sous sertindole 20 mg était le seul à montrer une efficacité statistiquement significative pour les symptômes négatifs de la PANSS. En ce qui concerne les effets extrapyramidaux, ils étaient équivalents pour les groupes sous sertindole par rapport au groupe placebo, tandis que les groupes sous halopéridol présentaient, de manière statistiquement significative, plus d'effets extrapyramidaux que les patients sous sertindole [15].

Une étude à long terme, ouverte, multicentrique, regroupant 1070 patients souffrant de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs, sous sertindole 4 à 24 mg/j durant plus de 2 ans, a démontré une amélioration à la CGI dont la plus grande partie observée durant les 2 premiers mois. Tous les paramètres ont indiqué que le sertindole produit très peu d'effets extrapyramidaux, ceci étant confirmé par l'absence d'utilisation d'antiparkinsoniens. Par ailleurs, il n'y a pas eu d'élévation cliniquement significative de la prolactinémie et 191 patients recevaient une médication concomitante de valproate, carbamazépine, paroxétine, fluoxétine ou sertraline [16].

En conclusion, nous dirons que le sertindole 12 à 24 mg/j, ingéré en une prise, a montré son efficacité antipsychotique tant pour les symptômes négatifs que pour les symptômes positifs dans le traitement de la schizophrénie. Ses principaux effets secondaires sont la congestion nasale, les troubles de l'éjaculation, les vertiges, la sécheresse de bouche, l'hypotension orthostatique, la prise pondérale et l'allongement de l'espace QT. En outre, en ce qui concerne les effets extrapyramidaux, le sertindole s'est montré supérieur à l'halopéridol et égal au placebo.

Seroquel (quetiapine)

Le seroquel est une dibenzothiazépine qui antagonise les récepteurs 5 HT₂, α_1 -, et α_2 -adrénergiques, histaminergiques et plus faiblement les récepteurs D₂ et D₁; elle n'a pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Par ailleurs, le seroquel montre une activité plus importante sur les récepteurs dopaminergiques D₂ mésolimbiques que nigrostriés [17].

Une étude ouverte de 4 semaines, avec du seroquel jusqu'à 750 mg/j, chez 12 patients souffrant de schizophrénie ou de troubles schizophréniformes, a montré que la substance est bien tolérée et qu'elle n'entraîne pas d'effets extrapyramidaux tels que dystonie aiguë, parkinsonisme ou akathisie. La réponse thérapeutique a montré des variations inter-individuelles considérables, certains patients présentant une rémission complète de leurs symptômes positifs tandis que 50% du collectif ne présentaient pas d'amélioration clinique notable. Les effets secondaires les plus marquants ont été la sédation, la sécheresse de bouche et l'hypotension orthostatique [18].

Link, Smith et Ryan [19] rapportent les résultats d'une étude en double aveugle, d'une durée de 6 semaines, portant sur 201 patients souffrant de schizophrénie chronique ou sub-chronique avec exacerbation aiguë. 101 patients étaient dans le groupe chlorpromazine (dosage moyen 384 mg/j) et 100 dans le groupe seroquel (dosage moyen 407 mg/j). Les résultats montrent que le groupe sous seroquel bénéficie d'une efficacité antipsychotique comparable au groupe sous chlorpromazine tant pour les symptômes positifs que négatifs. En outre, on ne note pas de différence sur le plan des effets extrapyramidaux entre les groupes seroquel et le groupe chlorpromazine et il n'y pas d'augmentation significative de la prolactinémie chez les patients sous seroquel. Pour le groupe sous chlorpromazine et le groupe sous seroquel, les effets secondaires les plus communs ont été la

somnolence (16 et 14%), l'insomnie (16 et 10%), l'hypotension orthostatique (18 et 5%), l'agitation (12 et 7%), la sécheresse de bouche (6 et 8%) respectivement.

Link et Arvanitis [20] rapportent une étude de 6 semaines, multicentrique contre placebo, où le seroquel était prescrit à raison de 75 à 750 mg/j en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Le groupe sous seroquel (dose moyenne 307 mg/j) a montré une efficacité statistiquement significative par rapport au groupe placebo à la BPRS et à la CGI aux jours 21, 28 et 35. Par ailleurs, on note une amélioration significative du groupe seroquel par rapport au groupe placebo en ce qui concerne les symptômes négatifs évalués par la SANS. Le groupe seroquel et le groupe placebo n'ont pas montré de différence en ce qui concerne les effets extrapyramidaux. Les effets secondaires les plus importants, dans le groupe seroquel, ont été la somnolence (39%), l'agitation (28%), les céphalées (19%) et l'hypotension orthostatique (10%).

Une autre étude en double aveugle à 3 bras contre placebo (seroquel jusqu'à 250 mg/j, seroquel jusqu'à 750 mg/j et placebo) portant sur une durée de 8 semaines chez 298 patients atteints de schizophrénie n'a pas montré de différence entre le groupe seroquel 250 mg et le groupe sous placebo en termes d'efficacité, tandis que le groupe seroquel 750 mg montrait une efficacité statistiquement significative aux échelles BPRS, CGI et SANS. Cette étude suggère que la dose optimale pour le traitement de l'exacerbation aiguë de la schizophrénie doit être supérieure à 250 mg/j de seroquel [21].

Enfin, Arvanitis [22] et Hong [23] rapportent une étude en double aveugle comportant 7 bras, seroquel (75, 150, 300, 600, 750 mg/j), contre halopéridol (12 mg/j) et placebo, portant sur 361 patients présentant une exacerbation aiguë de schizophrénie. Après 42 jours, les groupes sous seroquel 150, 300, 600, 750 mg/j et le groupe sous halopéridol 12 mg/j sont améliorés de manière significativement plus efficace que le groupe placebo, à la CGI et à la BPRS. Par ailleurs, le seroquel montre une activité clinique maximale à 300 mg/j. Il n'y a aucune différence entre les groupes seroquel et le groupe placebo en ce qui concerne les effets extrapyramidaux évalués par l'échelle de Simpson.

En conclusion, le seroquel se montre efficace dans le cadre de l'exacerbation aiguë de la schizophrénie, n'entraîne pas ou peu d'effets extrapyramidaux, ni d'élévation de la prolactinémie. Les effets secondaires les plus importants semblent être la somnolence, l'agitation, la sécheresse de bouche et l'augmentation de poids.

Olanzapine

L'olanzapine est une thiénobenzodiazépine ressemblant pharmacologiquement à la clozapine et présentant une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques (5 HT_{2a}, 5 HT_{2c}), dopaminergiques (D₁, D₂, D₄), muscariniques (M₁), α_1 -adrénergiques et histaminergiques. Il est en outre à noter que l'olanzapine antagonise de manière plus importante les récepteurs 5-HT₂ a que les récepteurs D₂ [24].

Une étude en double aveugle multicentrique comparant 3 doses fixes d'olanzapine (2,5–7,5 mg/j; 7,5–12,5 mg/j; 12,5–17,5 mg/j) au placebo et à l'halopéridol (10 à 20 mg/j) durant 6 semaines, chez 335 patients hospitalisés souffrant de schizophrénie, a montré chez les groupes sous olanzapine (7,5–12,5 mg/j et 12,5–17,5 mg/j) ainsi que sous halopéridol, une amélioration significativement supérieure à la BPRS par rapport au groupe placebo. En outre, le groupe sous olanzapine (12,5 à 17,5 mg/j) montrait une amélioration statistiquement significative par rapport aux groupes halopéridol et placebo pour les symptômes négatifs évalués par la SANS. Enfin, les patients traités par l'olanzapine montrèrent moins d'effets extrapyramidaux et d'élévation de la prolactinémie que les patients traités avec de l'halopéridol [25].

Beuzen et al. [26] rapportent une étude en double aveugle, multicentrique, portant sur 152 patients souffrant de schizophrénie, distribués en 3 groupes (olanzapine 1 mg/j, olanzapine 10 mg/j et placebo). Ils démontrent que les patients dans le groupe olanzapine 10 mg/j présentent une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui concerne la BPRS, la CGI et la PANSS totale, échelles positive et négative. Il n'y avait pas de différence entre le groupe sous placebo et le groupe sous olanzapine 1 mg. Enfin, l'incidence des traitements aigus de symptômes extrapyramidaux est inférieure dans le groupe olanzapine 10 mg (8%) par rapport au groupe placebo (12%).

Satterlee (1996) [27] rapporte une étude en double aveugle comparant l'olanzapine 5 à 20 mg/j à l'halopéridol 5 à 20 mg/j chez 1996 patients ambulatoires (83,1% patients souffrant de schizophrénie, 1,9% de troubles schizophréniformes et 15% de troubles schizo-affectifs). Dans cette étude sur 6 semaines, 66,4% des patients sous olanzapine par rapport à 46,8% des patients sous halopéridol sont allés au terme. Les interruptions pour manque d'efficacité ou effets secondaires ont été plus importantes de manière significative dans le groupe halopéridol que dans le groupe olanzapine. Les patients sous olanzapine ont montré une amélio-

ration statistiquement significative par rapport à l'halopéridol, aux échelles BPRS, CGI, MADRS et, pour les symptômes négatifs, à la PANSS. Enfin, les deux traitements se sont révélés d'une efficacité similaire en ce qui concerne les symptômes positifs évalués par la BPRS et la PANSS. Sur le plan des effets extrapyramidaux, il y avait de manière statistiquement significative moins de traitements d'urgence pour dystonie, parkinsonisme ou akathisie dans le groupe olanzapine que dans le groupe halopéridol.

En conclusion, l'olanzapine semble aussi efficace que l'halopéridol sur les symptômes positifs de la schizophrénie. Par contre, elle est plus efficace que l'halopéridol sur les symptômes négatifs de cette affection. On note moins d'effets extrapyramidaux et d'augmentation de la prolactinémie que chez les patients sous halopéridol. Les effets secondaires les plus importants de l'olanzapine sont la constipation, la sécheresse de bouche, la somnolence et l'augmentation des transaminases hépatiques.

Conclusion

L'olanzapine, le sertindole et le seroquel sont trois molécules en investigations riches de promesses. Les premières investigations semblent confirmer leur efficacité, évaluée essentiellement sur la base de l'évolution des scores sur des échelles telles que la BPRS, la PANSS, la SANS et la CGI. Ces substances sont donc aussi efficaces sur les symptômes positifs de la schizophrénie que les substances de référence telles que l'halopéridol et la chlorpromazine. D'autres arguments portent à penser que l'olanzapine, le sertindole et le seroquel seraient efficaces contre les symptômes négatifs de cette affection. Toutefois, il manque encore d'études dans ce type d'indication contre des neuroleptiques de référence telles la clozapine et la rispéridone. En tout état de cause, leur apport principal semble résider dans leur faible capacité à induire des effets extrapyramidaux. Ceci, en plus de leur efficacité sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, pourraient être un facteur déterminant pour améliorer la compliance et par-là même le pronostic de cette affection et ainsi en faire les neuroleptiques de l'avenir.

Comme l'a démontré Hogarty [28], l'approche psychopharmacologique de la schizophrénie n'est qu'une des composantes à intégrer aux autres approches (psychothérapie de soutien, thérapie familiale, thérapie cognitive, sociothérapie, ...). Toutefois, la fin des années 90 se révèle tout à fait passionnante sur le plan psychopharmacologique. La

clozapine, la rispéridone, le sertindole, le seroquel et l'olanzapine en sont les premiers témoins et permettront sans doute d'améliorer nos connaissances en neurosciences ainsi que nos prises en soins des patients souffrant de schizophrénie.

Références

- 1 Denber HCB. Side effects of phenothiazines. In: Kline NS, editor. *Psychopharmacology frontiers*. Boston: Little Brown and Co; 1959. p. 61–2.
- 2 Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiat* 1974;31:67–72.
- 3 Gabel W, Pietzcker A. One-year-outcome of schizophrenic patients, the interaction of chronicity and neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry* 1985;18:235–9.
- 4 Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant Schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789–96.
- 5 Coward DM. General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiat* 1992;160 (suppl 17):5–11.
- 6 Meltzer HY. The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine. *Br J Psychiat* 1992;160 (suppl 17):22–9.
- 7 Bunney BS. Clozapine: a hypothesized mechanism for its unique clinical profile. *Br J Psychiat* 1992;160 (suppl 17):17–21.
- 8 Baldessarini RJ, Huston-Lyons D, Campbell A, Marsch E, Cohen BM. Do central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine? *Br J Psychiat* 1992;160 (suppl 17):12–6.
- 9 Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen A, et al. Ritanserin, a selective 5-HT 2a/2c antagonist, and negative symptoms in schizophrenia: a placebo controlled double blind trial. *Br J Psychiat* 1993;163:451–5.
- 10 Bersani G, Grispi A, Marini S, Pasini A, Valducci M, et al. Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects: clinical perspective with Ritanserin (R 55667), a new selective 5-HT2 receptor blocking agent. *Curr Therapeutic Res* 1986;40:492–9.
- 11 Sanchez C, Arnt J, Dragsted N, et al. Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound. *Drug Dev Res* 1991;22:239–50.
- 12 Mc Evoy J, Borison R, Small J, et al. The efficacy and tolerability of sertindole in schizophrenic patients: a pilot double blind, placebo controlled, dose ranging study [abstract]. *Schizophr Res* 1993;9:244.
- 13 Grebb JA, Sebree T, Schmitz P, Kashkin K and the M 92762 Sertindole research Group. A placebo-controlled trial of sertindole in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993;9 (suppl 2):119.
- 14 Zborowsky J, Schmitz P, Stasser J, et al. Efficacy and safety of sertindole in a trial of schizophrenic patients [abstract]. *Proceedings of the 148th Meeting of the American Psychiatric Association*; 1995 May 20–25; Miami.

-
- 15 Zimbhoff DL, Mack RJ, Zborowsky J, Morris D, Sebree T, Wallin B. The efficacy and safety of three doses of sertindole versus three doses of haloperidol in schizophrenic patients [abstract 543]. Proceedings of the 149th Meeting of the American Psychiatric Association; 1996 May 4–9; New York. p. 218.
-
- 16 Daniel DG, Schmitz MS, Stasser JA, Holgate KL, Sebree TB, Cravets MW. Two open-label, long term safety studies of sertindole [abstract 544]. Proceedings of the 149th Meeting of the American Psychiatric Association; 1996 May 4–9; New York. p. 218.
-
- 17 Goldstein JM. The profile of seroquel in preclinical tests for antipsychotic atypicality [poster 82]. In: Campaign on schizophrenia 1995. Critical issues in the treatment of schizophrenia. 1995 March 10–12; Florence. p. 200.
-
- 18 Wetzel H, Szegedi A, Hain C, Wiesner J, Schlegel S, Benkert O. Seroquel (ICI 204636), a putative atypical antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: Results of an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters. *Psychopharmacology* 1995;119:231–38.
-
- 19 Link CGG, Smith A, Ryan J. Seroquel and chlorpromazine in the treatment of hospitalised patients with acute exacerbation of subchronic or chronic schizophrenia. A multicentre, double blind controlled study [abstract 85]. In: Campaign on schizophrenia 1995. Critical issues in the treatment of schizophrenia. 1995 March 10–12; Florence. p. 203.
-
- 20 Link CGG, Arvanitis L. Seroquel treatment of hospitalised patients with acute exacerbation of subchronic or chronic schizophrenia. A multicentre placebo-controlled, double blind study [poster 83]. In: Campaign on schizophrenia 1995. Critical issues in the treatment of schizophrenia. 1995 March 10–12; Florence. p. 201.
-
- 21 Link CGG, Arvanitis L. Seroquel treatment of hospitalized patients with acute exacerbation of subchronic or chronic schizophrenia. A multicentre placebo-controlled, double blind comparison of low and high dosage regimens [abstract]. In: Campaign on schizophrenia 1995. Critical issues in the treatment of schizophrenia. 1995 March 10–12; Florence. p. 202.
-
- 22 Arvanitis L. Quetiapine, an atypical antipsychotic; Results from a multiple fixed dose, placebo-controlled study [abstract 422]. In: New research program of the American Psychiatric Association; 1996 May 4–9; New York; p. 183.
-
- 23 Hong WW. Quetiapine does not differ from placebo in the incidence of extrapyramidal syndrome or effect on plasma prolactin [abstract 589]. In: New research program of the American Psychiatric Association; 1996 May 4–9; New York; p. 230–231.
-
- 24 Morre NA, Calligaro DO, Wong DT, Bymaster F, Tye NC. The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs* 1993;2:281–93.
-
- 25 Tran PV, Mesters P, Beasley CM, Crawford AM, Hamilton SH, Tollefson GD. Acute and long-term results of the North American double-blind Olanzapine trial [abstract]. Psychiatry Global Medical Conference; 1996 May 3; Indianapolis.
-
- 26 Beuzen JN, Beasley CM, Satterlee WG, Sanger T, Paul S, Tollefson GD. Additional clinical experience with olanzapine, an atypical antipsychotic [abstract 79]. In: Campaign on schizophrenia 1995. Critical issues in the treatment of schizophrenia; 1995 March 10–12, Florence; p. 194–195.
-
- 27 Satterlee WG, Beasley CM, Tran PV, Tamura RN, Krueger JA, Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol: Results of a large multicenter international trial [abstract 603]. In: New research program of the American Psychiatric Association; 1996 May 4–9; New York; p. 234.
-
- 28 Hogarty GE, Goldberg SC, Schooler NR, Ulrich RF. Drug and sociotherapy in the after care of schizophrenic patients. Two years rates. *Arch Gen Psychiat* 1974;31:603–8.