

Pharmacologie de l'asénapine : quelles spécificités pour la prise en charge des troubles bipolaires ?

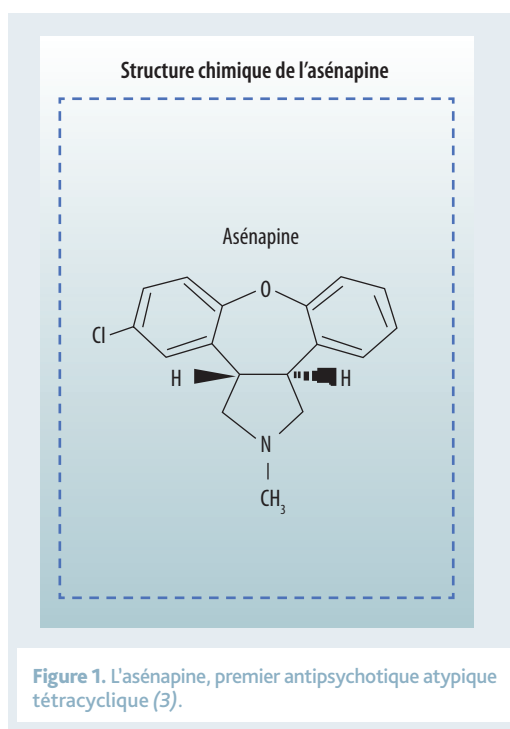
Pharmacodynamic profile of asenapine: which specific properties for bipolar disorder treatment?

A. Gaillard*, R. Gaillard*

La prévalence du trouble bipolaire sur la vie entière est d'environ 4% (1). Ce trouble de l'humeur est associé à un taux de suicide élevé, à un handicap psychosocial et fonctionnel important et à des comorbidités psychiatriques et somatiques fréquentes. Le faible taux de rémission (58%) et le fort taux de rechute à 2 ans (48%), favorisé par la persistance de symptômes résiduels (2), rendent compte du caractère insuffisant des traitements actuellement disponibles et incitent à développer de nouvelles pistes thérapeutiques.

Le traitement des troubles bipolaires en France

En France, les molécules utilisées dans le traitement de la maladie bipolaire sont les thymorégulateurs (lithium, valproate, carbamazépine, lamotrigine) et certains antipsychotiques atypiques. L'olanzapine, l'aripiprazole et la rispéridone sont autorisés dans le traitement de la manie aiguë, et les 2 premières molécules sont également approuvées en prévention de la rechute. La ziprasidone et le sertindole sont disponibles dans les pays européens autres que la France. Enfin, la quétiapine et l'olanzapine associée à la fluoxétine sont utilisées dans le traitement de la dépression bipolaire. L'asénapine est un nouvel agent psychopharmacologique dont la structure chimique est proche de celle de la clozapine et de l'olanzapine (figure 1). Elle présente une activité antagoniste de certains récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques



et entraîne des effets indésirables extrapyramidaux moindres que les neuroleptiques classiques. Elle a été développée comme antipsychotique atypique dans le traitement du trouble bipolaire et de la schizophrénie. Aux États-Unis, elle est approuvée et commercialisée dans ces 2 indications. En Europe, elle est développée dans le traitement du trouble bipolaire.

* Service hospitalo-universitaire de santé mentale et de thérapeutique, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris.

Mots-clés

Trouble bipolaire
Schizophrénie
Antipsychotique
atypique
Asénapine
Glutamate

Résumé

L'asénapine est un antipsychotique atypique développé en Europe pour le traitement du trouble bipolaire. Elle est indiquée aux États-Unis dans la schizophrénie et le trouble bipolaire.

Sa structure est proche de celles de la clozapine et de l'olanzapine, mais son profil pharmacologique particulier est intéressant en termes d'efficacité et de tolérance. Elle présente une forte affinité pour un grand nombre de récepteurs sérotoninergiques (notamment 2A, 2B, 2C, 6 et 7), dopaminergiques (D2 et D3) et adrénergiques, une affinité moindre pour les récepteurs H1 et négligeable pour les récepteurs muscariniques. De plus, à l'instar de la clozapine, elle permettrait une facilitation de la transmission glutamatergique au niveau du cortex préfrontal, qui pourrait cibler les troubles cognitifs associés aux troubles bipolaires.

Summary

Asenapine is an atypical antipsychotic agent being developed in Europe for the treatment of bipolar disorder. In the United States, it has been approved for the treatment of bipolar disorder and schizophrenia.

The chemical structure of asenapine is close to that of clozapine and olanzapine. However, its original pharmacological profile is interesting in terms of efficacy and tolerance. Asenapine has a high affinity for a large number of serotonergic (notably 2A, 2B, 2C, 6 and 7), dopaminergic (D2 and D3) and adrenergic receptors, a lower affinity for H1 receptors and a negligible affinity for muscarinic receptors. Moreover, like clozapine, it facilitates glutamatergic neurotransmission in the prefrontal cortex, which may target cognitive dysfunctioning associated with bipolar disorders.

Keywords

Bipolar disorder
Schizophrenia
Atypical antipsychotic
Asenapine
Glutamate

L'intérêt de l'asénapine dans le traitement du trouble bipolaire reposerait, d'une part, sur son profil de sélectivité réceptorielle monoaminergique et, d'autre part, sur ses effets sur la voie glutamatergique. La combinaison de ce profil de sélectivité monoaminergique et de la modulation glutamatergique ouvre de nouvelles perspectives en termes de rapport efficacité/tolérance et dans la prise en charge des troubles cognitifs liés au trouble bipolaire.

Interactions de l'asénapine avec les récepteurs monoaminergiques

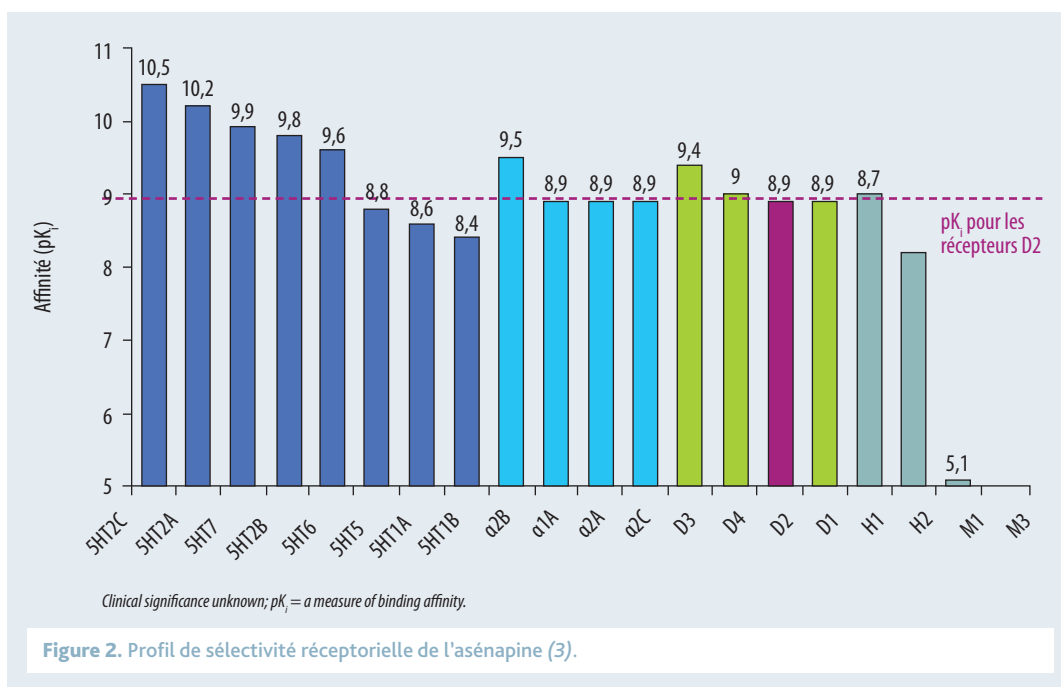
Profil réceptoriel de l'asénapine

L'asénapine présente une très forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C, 5HT6 et 5HT7, adrénergiques α 2B et dopaminergiques D3. Elle présente également une forte affinité pour d'autres récepteurs, parmi lesquels les récepteurs dopaminergiques D2 et D1, sérotonin-

ergiques 5HT1A, 5HT1B, 5HT5A, adrénergiques α 1A, α 1B, α 2A, α 2C, et histaminergiques H1 et H2. L'asénapine présente par ailleurs une affinité très faible pour les récepteurs muscariniques (figure 2) [3].

Comparaison avec les profils des autres antipsychotiques atypiques

Comme tous les antipsychotiques atypiques, l'affinité de l'asénapine pour les récepteurs dopaminergiques D2 et le ratio d'affinité 5HT2A/D2 sont élevés. Les effets des antipsychotiques atypiques sur les différents récepteurs sérotoninergiques rendraient compte de leurs particularités. Par exemple, le blocage des récepteurs 5HT2A permet une stimulation de la transmission dopaminergique, d'une part au niveau de la voie nigro-striée, limitant ainsi les effets indésirables extrapyramidaux induits par l'antagonisme des récepteurs D2, et, d'autre part, au niveau du cortex préfrontal, limitant alors les effets cognitifs (comme l'émoussement affectif) induits par une hypodopaminergie frontale primaire ou secondaire aux neuroleptiques classiques.



L'analyse fonctionnelle de l'asénapine sur les récepteurs humains montre surtout une activité antagoniste vis-à-vis des récepteurs 5HT1A, 1B, 2A, 2C, 6 et 7, D2 et D3, α 2A, 2B et 2C, et H1. Ce profil contraste avec celui de l'olanzapine, qui ne montre pas d'activité antagoniste significative pour les récepteurs 5HT1A, α 2A, α 2B et α 2C, et avec celui de la rispéridone, qui ne montre qu'une faible activité antagoniste pour les récepteurs 5HT2C et 5HT6 (3). Quant aux effets monoaminergiques liés à son profil de sélectivité réceptorielle, l'asénapine favorise, comme les autres antipsychotiques atypiques, la transmission dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique au niveau cortical dans le cortex préfrontal et la transmission dopaminergique et noradrénergique au niveau sous-cortical (4). Les effets sur la transmission corticale préfrontale sous-tendraient les bénéfices sur les symptômes négatifs et sur les symptômes dépressifs des patients bipolaires. Cliniquement, la clozapine a montré une efficacité supérieure à celle des autres antipsychotiques (5). L'asénapine présente un profil pharmacologique proche de celui de la clozapine : toutes 2 ont une affinité élevée pour un cluster spécifique de récepteurs sérotoninergiques (5HT1A, 1B, 2A, 2B, 2C et 5A, 5HT6 et 5HT7). En revanche, l'affinité de la clozapine pour les récepteurs H1, α 1, D4, α 2A et α 2C est supérieure à l'affinité pour les récepteurs D2, alors que l'asénapine présente une affinité comparable pour ces récepteurs (3).

Enfin, en termes de tolérance, l'affinité élevée de l'asénapine pour les récepteurs α 1 est, comme pour la clozapine, à l'origine d'effets indésirables tels que l'hypotension orthostatique, la sédation et les troubles sexuels (ces derniers seraient peu fréquents selon le résumé des caractéristiques produit de l'Agence européenne de la médecine). En revanche, elle n'induit pas d'agranulocytose et, contrairement à la clozapine et à l'olanzapine, elle présente une affinité moindre pour les récepteurs histaminergiques H1 incriminés dans la prise de poids, ainsi qu'une affinité très faible pour les récepteurs muscariniques M1, M2, M3 et M4, responsables des effets indésirables anticholinergiques et peut-être impliqués dans l'apparition du syndrome métabolique.

Interactions de l'asénapine avec le système glutamatergique

Le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central, est impliqué dans les phénomènes de plasticité synaptique et de consolidation mnésique. La régulation du système glutamatergique doit être fine, puisqu'un déficit en

glutamate ne lui permet pas suffisamment de jouer son rôle excitateur et que, à l'inverse, un excès est à l'origine de phénomènes d'excitotoxicité, en cause dans les processus neurodégénératifs. Les molécules modulant la transmission glutamatergique sont donc susceptibles d'avoir à la fois des effets bénéfiques cognitifs et des effets neuroprotecteurs.

Glutamate et schizophrénie

Les interactions entre les voies glutamatergiques et dopaminergiques dans les systèmes mésolimbique et mésocortical seraient perturbées dans la schizophrénie. Ces perturbations seraient caractérisées par une hypoactivité du système glutamatergique mésocortical. Chez l'homme, les antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA, comme la phencyclidine (PCP) et la kétamine, ont des effets psychotomimétiques corrigés par les antipsychotiques atypiques ou la lamotrigine mais pas par les neuroleptiques classiques (6). La physiopathologie des troubles schizophréniques pourrait également être sous-tendue par des processus neurodégénératifs dans lesquels le glutamate serait impliqué (7), ce qui incite à développer des molécules neuroprotectrices agissant sur le système glutamatergique.

Glutamate et trouble bipolaire

La physiopathologie du trouble bipolaire est moins bien connue, mais les arguments en faveur d'anomalies de la neuroplasticité et de la résilience cellulaire se multiplient. Plusieurs auteurs mettent ainsi en avant l'axe glutamatergique comme constituant une piste de recherche essentielle dans les troubles de l'humeur (8, 9).

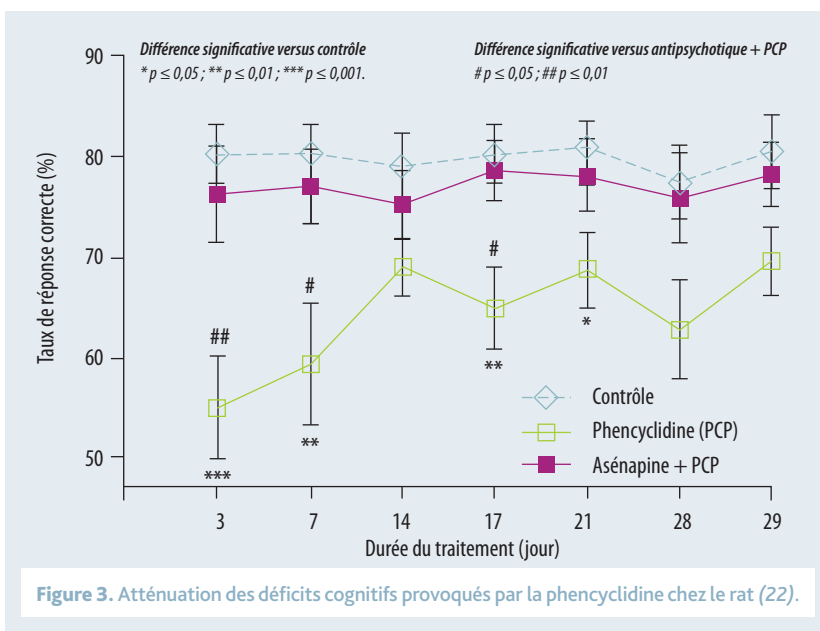
De fait, plusieurs molécules utilisées dans le traitement du trouble bipolaire se sont révélées agir sur la voie glutamatergique. Ainsi, le lithium, dont les effets neuroprotecteurs ont été largement décrits, entraînerait entre autres une inhibition de l'influx de calcium induit par la stimulation des récepteurs glutamatergiques NMDA (10). La lamotrigine, utilisée dans la dépression bipolaire, bloquerait les canaux sodium du neurone, ce qui inhiberait la libération de glutamate (11). Par ailleurs, le riluzole, molécule indiquée dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique, agissant sur la transmission glutamatergique au niveau présynaptique et la facilitant au niveau cortical, aurait également un effet bénéfique dans la dépression bipolaire (12). Enfin, la kétamine,

un puissant antagoniste des récepteurs NMDA utilisé en anesthésie, s'est récemment révélée avoir des effets antidépresseurs très rapides chez les patients résistants et suicidaires (13), notamment bipolaires (14). Cet effet antidépresseur, qui semble indépendant des effets psychotomimétiques de la kétamine, que nous avons évoqués plus haut, serait lié à une stimulation glutamatergique secondaire sur les récepteurs AMPA (15) et à des cascades intracellulaires impliquant le système mTOR (16) et les *eukaryotic elongation factor 2* (eEF2) kinases (17). La voie glutamatergique pourrait donc constituer une nouvelle piste pour la prise en charge thérapeutique du trouble bipolaire, et notamment des épisodes dépressifs, à l'instar du développement de la lamotrigine. Comme pour les thymorégulateurs classiques, tels que le lithium avec son action intracellulaire sur la glycogène synthase kinase 3 (18), on constate que la voie glutamatergique conduit à s'intéresser, au-delà de l'activation ou du blocage de récepteurs synaptiques, aux mécanismes intracellulaires de transduction du signal, mécanismes qui pourraient faire l'objet de nouvelles pistes thérapeutiques dans les années à venir. En outre, une attention croissante est portée aux troubles cognitifs présentés par les patients bipolaires en dehors des épisodes aigus. Longtemps sous-estimés, de nombreux déficits ont pourtant été identifiés. Ils touchent, entre autres, la mémoire de travail, l'attention soutenue, le raisonnement abstrait, les capacités visuo-motrices, la mémoire verbale et la flexibilité cognitive. Bien que moins sévères que dans la schizophrénie, ils s'aggravaient avec l'âge, seraient corrélés au nombre d'épisodes thymiques et

persisteraient durant les périodes d'euthymie (19). Des troubles cognitifs similaires peuvent être induits par les molécules antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA, comme la PCP ou la kétamine, parallèlement à leurs effets psychotomimétiques. L'administration de ces antagonistes NMDA pourrait donc constituer un modèle des troubles cognitifs observés dans le trouble bipolaire, modèle permettant d'évaluer le potentiel de nouveaux traitements pour la correction ou la prévention de ces troubles.

Glutamate et asénapine

Plusieurs arguments sont en faveur d'un effet facilitateur de l'asénapine sur le système glutamatergique dans le cortex préfrontal, à même de contrebalancer les déficits cognitifs induits par les antagonistes NMDA. In vitro, l'asénapine potentialise les réponses synaptiques au glutamate des cellules pyramidales du cortex préfrontal médial chez le rat via le récepteur NMDA (20) et s'oppose à l'inhibition de ces mêmes réponses par la PCP (21). Dans ce modèle, l'asénapine présente une activité qualitativement similaire à celle de la clozapine, mais observée à des doses inférieures. Il semblerait que la correction par l'asénapine des effets de la PCP soit, comme pour la clozapine, liée à une facilitation de la transmission dopaminergique D1 dans le cortex préfrontal. Un déficit dopaminergique D1 au niveau préfrontal est d'ailleurs classiquement associé aux symptômes négatifs et aux troubles cognitifs de la schizophrénie. Les résultats comportementaux observés chez le singe et le rat sont cohérents avec l'activité proglutamatergique décrite ci-dessus. En effet, chez ces derniers, l'asénapine peut s'opposer aux déficits cognitifs induits par la PCP. Par exemple, chez le rat (figure 3), l'asénapine corrige le déficit induit par la PCP dans les tâches de *reversal learning* (22) ou de reconnaissance d'objet nouveau (23). De plus, dans un modèle cette fois lésionnel, l'asénapine améliore le déficit de flexibilité cognitive causé par une lésion du cortex préfrontal médial (24). Bien que l'activité des différents antipsychotiques atypiques sur la voie glutamatergique n'ait pas été systématiquement étudiée, l'effet facilitateur de la clozapine sur la transmission glutamatergique dans le cortex préfrontal est bien documenté (25). Cet effet proglutamatergique est pertinent chez l'homme, tout particulièrement sur les troubles cognitifs associés à la schizophrénie et aux troubles bipolaires. On peut donc attendre de l'asénapine, du fait de ses propriétés proglutamatergiques, des effets bénéfiques sur les



troubles cognitifs liés au trouble bipolaire, effets dont le retentissement, notamment en termes de fonctionnement social, sera à quantifier.

Conclusion

D'un point de vue pharmacologique, l'originalité de l'asénapine repose donc, d'une part, sur son profil d'affinité élevée pour un grand nombre de récepteurs (à l'origine d'une stimulation des transmissions monoaminergiques aux niveaux cortical et sous-

cortical) et, d'autre part, sur ses interactions avec le système glutamatergique, impliqué dans les troubles cognitifs associés à la schizophrénie et au trouble bipolaire. Cet antipsychotique atypique développé en France dans la prise en charge des troubles bipolaires pourrait par conséquent avoir des effets bénéfiques à la fois en termes de rapport bénéfice/tolérance et de fonctionnement cognitif. ■

Conflit d'intérêts. Raphaël Gaillard déclare avoir un conflit d'intérêts avec AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb-Otsuka, Lilly, Lundbeck, Servier, Janssen et Sanofi.

Références bibliographiques

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):543-52.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163(2):217-24.
- Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EH. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2009;23(1):65-73.
- Frånberg O, Marcus MM, Ivanov V, Schilström B, Shahid M, Svensson TH. Asenapine elevates cortical dopamine, noradrenaline and serotonin release. Evidence for activation of cortical and subcortical dopamine systems by different mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;204(2):251-64.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
- Corlett PR, Honey GD, Krystal JH, Fletcher PC. Glutamatergic model psychoses: prediction error, learning, and inference. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(1):294-315.
- Lieberman JA, Perkins DO, Jarskog LF. Neuroprotection: a therapeutic strategy to prevent deterioration associated with schizophrenia. *CNS Spectr* 2007;12(3 Suppl 4):1-13; quiz 14.
- Machado-Vieira R, Salvadore G, Ibrahim LA, Diaz-Granados N, Zarate CA Jr. Targeting glutamatergic signaling for the development of novel therapeutics for mood disorders. *Curr Pharm Des* 2009;15(14):1595-611.
- Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr* 2005;10(10):808-19.
- Sourial-Bassillious N, Rydelius PA, Aperia A, Aizman O. Glutamate-mediated calcium signaling: a potential target for lithium action. *Neuroscience* 2009;161(4):1126-34.
- Prica C, Hascoet M, Bourin M. Antidepressant-like effect of lamotrigine is reversed by veratrine: a possible role of sodium channels in bipolar depression. *Behav Brain Res* 2008;191(1):49-54.
- Zarate CA Jr, Quiroz JA, Singh JB et al. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005;57(4):430-2.
- Aan het Rot M, Collins KA, Murrrough JW et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67(2):139-45.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(8):793-802.
- Maeng S, Zarate CA Jr, Du J et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry* 2008;63(4):349-52.
- Li N, Lee B, Liu RJ et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329(5994):959-64.
- Autry AE, Adachi M, Nosyreva E et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011;475(7354):91-5.
- Li X, Jope RS. Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacology* 2010;35(11):2143-54.
- Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005;7(3):216-35.
- Frånberg O, Wiker C, Marcus MM et al. Asenapine, a novel psychopharmacologic agent: preclinical evidence for clinical effects in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;196(3):417-29.
- Jardemark K, Marcus MM, Shahid M, Svensson TH. Effects of asenapine on prefrontal N-methyl-D-aspartate receptor-mediated transmission: involvement of dopamine D1 receptors. *Synapse* 2010;64(11):870-4.
- McLean SL, Neill JC, Idris NF, Marston HM, Wong EHF, Shahid M. Effects of asenapine, olanzapine, and risperidone on psychotomimetic-induced reversal-learning deficits in the rat. *Behav Brain Res* 2010;214(2):240-7.
- Snigdha S, Idris N, Grayson B, Shahid M, Neill JC. Asenapine improves phencyclidine-induced object recognition deficits in the rat: evidence for engagement of a dopamine D1 receptor mechanism. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214(4):843-53.
- Tait DS, Marston HM, Shahid M, Brown VJ. Asenapine restores cognitive flexibility in rats with medial prefrontal cortex lesions. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;202(1-3):295-306.
- Heresco-Levy U. Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(7):1113-23.

PETITE ANNONCE

Tarifs insertions

MODULES	COLLECTIVITÉS	PARTICULIERS
1/16 de page L 50 mm x H 55 mm	289,65 €	144,83 €
1/8 de page L 50 mm x H 110 mm	579,30 €	289,65 €
1/4 de page L 90 mm x H 110 mm	1 082,39 €	541,20 €
1/2 de page L 182 mm x H 110 mm	2 058,06 €	1 029,03 €
* Abonnés particuliers : profitez d'une deuxième insertion gratuite. * Collectivités : dégressif à partir de deux insertions, nous consulter. * Quadri offerte.		

06 - ALPES-MARITIMES

Urgent Psychiatre
à Cannes

vend

cabinet 3 pièces
75 m² mixte

Prix : 195 000 euros

Tél. : 06 77 40 30 20