

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'asénapine (Sycrest®)

W. PITCHOT (1)

RÉSUMÉ : L'asénapine est un nouvel antipsychotique atypique. Comme les autres antipsychotiques de seconde génération, l'asénapine agit comme antagoniste au niveau des récepteurs dopaminergiques D-2 et sérotoninergiques de type 5-HT_{2A}. L'efficacité de l'asénapine en monothérapie dans le traitement de l'épisode maniaque chez l'adulte a été bien démontrée dans 2 études identiques randomisées, contrôlées vs placebo, avec un dosage flexible sur une durée de 3 semaines avec l'olanzapine comme comparateur actif. L'asénapine est, en outre, associée à un bon profil de tolérance. En particulier, l'asénapine induit une prise de poids modérée et n'entraîne pas d'augmentation significative des taux de lipides ou de la glycémie à jeun.

MOTS-CLÉS : Trouble bipolaire - Manie - Asénapine - Olanzapine

Le trouble bipolaire est une affection psychiatrique sévère, chronique et extrêmement récidivante (1). Ce dérèglement de l'humeur se présente sous différentes formes parfois atypiques et très difficiles à identifier. Les patients souffrant de trouble bipolaire sont généralement diagnostiqués très tardivement et longtemps traités de manière inadéquate. Ces fluctuations de l'humeur ont un impact majeur sur la qualité de vie du sujet et de son entourage, mais sont aussi associées à un risque de mortalité élevé par suicide, accident ou à la suite du développement d'une affection somatique grave (par exemple troubles cardio-vasculaires).

Dans la population générale, la prévalence au cours de la vie du trouble bipolaire I se situe aux environs de 1 % (0,5-1,6 %) avec très peu de différences en fonction de la culture ou du groupe ethnique (1). Le trouble bipolaire II a été l'objet de moins d'études, mais sa prévalence tout au long de la vie est estimée entre 1,5 et 2,5 %. Si l'on envisage la prévalence du trouble bipolaire sous l'angle du spectre bipolaire incluant la manie, l'hypomanie, la dépression majeure, mais aussi la dépression mineure, les états mixtes, la cyclothymie et le tempérament hyperthymique, on retrouve des taux correspondants de prévalence entre 3,0 et 6,5 %.

Le trouble bipolaire implique l'existence d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou hypomaniaques (l'hypomanie est équivalente

MEDICATION OF THE MONTH. ASENAPINE (SYCREST®)

SUMMARY : Asenapine is a new atypical antipsychotic. Like other atypicals, asenapine acts as an antagonist at both dopamine D2 and serotonin 5-HT_{2A} receptors. The efficacy of asenapine monotherapy in the treatment of bipolar disorder manic episodes in adults has been demonstrated in two similarly designed randomized placebo-controlled flexible-dose trials of 3 weeks' duration, using olanzapine as active reference. Asenapine is associated with a good tolerability profile. In particular, asenapine induces a moderate weight gain, and does not increase serum levels of lipids or fasting glucose.

KEYWORDS : Bipolar disorder - Mania - Asenapine - Olanzapine

à la manie, mais moins intense) en alternance avec des épisodes dépressifs (DSM-IV). L'état maniaque correspond à une période bien délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine. Pendant cette phase, on retrouve d'autres symptômes comme des idées de grandeur, une fuite des idées, une plus grande communicabilité, une augmentation de l'activité, une distractibilité importante, une réduction du besoin de dormir. Cette phase entraîne une perturbation importante dans le fonctionnement social, familial et professionnel de l'individu, nécessitant souvent une hospitalisation pour protéger le patient et/ou son entourage. Le trouble bipolaire peut parfois se présenter sous une forme à cycles rapides (au moins quatre épisodes maniaques ou dépressifs par an). Il peut aussi exister sous forme d'épisodes mixtes au cours desquels sont réunis les critères à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur (à l'exception du critère de la durée), presque tous les jours pendant au moins une semaine.

Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par une alternance d'épisodes dépressifs majeurs et de phases maniaques. Le trouble bipolaire de type II présente une évolution caractérisée par l'apparition d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs accompagnés par au moins un épisode hypomaniaque. Le DSM-IV distingue également le trouble cyclothymique caractérisé par plusieurs périodes d'hypomanie et de nombreux épisodes dépressifs ne répondant pas aux critères de dépression majeure pendant une période d'au moins 2 ans. La dépression est, sans doute, la phase la plus invalidante de la maladie et la plus associée au risque de morbidité et de mortalité. La

(1) Chef de service associé, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Liège.

dépression est aussi le syndrome le plus apparent dans la maladie, la manie ou l'hypomanie étant rarement rapportées spontanément par le patient en tant que période anormale dans sa vie. En outre, le trouble bipolaire est rarement une affection isolée, la comorbidité étant plutôt la règle. Le tableau symptomatique typique de la maladie bipolaire peut être facilement obscurci par les éléments constitutifs de la personnalité ou par des pathologies psychiatriques associées, comme l'abus de substances ou un trouble anxieux.

L'établissement d'un diagnostic précis et précoce ainsi que la mise en place d'un plan thérapeutique visant à stabiliser le patient représentent un véritable défi pour le psychiatre clinicien. Des progrès significatifs ont été réalisés, notamment dans la prise en charge psychopharmacologique du trouble bipolaire. En particulier, les antipsychotiques atypiques se sont positionnés en tant que traitement de choix, principalement dans le traitement de la manie, mais aussi dans l'abord thérapeutique de la phase dépressive et de la prévention des récurrences.

L'asénafine (Sycrest®) est un nouvel antipsychotique atypique commercialisé par la firme Lundbeck, indiqué en Belgique dans le traitement de la phase maniaque.

MÉCANISME D'ACTION

L'asénafine fait partie de la classe des dibenzoxépinopyrrolidines. Comme les autres antipsychotiques de seconde génération, l'asénafine agit comme antagoniste au niveau des récepteurs dopaminergiques D-2 et sérotoninergiques 5-HT_{2A}. L'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques est supérieure à celle pour les récepteurs dopaminergiques. L'asénafine a, notamment, une grande affinité et une activité antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques suivants : 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, et 5-HT₇ (2, 3). Elle a également une affinité importante avec des effets antagonistes sur les récepteurs α_1 , α_2A , α_2B , α_2C , dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄ et histaminergique H₁, mais faible pour les récepteurs muscariniques. Contrairement aux autres antipsychotiques atypiques, l'asénafine agit sur les récepteurs du système glutamatergique, notamment en diminuant l'activité du récepteur inotropique glutamate N-méthyl-D-aspartate et en augmentant l'activité du récepteur α -amino-3-hydroxyl-5-méthyl-4-isoxazole-propionate. Or, le système

glutamatergique joue vraisemblablement un rôle important en tant que cible pharmacologique du trouble bipolaire.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

L'asénafine est rapidement absorbée par voie sublinguale. Elle ne peut être avalée car la biodisponibilité orale est négligeable. Par voie sublinguale, la biodisponibilité est d'environ 35%. Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques (95%).

L'élimination de l'asénafine se fait par glucuronidation et par l'intermédiaire des isoenzymes du cytochrome P450, principalement le CYP1A2 et, dans une moindre mesure, CYP3A4 et CYP2D6. La demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures.

Comme pour les autres antipsychotiques atypiques, l'asénafine n'est pas recommandée chez la personne âgée souffrant de symptômes psychotiques associés à la démence.

L'insuffisance hépatique légère à modérée n'est pas associée à une intolérance particulière à l'asénafine. Par contre, une insuffisance hépatique sévère peut entraîner une forte augmentation des concentrations plasmatiques d'asénafine. Elle est également assez bien tolérée, en cas d'insuffisance rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

Peu de données sont disponibles sur les risques d'interactions médicamenteuses. On sera particulièrement prudent lors de l'administration de médicaments inhibant le cytochrome 1A2 comme la fluvoxamine (Floxyfral®) (2). La paroxétine (Seroxat®), qui est à la fois un substrat et un inhibiteur du cytochrome 2D6, est capable de doubler les taux sanguins d'asénafine en cas d'administration concomitante.

Le tabac ne semble pas avoir d'effet sur le métabolisme de l'asénafine. Par contre, la prise de nourriture ou d'eau dans les 10 minutes qui suivent la prise sublinguale entraîne une diminution de la bio-disponibilité de l'asénafine.

EFFICACITÉ DE L'ASÉNAFINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MANIE

TRAITEMENT AIGU EN MONOTHÉRAPIE

L'efficacité de l'asénafine en monothérapie dans le traitement de l'épisode maniaque chez l'adulte a été bien démontrée dans 2 études

identiques randomisées, contrôlées *vs* placebo, avec un dosage flexible sur une durée de 3 semaines avec l'olanzapine comme comparateur actif.

Une première étude multicentrique a inclus un total de 488 patients (placebo $n = 104$; asénapine $n = 194$; olanzapine $n = 190$) souffrant d'un épisode maniaque (69,3%) ou d'un état mixte (30,7%) (Young Mania Rating Scale (YMRS) ≥ 20) (4). Les patients avec une évolution à cycles rapides ou avec un abus de substances étaient exclus de l'étude. Le traitement par asénapine était initié le premier jour à une dose de 10 mg deux fois par jour et l'olanzapine à 15 mg une fois par jour. La dose pouvait être adaptée à partir du jour 2 (5-10 mg pour l'asénapine, 5-20 mg pour l'olanzapine). Pratiquement tous les patients sous asénapine ont été maintenus à une dose de 10 mg (dose moyenne=18,2 mg) et près de la moitié des sujets sous olanzapine ont nécessité au moins une augmentation de dose (dose moyenne 15,8 mg). Un pourcentage significativement plus faible de patients sous olanzapine ont arrêté l'étude avant la fin (20,4 *vs* 37,1% dans le groupe asénapine et 38,5% dans le groupe placebo). Les arrêts prématurés étaient expliqués principalement par un retrait du consentement. L'asénapine et l'olanzapine se sont révélées plus efficaces que le placebo comme l'atteste l'évolution moyenne du score sur l'échelle YMRS à la fin de l'étude (jour 21) (-10,8 asénapine, -12,6 olanzapine, et -5,5 placebo). La supériorité sur le placebo était observée dès le deuxième jour. Les taux de réponse (42,3% et 50,0% *vs* 25,2%) et de rémission (40,2% et 39,4% *vs* 22,3%) étaient également supérieurs dans les groupes asénapine et olanzapine par comparaison avec le placebo.

La seconde étude a également inclus 488 patients ($n = 98$ placebo, $n = 185$ asénapine, $n = 205$ olanzapine) avec un diagnostic d'état maniaque (68,9%) ou d'épisodes mixtes (31,1%) (5). La proportion des patients terminant l'étude était supérieure pour le groupe olanzapine (78,5 *vs* 67,0% asénapine et 58,2% placebo); le retrait du consentement était la raison principale expliquant le retrait de l'étude avant la fin de celle-ci. A nouveau, une très nette majorité des patients est restée à la dose initiale d'asénapine, contrairement au groupe traité par olanzapine avec une augmentation de dose jusqu'à 20 mg. Les deux médicaments étaient supérieures au placebo dans la réduction du score à l'échelle YMRS au jour 21 (-11,5 asénapine, -14,6 olanzapine et -7,8 placebo). Par contre, on n'observait pas de différence

significative entre les 3 groupes au niveau des taux de réponse (42,6% asénapine, 54,7% olanzapine, 34% placebo) ou de rémission (35,5% asénapine, 46,3% olanzapine, 30,9% placebo).

Une analyse *post hoc* a montré que l'asénapine diminuait les symptômes de dépression chez les patients bipolaires I traités pour un épisode maniaque ou un épisode mixte et ayant, au moment de l'inclusion, des symptômes dépressifs cliniquement significatifs (6).

ETUDES À LONG TERME

Une première étude d'extension portant sur une période de 9 semaines incluait les patients ayant terminé une des deux études d'enregistrement de l'asénapine dans la manie aiguë (7). En double-aveugle, les patients recevant déjà un des 2 antipsychotiques (asénapine $n = 181$, olanzapine $n = 229$) ont continué dans les mêmes conditions alors que ceux sous placebo ont été mis sous asénapine (placebo/asénapine $n=94$) 10 mg deux fois par jour le premier jour et à doses adaptées à partir du deuxième jour. Un total de 504 patients désireux de participer ont été inclus dans l'étude. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude était comparable entre les deux groupes (62% asénapine, 64% olanzapine). Sur base de l'échelle YMRS, aucune différence statistiquement significative n'est apparue entre les groupes (évolution moyenne du score YMRS après 84 jours : asénapine -24,4 *vs* olanzapine -23,9). L'asénapine et l'olanzapine étaient également comparables en termes de taux de réponse (90% *vs* 92%) ou de rémission (88% *vs* 91%).

Dans une seconde étude d'extension sur une période de 40 semaines, 218 patients ($n = 79$ asénapine, $n = 107$ olanzapine, $n = 32$ passés du placebo à l'asénapine après les 3 semaines de la phase aiguë du traitement) ont été inclus (8). Globalement, 61% des patients ont terminé l'étude. Les doses moyennes d'asénapine et d'olanzapine étaient, respectivement, de 16,3 mg dans le groupe asénapine (15,7 mg dans le groupe placebo/asénapine) et 15,4 mg dans le groupe olanzapine. Les deux antipsychotiques ont montré une efficacité comparable sur base du score à l'échelle YMRS (-28,6 pour asénapine *vs* -28,2 pour olanzapine), des taux de réponse et de rémission.

ASSOCIATION AVEC UN STABILISATEUR DE L'HUMEUR

L'efficacité de l'adjonction d'asénapine à un traitement (instauré depuis au moins 2 semaines) à base de lithium ou de valproate a

été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *vs* placebo (9). Cette étude portait sur une période de 12 semaines suivie par une phase d'extension de 40 semaines avec le maintien du double-aveugle et du contrôle *vs* placebo. L'échantillon incluait 326 patients répondant aux critères diagnostiques d'un épisode maniaque (61,1%) ou mixte (38,9%) répartis au hasard dans un groupe lithium (n = 64) / valproate (n = 90) plus asénafine ou lithium (n = 77) / valproate (n = 85) plus placebo. Les patients avec un risque imminent de nuire à soi-même ou aux autres, évoluant à cycles rapides ou abusant de substances, étaient exclus de l'étude.

La dose moyenne d'asénafine durant la première phase de l'étude était de 11,8 mg et de 13,3 mg au cours de la seconde phase. La dose de stabilisateur était adaptée pour atteindre un taux sanguin entre 0,6 et 1,2 mmol/l pour le lithium et entre 50 et 125 µg/ml pour le valproate. Dans cette étude, le taux d'arrêt prématuré était très élevé. En effet, seuls 116 patients ont terminé la première phase de 12 semaines et 34 la période complète de 52 semaines. Tenant compte de ce taux élevé d'attrition, la diminution du score sur l'échelle YMRS était plus importante avec l'asénafine *vs* placebo à la fin de la période initiale de 3 semaines (-10,3 *vs* -7,9) ainsi qu'après 12 semaines (-12,7 *vs* -9,3). Le groupe asénafine montrait un taux de réponse significativement plus élevé après 12 semaines (47,7 *vs* 34,4%) et un taux de rémission significativement supérieur après 3 semaines (33,5 *vs* 21,5%) ainsi qu'après 12 semaines (43,2 *vs* 30,1%). Par contre, aucune différence n'était apparente entre les groupes après 52 semaines.

TOLÉRANCE

Dans les deux études à 3 semaines, les taux d'événements indésirables liés au traitement étaient, respectivement, de 60,8 et 55,1% pour l'asénafine, 52,9 et 46,8% pour l'olanzapine et 36,2 et 27,6% pour le placebo (4, 5). La majorité des effets secondaires étaient légers à modérés en intensité. Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez plus de 5% des sujets traités avec l'asénafine étaient la sédation, les vertiges, la somnolence, la fatigue, une hypoesthésie orale, une prise de poids et des vomissements. Les effets extrapyramidaux étaient rapportés à des taux comparables entre les groupes asénafine et olanzapine (7,2-10,3% *vs* 7,9-6,8%). Parmi les effets extrapyrami-

daux, on retrouvait surtout de l'akathisie et de la bradykinésie. Au niveau de la prise de poids, dans la seconde étude, 7,2% des patients traités par asénafine avaient un gain de poids significatif ($\geq 7\%$ du poids initial) *vs* 19,0% pour ceux sous olanzapine.

Dans l'étude à moyen terme (suivi total de 12 semaines), les manifestations indésirables les plus fréquentes (incidence supérieure à 10%) rapportés avec l'asénafine étaient la sédation (14,4%), les vertiges (13,3%), la somnolence (11,6%), l'insomnie (12,7%) et les maux de tête (11,6%) (7). Les effets secondaires observés avec l'olanzapine étaient la sédation (17,5%), la somnolence (14,4%), la prise de poids (14,4%), la sécheresse de bouche (10,9%), l'insomnie (10%) et les maux de tête (14,8%). Les effets extrapyramidaux (principalement de l'akathisie) étaient visibles chez 14,9% des patients sous asénafine et 13,1% chez les sujets traités par olanzapine.

Comme observé dans les études à court et moyen termes, dans la plus longue phase d'extension (52 semaines au total), par comparaison à l'olanzapine, l'asénafine était associée à une prise de poids moins importante (3,5 *vs* 6 kg) et à une moindre augmentation du tour de taille (2,6 *vs* 5 cm) (8). Dans cette étude à long terme, on n'a pas observé de modification significative des taux de prolactine dans les 3 groupes. Par ailleurs, les modifications observées n'ont pas eu de conséquences sur le taux des effets secondaires rapportés.

Dans une étude sur 3 semaines, les taux de triglycérides et de cholestérol étaient légèrement diminués après 3 semaines de traitement avec l'asénafine, alors qu'une augmentation légère était observée dans le groupe olanzapine. Le groupe asénafine montrait un changement de la glycémie à jeun de -2,3 mg/dl, pour une modification de +2,3 mg/dl pour les patients traités par olanzapine. Après la période d'extension de 52 semaines, les sujets initialement sous placebo, puis mis sous asénafine, avaient un changement moyen de la glycémie à jeun de 0,14 mg/dl.

Aucune modification particulière n'a été observée sur le plan cardio-vasculaire. En particulier, aucune des études n'a révélé d'augmentation de l'intervalle QT.

CONCLUSION

Les études ont clairement démontré l'efficacité de l'asénafine dans le traitement des épisodes maniaques dans le trouble bipolaire de

type I. L'asénapine est, en outre, associée à un bon profil de tolérance. En particulier, l'asénapine n'induit qu'une prise de poids modérée et n'entraîne pas d'augmentation significative des taux de lipides ou de la glycémie à jeun. Elle est parfois à l'origine d'une sédation qui représente un effet incontestablement favorable dans la prise en charge aiguë de l'épisode maniaque. Cette sédation est, en général, légère à modérée en intensité et tend à s'atténuer avec le temps (10). En dehors d'une akathisie légère, les effets secondaires extrapyramidaux sont très limités.

La prise sublinguale ne pose manifestement aucun problème particulier. Au contraire, la dissolution rapide de la formulation sublinguale tend à améliorer l'observance thérapeutique et réduit le risque d'overdose en cas d'ingestion d'une grande quantité. En effet, l'ingestion d'asénapine est associée à une biodisponibilité inférieure à 2%.

L'asénapine représente un outil thérapeutique intéressant dans la prise en charge d'une maladie bien complexe et dont le traitement reste individualisé.

BIBLIOGRAPHIE

- Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M, Souery D.— Le trouble bipolaire : une affection bien complexe. *Rev Méd Liège*, 2012, **67**, 366-373.
- Stoner SC, Pace HA.— Asenapine : a clinical review of a second-generation antipsychotic. *Clin Therapeutics*, 2012, **34**, 1023-1040
- Fagiolini A, Forgione RN, Morana B, et al.— Asenapine for the treatment of manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder : from clinical research to clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, **14**, 489-504.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al.— A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*, 2009, **11**, 673-686.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al.— Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*, 2010, **122**, 27-38.
- Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, et al.— Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes : a post hoc analysis of two 3-week clinical trials. *BMC Psychiatry*, 2011, **11**, 101.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al.— Asenapine vs olanzapine in acute mania : a double-blind extension study. *Bipolar Disord*, 2009, **11**, 815-826.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al.— Asenapine for long term treatment of bipolar disorder : a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord*, 2010, **126**, 358-365.
- Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al.— Apollo study group. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder : results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, **32**, 46-55.
- Pilar Cazorla P, Zhao J, Szegedi Merck A.— Rahway, NJ, USA, présenté à l'American Psychiatry Association, 2011.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr W. Pitchot, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Liège, Belgique.
Email : wpitchot@chu.ulg.ac.be