

TROUVER L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du trouble bipolaire de type I et de la schizophrénie



CA-NEUR-220123

Divulgations

- Les conférenciers qui décident de s'exprimer sur des utilisations non approuvées d'un produit doivent en informer l'auditoire.
- AbbVie ne cautionne pas les discussions sur les produits qui ne cadrent pas avec les renseignements thérapeutiques approuvés figurant dans la monographie de produit officielle.
- Ce programme a été rendu possible grâce à un soutien financier d'AbbVie.



Comité de direction scientifique

D^r Howard Margolese, M.D., C.M., M.Sc., FRCPC

Professeur agrégé, Département de psychiatrie
Université McGill
Directeur du programme d'évaluation et de prévention
de la psychose (PEPP), du programme en
schizophrénie et de l'Unité de psychopharmacologie et
de thérapeutique cliniques
Centre universitaire de santé McGill
Montréal (Québec)

D^{re} Diane McIntosh, B.Sc. pharm., M.D., FRCPC

Professeure de clinique adjointe
Université de la Colombie-Britannique
Cheffe des neurosciences, TELUS
Vancouver (Colombie-Britannique)

D^r Roger McIntyre, M.D., FRCPC

Professeur de psychiatrie et de pharmacologie
Université de Toronto
Chef, Unité de psychopharmacologie des troubles de
l'humeur
Réseau universitaire de santé
Toronto (Ontario)

D^r Ric Procyshyn, M.Sc., D. pharm., Ph.D.

Professeur de clinique, Département de psychiatrie,
Faculté de médecine
Université de la Colombie-Britannique
Chercheur principal, BC Mental Health and
Addictions Research Institute
Vancouver (Colombie-Britannique)



Divulgations

NOM DU CONFÉRENCIER ET TITRES	André Do, M.D., C.M., FRCPC
--------------------------------------	------------------------------------

Relations avec des commanditaires

HONORAIRES DE CONSULTATION/ MEMBRE D'UN COMITÉ CONSULTATIF	
BUREAU DE CONFÉRENCIERS/ HONORAIRES	AbbVie
SUBVENTIONS/ SOUTIEN À LA RECHERCHE	Instituts de recherche en santé du Canada (en tant que co-investigateur)
AUTRE	Bourse de fellowship de Janssen Canada



Objectifs

- Réviser les défis cliniques associés au diagnostic et au traitement du trouble bipolaire.
- Décrire les caractéristiques pharmacologiques de la cariprazine.
- Décrire l'efficacité et la tolérabilité de la cariprazine dans le trouble bipolaire de type 1 et la schizophrénie.
- Définir la place de la cariprazine dans la pratique clinique et le traitement des patients atteints de trouble bipolaire de type 1 et de schizophrénie.



Trouver l'équilibre dans le traitement du trouble bipolaire de type 1



Manie vs. Hypomanie

Caractéristiques	Manie	Hypomanie
Durée de l'épisode	≥1 semaine (sauf si une hospitalisation est nécessaire)	≥4 jours
Altération marquée du fonctionnement professionnel/social	Oui	Non, mais changements du fonctionnement comparé à la période non-symptomatique + observables pour les autres
Symptômes psychotiques	Peuvent être présents	Non
Hospitalisation	Peut être nécessaire	Non



Bipolaire type 1 vs. Bipolaire type 2

Antécédent de	Bipolaire type 1	Bipolaire type 2
Épisodes dépressifs caractérisés	Peut avoir	Doit avoir
Épisodes maniaques	Doit avoir	Non
Épisodes hypomaniaques	Peut avoir	Doit avoir



Contexte

- Le trouble bipolaire est une **maladie psychiatrique chronique et récurrente**:
 - Prévalence à vie -> 2.1%
 - Âge moyen de l'apparition de la maladie -> 25 ans
 - Associé à une altération marquée du fonctionnement psychosocial et à une réduction de la qualité de vie
 - Les patients passent 50% de leur temps dans un épisode affectif
 - 6-7% des patients vont mourir par suicide
- **Atteintes cognitives**:
 - Mémoire verbale
 - Vitesse de traitement de l'information
 - Fonctions exécutives



Dépression bipolaire

- Pour le trouble bipolaire de **type 1**, le **ratio d'épisodes dépressifs:(hypo)maniaque** est de **3:1**, et les épisodes dépressifs représentent 70% des épisodes affectifs^{1,2}.
- Pour le trouble bipolaire de **type 2**, le **ratio d'épisodes dépressifs:hypomaniaque** est de **39:1**, et les épisodes dépressifs représentent 81% des épisodes affectifs^{2,3}.
- Les patients avec un trouble bipolaire ont souvent peu d'autocritique par rapport à leurs symptômes de manie/hypomanie, et ne vont pas les décrire en ces termes^{4,5}.
 - Par contre, les patients ont souvent de l'autocritique par rapport à leurs symptômes dépressifs et vont chercher de l'aide⁶.
- La dépression bipolaire est difficile à traiter.



Cas clinique

- ID: Jeune homme de 21 ans, habite avec un coloc, étudiant en génie.
- MDC: Symptômes dépressifs persistants depuis 2 mois.
- Antécédents psychiatriques:
 - Jamais évalué en psychiatrie.
 - Aucune hospitalisation en psychiatrie.
 - Aucune tentative de suicide.
- Antécédents médicaux:
 - En bonne santé physique.
- Médicaments:
 - Sertraline 150 mg/jour depuis 1 mois sans aucune réponse clinique.
- Habitudes de vie:
 - Consommation d'alcool occasionnelle (1-2 fois/mois). Aucune consommation de drogues.

**Informations additionnelles
à obtenir pour clarifier le
diagnostique?**



Défi clinique #1 – Mauvais diagnostic

- **Jusqu'à 69% des patients avec un trouble bipolaire sont mal diagnostiqués initialement, le plus souvent avec un trouble dépressif caractérisé¹.**
 - Moyenne de 3.5 diagnostics et 4 cliniciens avant de recevoir le bon diagnostic
 - 35% des patients peuvent attendre pour ≥ 10 ans avant d'avoir le bon diagnostic
- **Les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé sont les mêmes pour un trouble dépressif caractérisé et une dépression bipolaire².**
- **Les comorbidités sont nombreuses** et peuvent confondre le tableau clinique^{3,4}.
 - 50-70% des patients ont ≥ 1 condition comorbide (trouble anxieux, trouble de l'usage de substances, trouble de la personnalité, etc.)
- Conséquences:
 - Mauvais choix de traitement
 - Pronostic erroné
 - Mauvais outcome



Trouble bipolaire vs. TDAH

Table 2.8 Bipolar Disorder Differentiation

ADHD DISTINCT CHARACTERISTICS	BIPOLAR DISORDER DISTINCT CHARACTERISTICS
Initial insomnia, sleep disorders	Decreased need for sleep
Chronic restlessness	Episodes of speediness, increased rate of speech
Impulsive sexual encounters	Hypersexuality
Chronic course	Episodic course
Chronic distractibility and/or impulsivity	Episode-related distractibility and/or impulsivity
	Feeling "high", or an overly happy mood
	Grandiosity



Trouble bipolaire vs. Trouble de la personnalité limite

TABLE 7 Differential diagnosis of bipolar disorder

Diagnosis	Distinguishing features
Major depressive disorder or persistent depressive disorder	Manic or hypomanic episodes probed for and not present
Bipolar or related disorder due to another medical condition	Episodes are judged to be a consequence of a medical condition such as traumatic brain injury, brain tumours such as frontal lobe meningiomas, multiple sclerosis, stroke, Cushing's disease or hyperthyroidism. Onset or exacerbation of mood coincides with that of the medical condition
Substance- or medication-induced mood disorder	Episodes are judged to be a consequence of a substance such as an illicit drug, or a medication (stimulants, steroids, L-dopa or antidepressants) or toxin exposure. Episodes may be related to intoxication or withdrawal
Cyclothymic disorder	Hypomanic symptoms do not meet the full criteria for a hypomanic episode, and depressive symptoms do not meet the criteria for a major depressive episode
Psychotic disorders (schizoaffective disorder, schizophrenia and delusional disorder)	Periods of psychotic symptoms in the absence of prominent mood symptoms. Consider onset, accompanying symptoms, previous course and family history
Borderline personality disorder ^a	Instability of interpersonal relationships, self-image and mood, with marked impulsivity and a central theme of intense abandonment fears. Early onset and long-standing course. True euphoria and prolonged well-functioning intervals are extremely rare
Narcissistic personality disorder ^a	Grandiosity, need for admiration and lack of empathy of early onset. Grandiosity not associated with mood changes or functional impairments
Antisocial personality disorder ^a	Early onset of disregard for, and violation of, the rights of others, which does not occur only in the context of a manic episode



Perles cliniques pour éviter un mauvais diagnostique

Caractéristiques suggérant un trouble bipolaire

Symptômes maniaques/hypomaniaques	
Antécédents familiaux	<ul style="list-style-type: none">• Antécédents familiaux positifs pour un trouble bipolaire
Cours de la maladie	<ul style="list-style-type: none">• Apparition précoce d'un premier épisode dépressif caractérisé (<25 ans)• Nombre élevé d'épisodes récurrents (≥5)• Apparition et fin abrupte des épisodes dépressifs• Épisode post-partum• Symptômes dépressifs atypiques• Dépression avec caractéristiques psychotiques
Réponse au traitement	<ul style="list-style-type: none">• Réponse sous-optimale aux antidépresseurs• Virage maniaque/hypomaniaque, agitation ou irritabilité induit par un antidépresseur

Dépistage pour le trouble bipolaire – Mood Disorder Questionnaire (MDQ)

1. Has there ever been a period of time when you were not your usual self and...

YES NO

...you felt so good or so hyper that other people thought you were not your normal self or you were so hyper that you got into trouble?

...you were so irritable that you shouted at people or started fights or arguments?

...you felt much more self-confident than usual?

...you got much less sleep than usual and found you didn't really miss it?

...you were much more talkative or spoke faster than usual?

...Thoughts raced through your head or you couldn't slow your mind down?

...you were so easily distracted by things around you that you had trouble concentrating or staying on track?

...you had much more energy than usual?

...you were much more active or did many more things than usual?

...you were much more social or outgoing than usual, for example, you telephoned friends in the middle of the night?

...you were much more interested in sex than usual?

...you did things that were unusual for you or that other people might have thought were excessive, foolish, or risky?

...spending money got you or your family into trouble?

2. If you checked YES to more than one of the above, have several of these ever happened during the same period of time?

YES NO

3. How much of a problem did any of these cause you—like being unable to work; having family, money, or legal troubles; getting into arguments or fights?

No problem

Minor problem

Moderate problem

Serious problem

Consisting of 13 questions, the MDQ can be administered by a physician, nurse, or trained medical assistant.

The MDQ screen is considered positive when 7 or more of the 13 items in the first question are positively endorsed, question 2 regarding the concurrence of symptoms is positively endorsed, and the answer to question 3 is "moderate" or "serious"

Dépistage pour le trouble bipolaire – Rapid Mood Screener (RMS)

Item	Response	
1. Have there been at least 6 different periods of time (at least 2 weeks) when you felt deeply depressed?	Yes	No
2. Did you have problems with depression before the age of 18?	Yes	No
3. Have you ever had to stop or change your antidepressant because it made you highly irritable or hyper?	Yes	No
4. Have you ever had a period of at least 1 week during which you were more talkative than normal with thoughts racing in your head?	Yes	No
5. Have you ever had a period of at least 1 week during which you felt any of the following: unusually happy; unusually outgoing; or unusually energetic?	Yes	No
6. Have you ever had a period of at least 1 week during which you needed much less sleep than usual?	Yes	No

Score de ≥ 4 = dépistage positif pour trouble bipolaire de type 1

Cas clinique (suite)

- Le patient présente plusieurs symptômes atypiques, comme hypersomnie et hyperphagie, et se dit incapable d'étudier en ce moment. Il nie tout symptôme actuel de manie, hypomanie ou psychose.
- Vous apprenez que le patient a eu 3 épisodes dépressifs caractérisés antérieurs d'une durée de 2-3 semaines, débutant à l'âge de 16 ans. Les épisodes sont apparus soudainement sans stressor apparent, et se sont résolus sans traitement particulier.
- Sa mère rapporte que le père et l'oncle paternel du patient sont connus pour un trouble bipolaire de type 1. Elle décrit 1-2 épisodes antérieurs chez le patient qui semblent compatibles avec un épisode maniaque léger.
- Vous le diagnostiquez avec une dépression bipolaire.

Plan de traitement?



Défi clinique #2 – Traitement du trouble bipolaire

- **Pharmacothérapie**

- Stabilisateurs de l'humeur
- Antipsychotiques
- Antidépresseurs
- Benzodiazépines

- **Psychothérapie**

- Psychoéducation
- TCC
- Family-focused therapy
- Interpersonal and social rhythm therapy

- **Neuromodulation**

- ECT
- rTMS
- ?Kétamine



Défi clinique #2 – Traitement du trouble bipolaire

- Plusieurs patients ne répondent pas aux traitements pharmacologiques actuels.
- À part quetiapine, les autres médicaments ne sont approuvés que pour une phase de la maladie.
- La psychothérapie n'est pas indiquée pour le traitement de la manie.
- La neuromodulation a moins d'évidence pour le traitement du trouble bipolaire.

**Besoin urgent d'avoir de nouveaux traitements
efficaces et sécuritaires!**



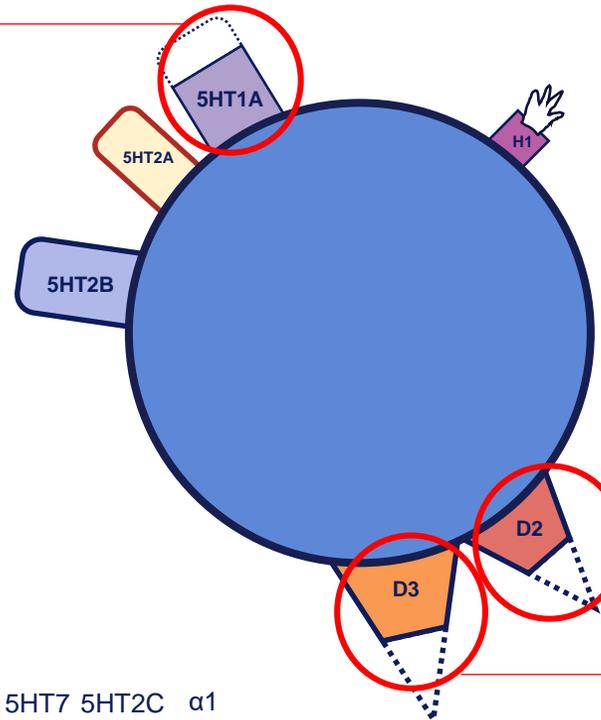
TROUVEZ L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du **trouble bipolaire de type 1** et de la **schizophrénie**
avec la cariprazine, un antipsychotique de 3^e génération novateur

Pharmacologie de la cariprazine

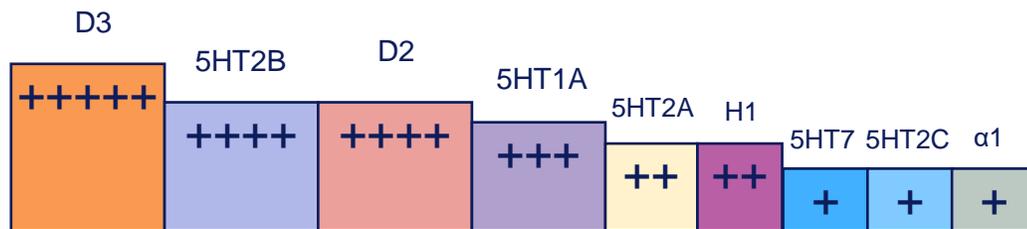
Profil de liaison de la cariprazine aux récepteurs : faits saillants pour la prise en charge du trouble bipolaire de type 1

5-HT_{1A} : agoniste partiel



D₂ : agoniste partiel

D₃ : agoniste partiel



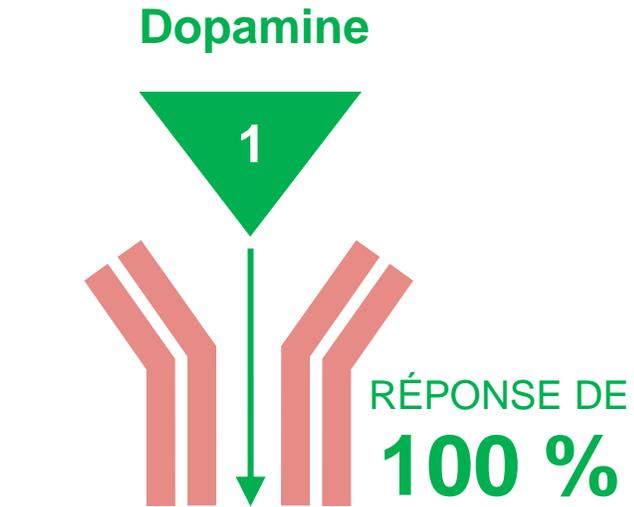
α : alpha-adrénergique; 5-HT : sérotonine; D : dopamine; H : histamine.

1. Stahl S, et al. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10:1–11.

2. Correll CU, et al. *Future Med* 2020; 15(4).

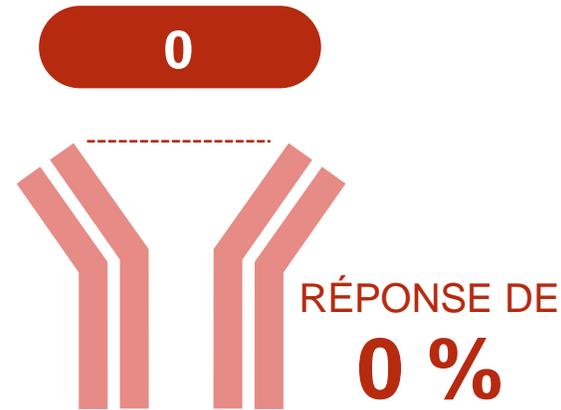


Pharmacologie des antipsychotiques de 3^e génération : qu'est-ce qu'un agoniste partiel?



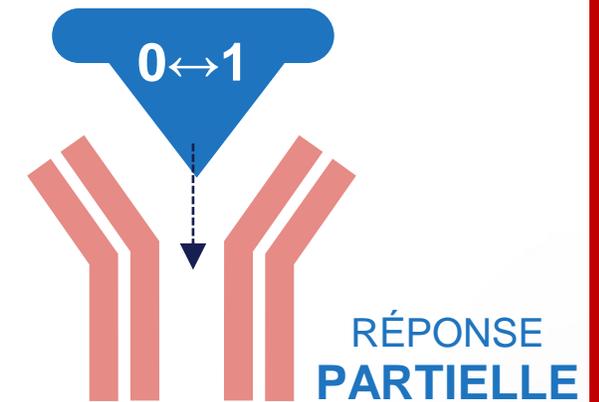
L'activité intrinsèque d'un agoniste complet (comme la dopamine) est de **1**.
Produire l'effet maximal (100 %) au niveau du récepteur

Antipsychotiques de 1^{re} et de 2^e génération
Antagoniste des récepteurs D₂



L'activité intrinsèque des antagonistes est de **0**.
Ne produire aucun effet (0 %) et/ou prévenir tout effet au niveau du récepteur

Antipsychotiques de 3^e génération
Agoniste partiel des récepteurs D₂

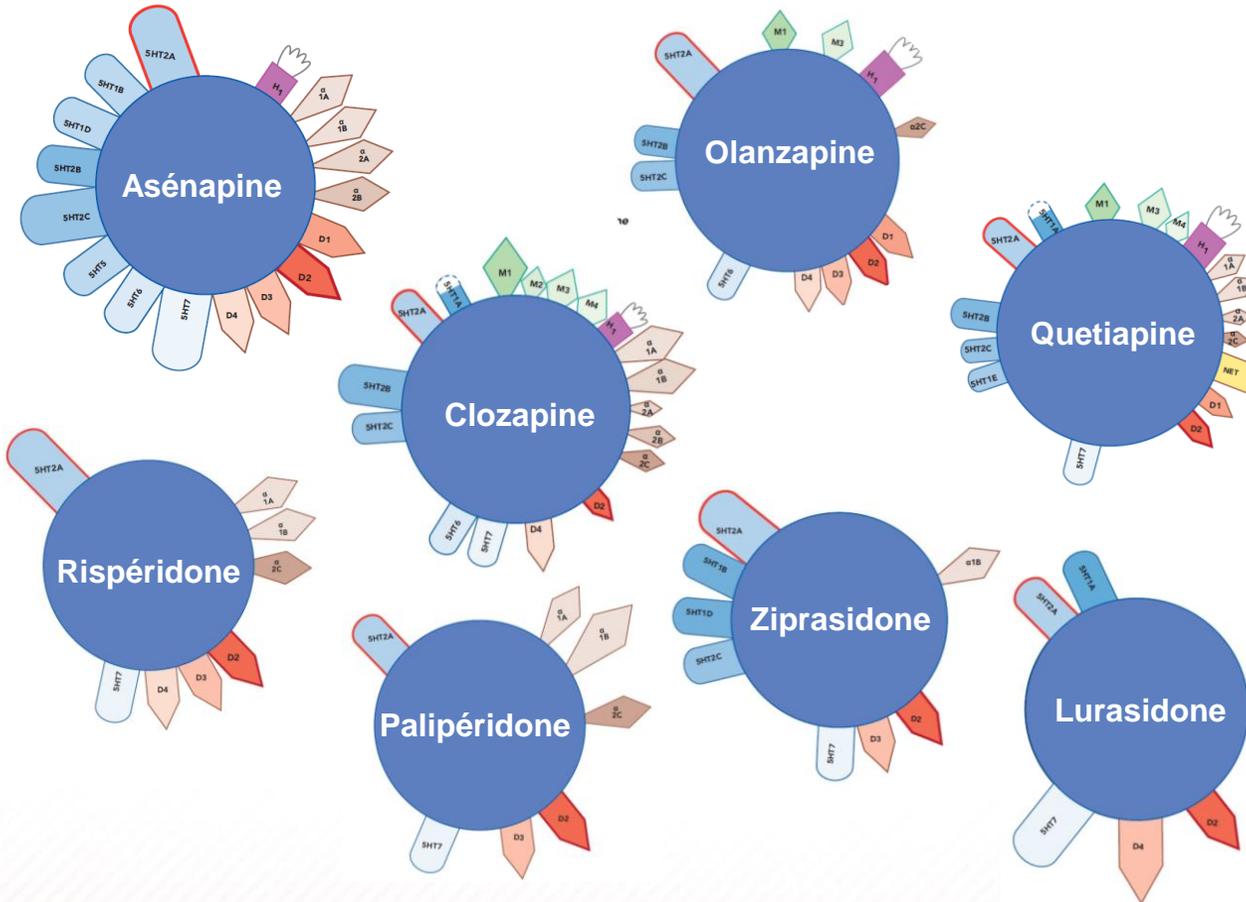


L'activité intrinsèque d'un agoniste partiel se situe **entre 0 et 1**.
Produire un effet partiel au niveau du récepteur

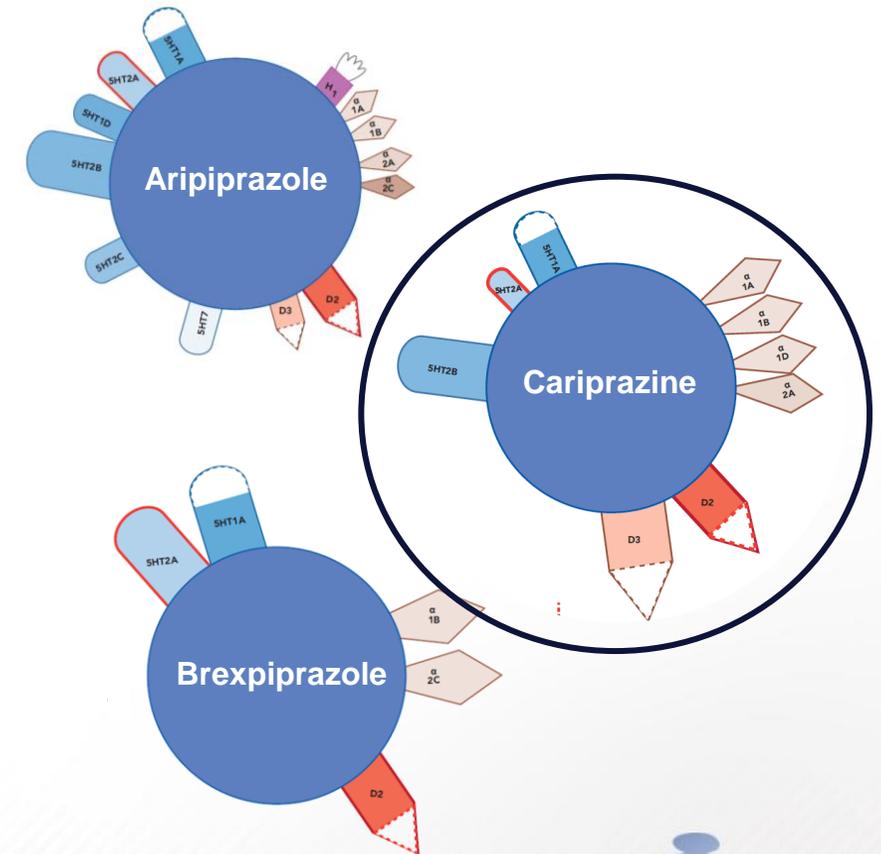


Profils de liaison aux récepteurs des antipsychotiques

Agents de 2^e génération

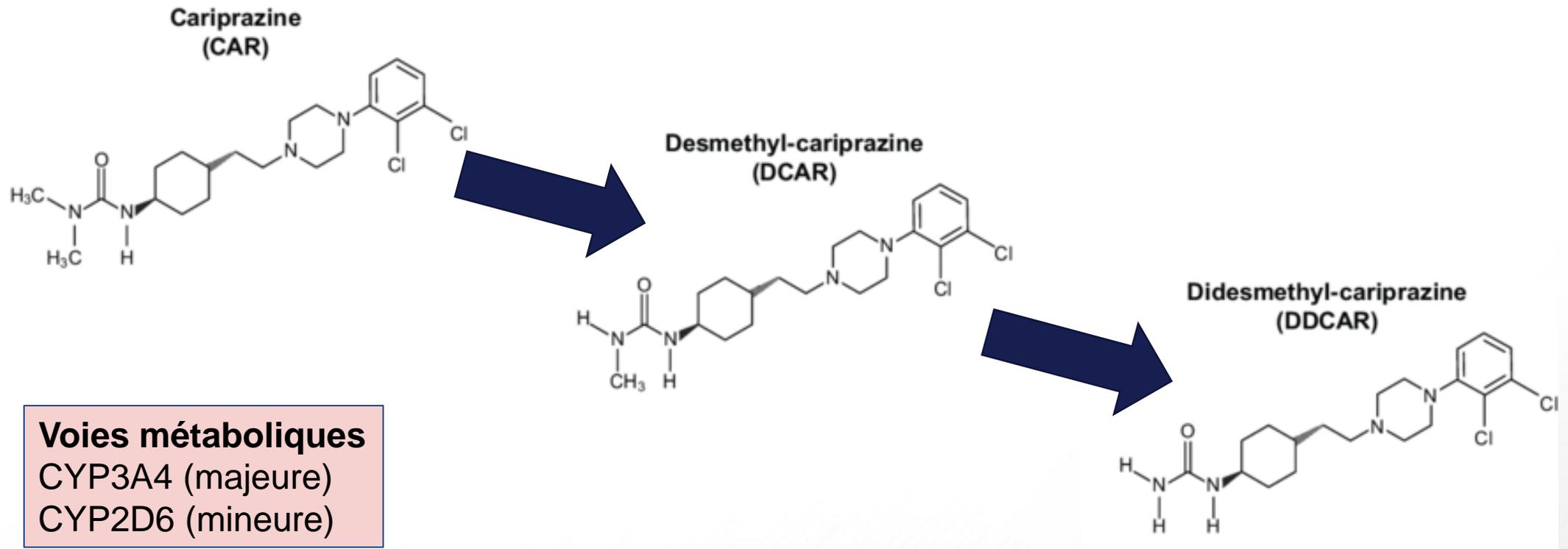


Agents de 3^e génération



Faits saillants dans la pharmacologie de la cariprazine : métabolites actifs équipotents

Les 2 métabolites de la cariprazine, le desméthyl cariprazine (DCAR) et le didesméthyl cariprazine (DDCAR), sont équipotents à la molécule mère.



Pharmacocinétique de la cariprazine

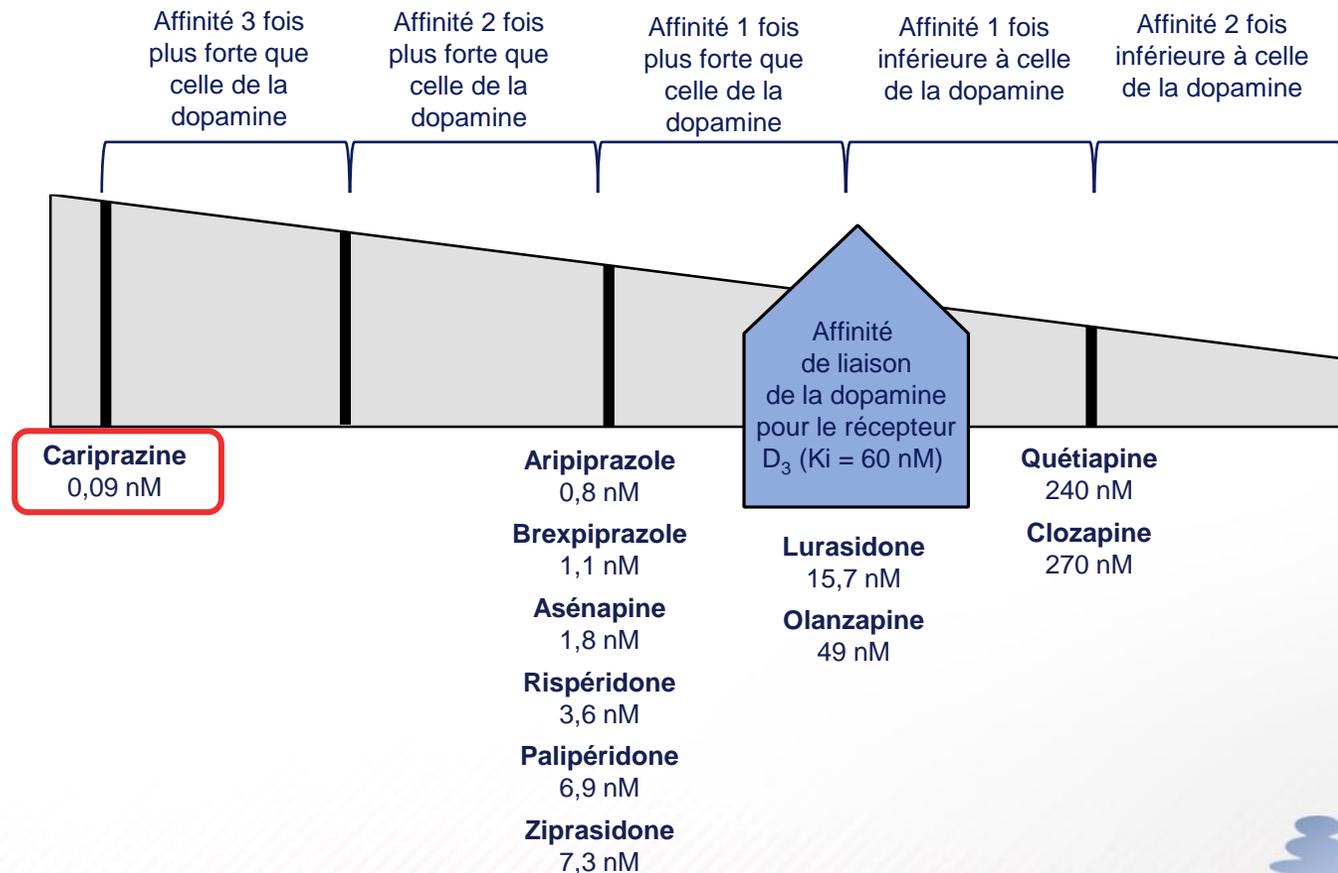
Paramètre	Données
Temps pour atteindre la concentration maximale	3 à 6 heures
Demi-vie	Cariprazine : 2 à 4 jours DCAR (métabolite actif) : 1 à 2 jours DDCAR (métabolite actif) : 1 à 3 semaines
Temps pour atteindre l'état d'équilibre	Cariprazine : 1 à 2 semaines DCAR : 1 à 2 semaines DDCAR : 4 à 8 semaines
Exigences relatives à la prise de nourriture/restrictions alimentaires	Aucune
Liaison aux protéines	91 à 97 %
Métabolisme	CYP3A4 > CYP2D6



Récepteur D₃ : différences d'affinité de liaison entre les antipsychotiques et implications possibles

- Les récepteurs D₃ sont situés dans des régions associées aux symptômes psychotiques, comme le striatum ventral, le thalamus, l'hippocampe et le cortex¹⁻³.
- Le site des récepteurs D₃ donne à penser qu'ils pourraient également jouer un rôle dans l'humeur, la **cognition**, les émotions, la motivation, la **récompense** et l'**addiction**¹⁻⁴.

Affinité des antipsychotiques pour le récepteur D₃^{5, 6}



1. Maramai S, et al. *Front Neurosci.* 2016; 10:451; 2. Stahl SM. *CNS Spectr.* 2017; 22(5):375–84; 3. Sokoloff P, et al. *Eur J Neurosci.* 2017; 45(1):2–19;

4. Calabrese F, et al. *CNS Spectr.* 2020; 25(3):343–51; 5. Stahl SM, et al. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020; 10:1–11; 6. Li P, et al. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(29):3385–403.

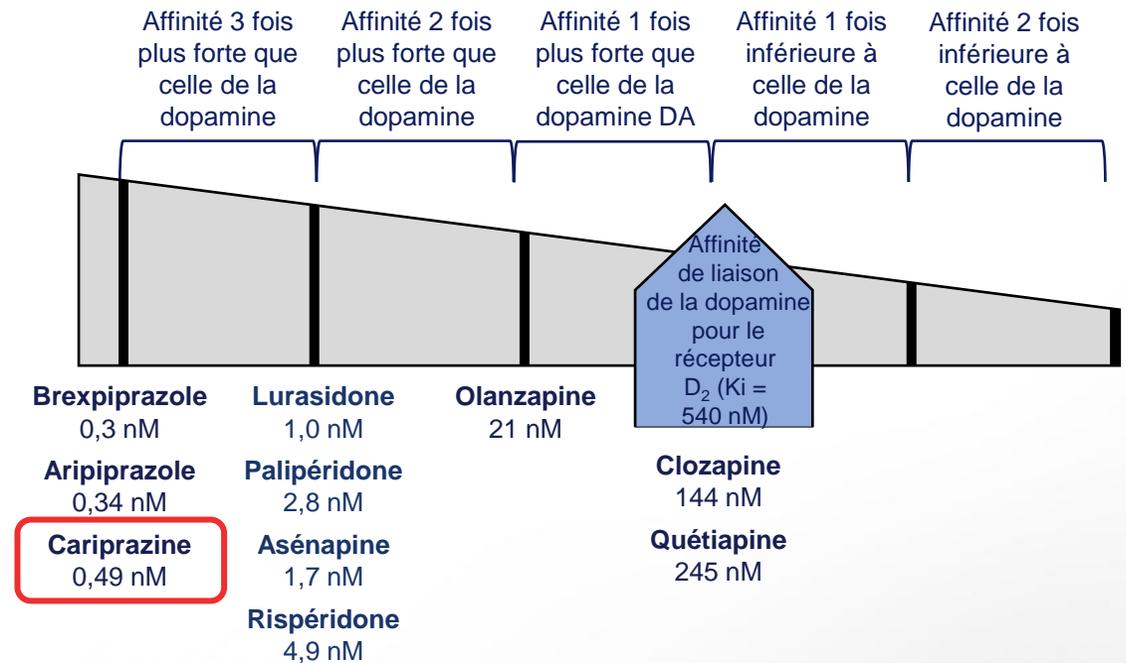


Récepteur D₂ : différences d'affinité de liaison entre les antipsychotiques et implications

Principales considérations relatives au récepteur D₂¹⁻³

- Les agents de 2^e génération doivent inhiber entre 65 et 75 % des récepteurs D₂ dans les noyaux accumbens pour exercer leur effet thérapeutique.
- Les agents de 3^e génération occupent les récepteurs à divers degrés, tous associés à un effet thérapeutique.
 - Aripiprazole et brexpiprazole (> 90 %)
 - Cariprazine* (3 mg : 79 %)

Affinité des antipsychotiques pour le récepteur D₂^{4, 5}



Affinités pour les autres récepteurs

- 5-HT1A -> affinité modérée -> effets antidépresseurs.
- 5-HT2A -> affinité faible -> associé à l'akathisie.
- 5-HT2C et H1 -> affinité faible -> peu de gain de poids.
- M1 -> affinité faible -> peu d'effets anticholinergiques.



Pharmacologie de la cariprazine : conclusions

- La cariprazine **se prend par voie orale, 1 fois par jour, avec ou sans nourriture.**
- La cariprazine possède **2 métabolites actifs, dotés d'une longue demi-vie.**
 - Plusieurs implications cliniques importantes.
 - Métabolisée par CYP3A4 (majeure) et CYP2D6 (mineure).
- La cariprazine possède une **très forte affinité pour le récepteur D₃.**
 - La modulation du récepteur D₃ peut influencer sur la cognition, les émotions, l'humeur, la motivation, la récompense et l'addiction.



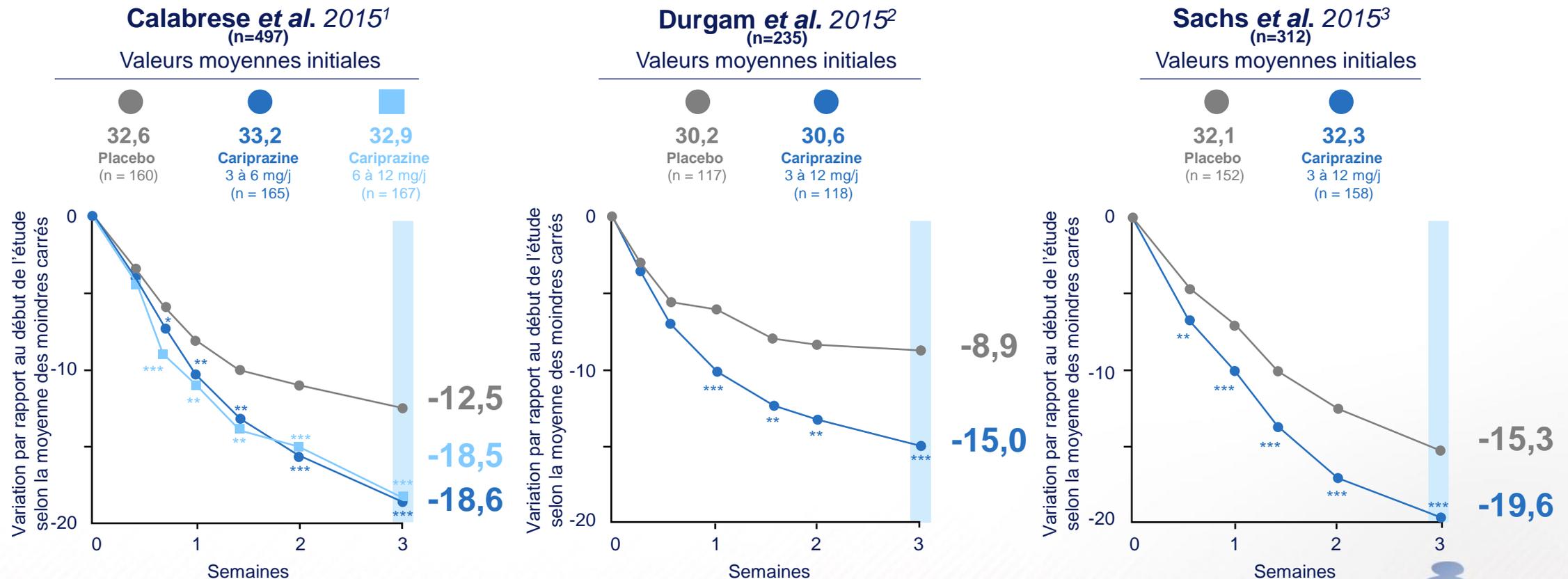
TROUVEZ L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du **trouble bipolaire de type 1** et de la **schizophrénie**
avec la cariprazine, un antipsychotique de 3e génération novateur

Efficacité de la cariprazine pour la manie

La cariprazine dans le traitement des épisodes maniaques/mixtes associés au trouble bipolaire de type 1

Amélioration significative continue comparativement au placebo au regard du paramètre d'évaluation principal (score YMRS)



YMRS : Young Mania Rating Scale (échelle d'évaluation de la manie de Young).

1. Calabrese JR, et al. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(3):284-92; 2. Durgam S, et al. *Bipolar Disord*. 2015; 17(1):63-75; 3. Sachs GS, et al. *J Affect Disord*. 2015; 174:296-302.

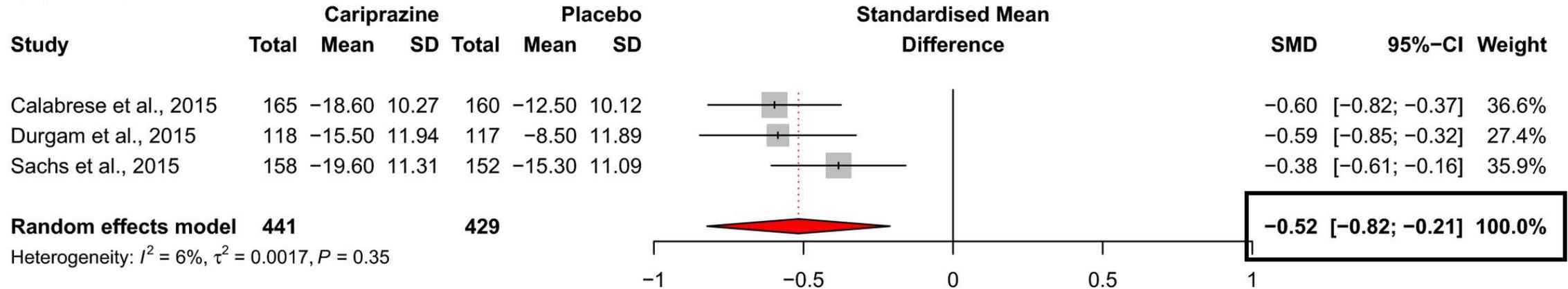


Étude		Réponse	Rémission
Calabrese et al. (2015)	Cariprazine 3-6 mg/jour	61%	45%
	Cariprazine 6-12 mg/jour	59%	44%
	Placebo	38%	29%
Étude			
Durgam et al. (2015)	Cariprazine	48%	42%
	Placebo	25%	23%
Étude			
Sachs et al. (2015)	Cariprazine	59%	52%
	Placebo	44%	35%

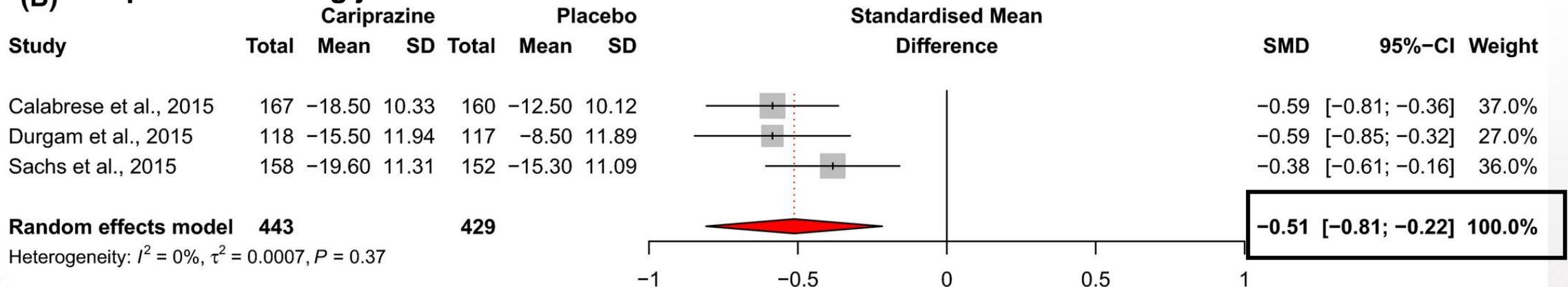


Méta-analyse

(A) Cariprazine 3-6 mg/jour

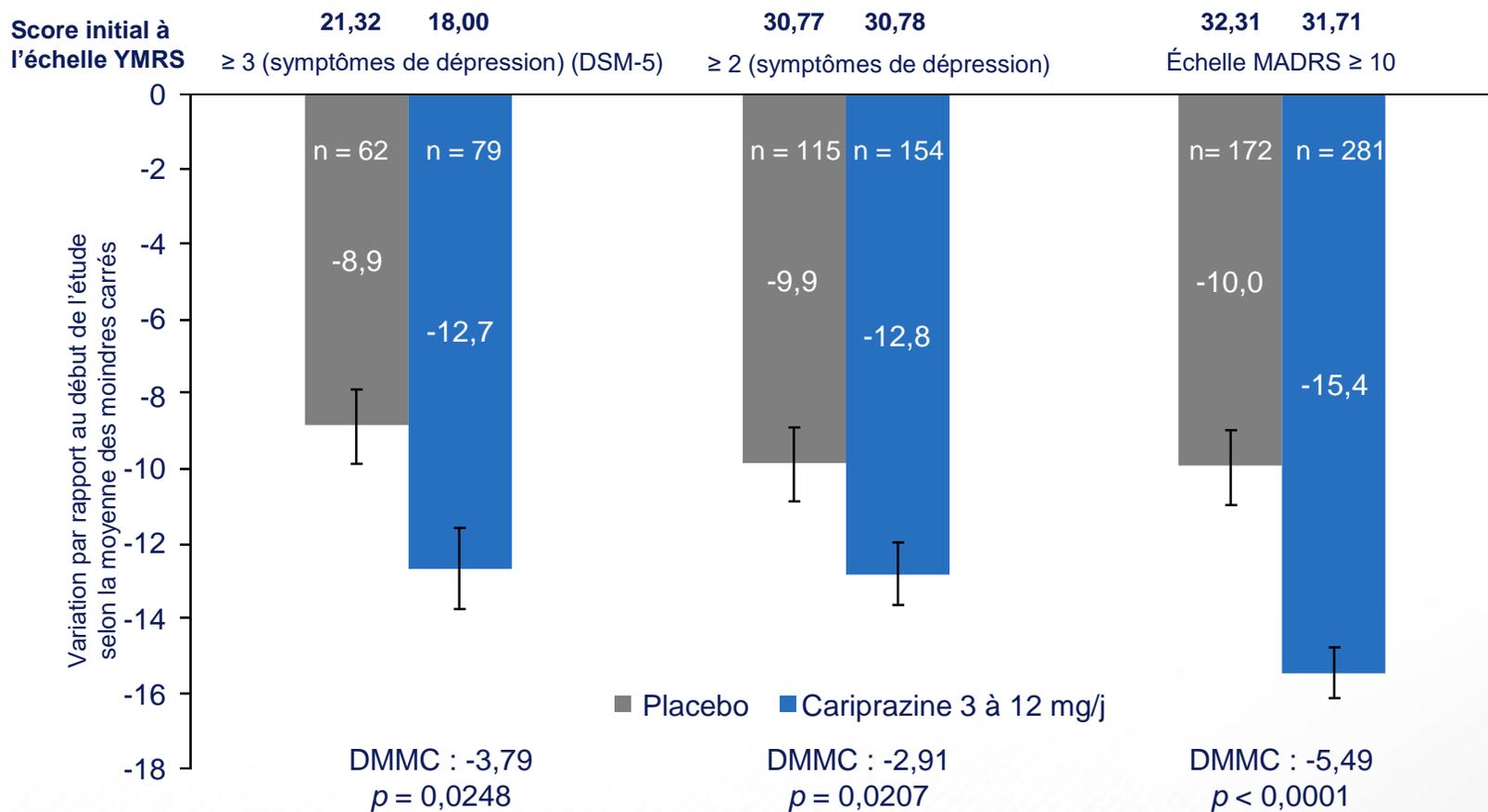


(B) Cariprazine 6-12 mg/jour



Efficacité de la cariprazine chez les patients atteints de manie bipolaire avec manifestations mixtes

Données groupées du programme d'études cliniques sur les épisodes maniaques/mixtes



DSM-5 : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^e édition); DMMC : différence selon la moyenne des moindres carrés; MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg); YMRS : *Young Mania Rating Scale* (échelle d'évaluation de la manie de Young).

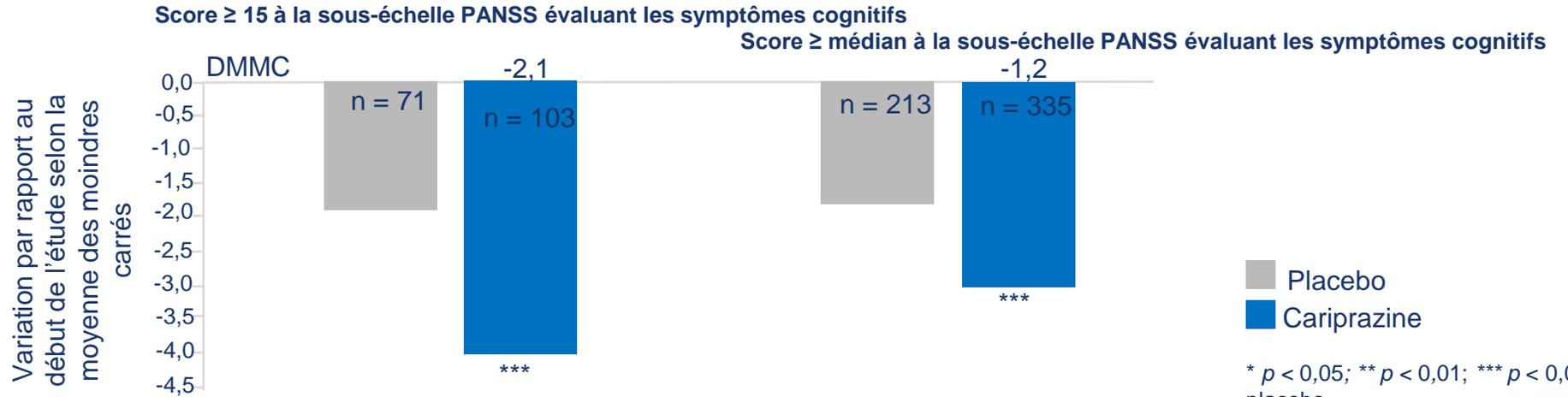


Variation au niveau des symptômes cognitifs : analyse groupée

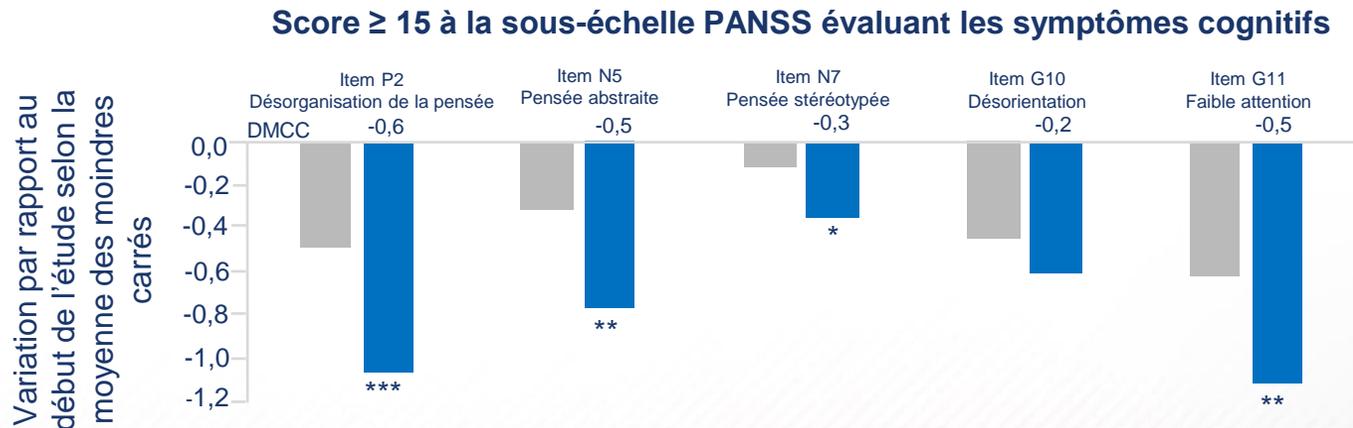
[Cliquez ici pour revenir à la présentation](#)

Variation du score à la sous-échelle PANSS évaluant les symptômes cognitifs entre le début de l'étude et le jour 21 chez les patients présentant des symptômes cognitifs

Sous-échelle PANSS évaluant les symptômes cognitifs



Items individuels de la sous-échelle PANSS évaluant les symptômes cognitifs



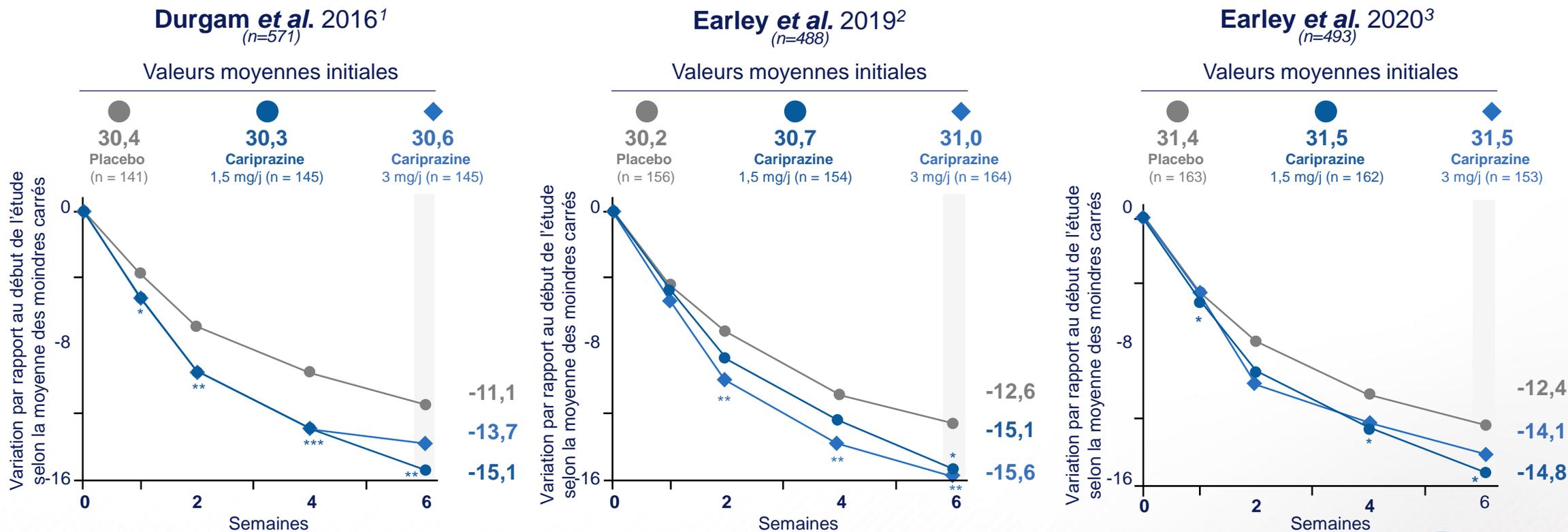
TROUVEZ L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du **trouble bipolaire de type 1** et de la **schizophrénie**
avec la cariprazine, un antipsychotique de 3e génération novateur

Efficacité de la cariprazine pour la dépression bipolaire

Amélioration significative continue du score MADRS avec la cariprazine comparativement au placebo (paramètre d'évaluation principal)

Données des études pivots sur la cariprazine dans le traitement de la dépression associée au trouble bipolaire de type 1



* $p < 0,05$ vs. placebo; ** $p < 0,01$ vs. placebo; *** $p < 0,001$ vs. placebo.

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg).

1. Durgam S, et al. *Am J Psychiatry*. 2016; 173(3):271–81; 2. Earley W, et al. *Am J Psychiatry*. 2019; 176(6):439–48; 3. Earley WR, et al. *Bipolar Disord*. 2020; 22(4):372–84.



Yatham et al. (2020)

- ECR phase 2, multicentrique, dose-fixe/flexible x 8 semaines.
- N=224 (participants avec un trouble bipolaire I et II).
- Cariprazine 0.25-0.75 mg/jour vs. cariprazine 1.5-3 mg/jour vs. placebo.
- **Résultats non-statistiquement significatifs** pour les mesures d'efficacité primaires et secondaires.
 - Taux élevé de réponse au placebo.
 - Puissance insuffisante pour détecter un *treatment effect* compte tenu de la taille d'échantillon plus faible?
 - 25% des participants avaient un trouble bipolaire II, ce qui aurait pu augmenter la variabilité et diminuer la probabilité de détecter un *treatment effect*?

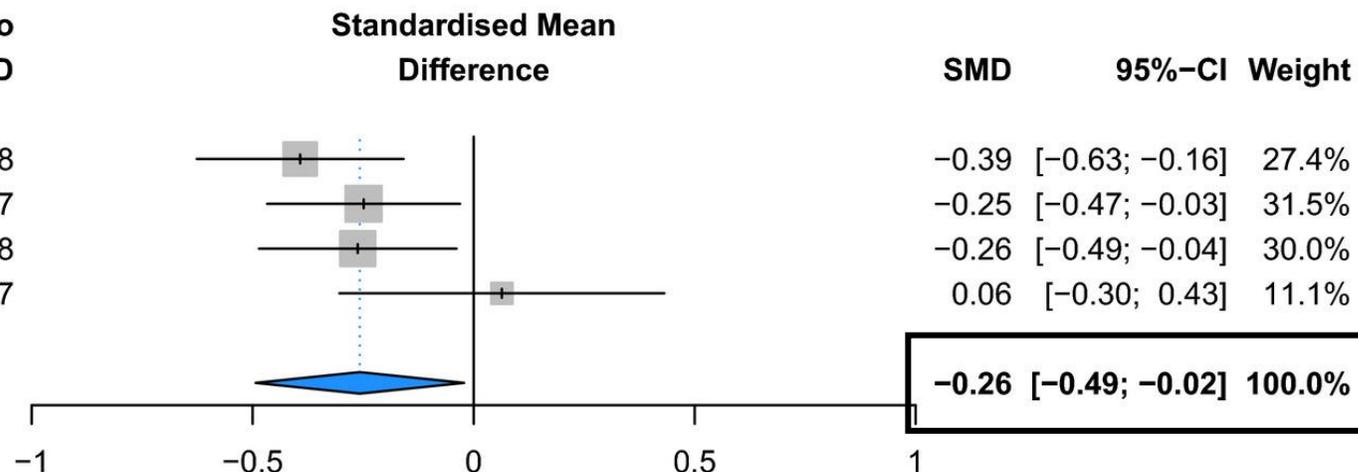


Étude		Réponse	Rémission
Durgam et al. (2016)	Cariprazine 0.75 mg/jour	39%	24%
	Cariprazine 1.5 mg/jour	50%	37%
	Cariprazine 3 mg/jour	45%	28%
	Placebo	32%	20%
 			
Earley et al. (2019)	Cariprazine 1.5 mg/jour	48%	33%
	Cariprazine 3 mg/jour	52%	32%
	Placebo	40%	23%
 			
Earley et al. (2020)	Cariprazine 1.5 mg/jour	41%	26%
	Cariprazine 3 mg/jour	43%	26%
	Placebo	36%	20%
 			
Yatham et al. (2020)	Cariprazine 0.25-0.75 mg/jour	56%	48%
	Cariprazine 1.5-3 mg/jour	54%	43%
	Placebo	49%	39%

Méta-analyse

(A) Cariprazine 1.5 mg/jour

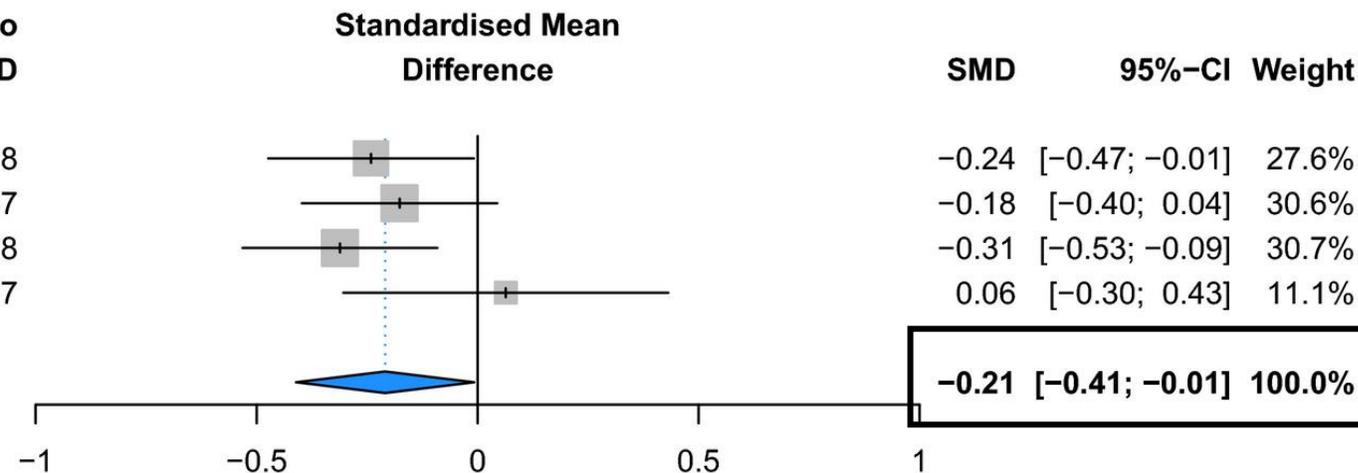
Study	Cariprazine			Placebo		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Durgam et al., 2016	145	-15.10	9.63	141	-11.10	10.68
Earley et al., 2019a	162	-14.80	9.66	163	-12.40	9.57
Earley et al., 2019b	154	-15.10	9.54	156	-12.60	9.48
MD-52	54	-16.10	11.75	60	-16.80	10.07



Random effects model 515 520
 Heterogeneity: $I^2 = 29\%$, $\tau^2 < 0.0001$, $P = 0.24$

(B) Cariprazine 3 mg/jour

Study	Cariprazine			Placebo		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Durgam et al. 2016	145	-13.70	10.83	141	-11.10	10.68
Earley et al., 2019a	153	-14.10	9.64	163	-12.40	9.57
Earley et al., 2019b	164	-15.60	9.73	156	-12.60	9.48
MD-52	54	-16.10	11.75	60	-16.80	10.07

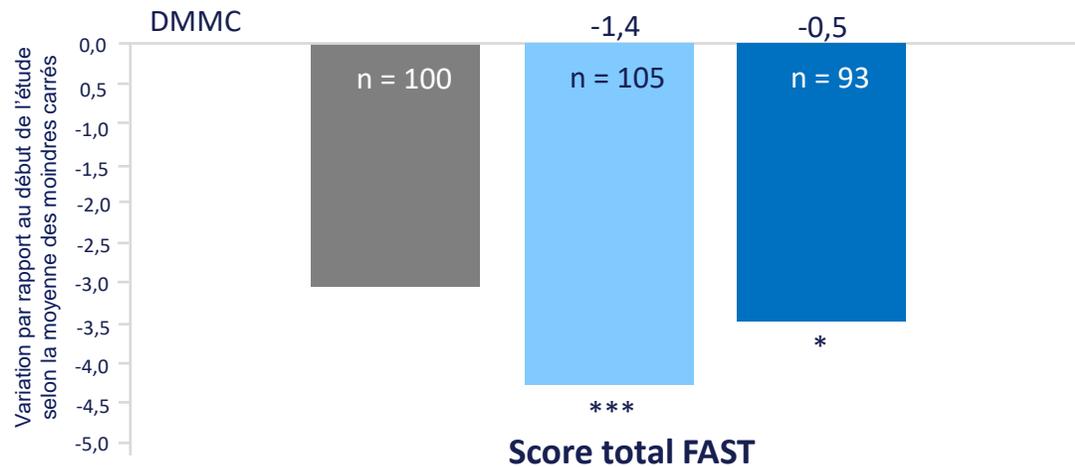


Random effects model 516 520
 Heterogeneity: $I^2 = 3\%$, $\tau^2 < 0.0001$, $P = 0.38$

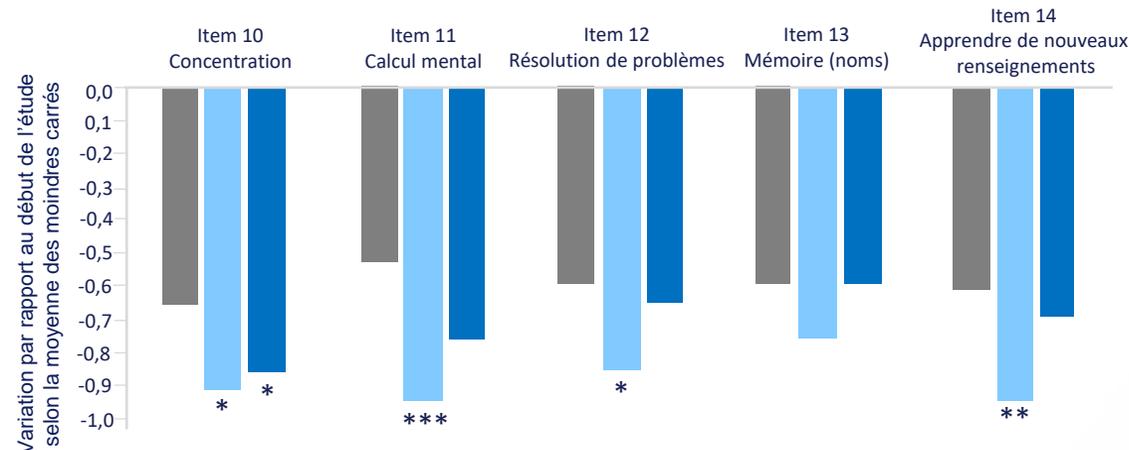
Variation des capacités fonctionnelles cognitives : analyse groupée

Variation du score FAST entre le début de l'étude et la semaine 8 chez les patients présentant des symptômes cognitifs (score ≥ 2 à au moins 2 des 5 items de la sous-échelle FAST évaluant les symptômes cognitifs)

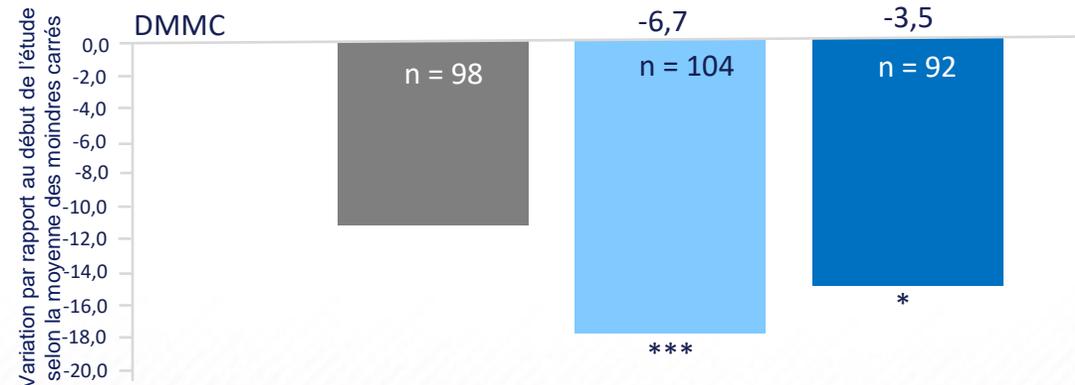
Score à la sous-échelle FAST évaluant les symptômes cognitifs



Items individuels de la sous-échelle FAST évaluant les symptômes cognitifs



Placebo
Cariprazine 1,5mg/j
Cariprazine 3 mg/j



* $p < 0,05$ vs. placebo; ** $p < 0,01$ vs. placebo, *** $p < 0,001$ vs. placebo

FAST : Functional Assessment Short Test (test court d'évaluation fonctionnelle); DMMC : différence selon la moyenne des moindres carrés.



TROUVEZ L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du **trouble bipolaire de type 1** et de la **schizophrénie**
avec la cariprazine, un antipsychotique de 3^e génération novateur

Tolérabilité de la cariprazine pour le trouble bipolaire de type 1

Tolérabilité

- **Généralement bien toléré** dans les études pour la manie et la dépression bipolaire.
 - La plupart des effets secondaires sont légers à modérés en intensité
- Effets secondaires les plus communs:
 - **Akathisie (7.6%)**
 - SEP
 - Nausée
 - Vomissement
- Pas d'effet secondaire métabolique, pas d'allongement de l'intervalle QTc et pas d'élévation de la prolactine.



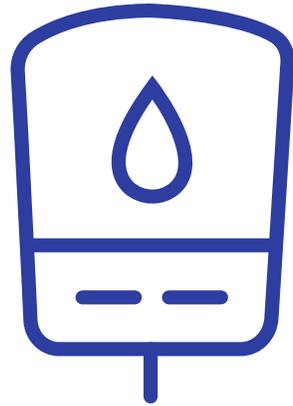
Traitement de l'akathisie

- Réduire la dose.
- Changer à un antipsychotique avec un risque faible d'akathisie (clozapine, olanzapine, quetiapine).
- Traitement pharmacologique:
 - Propranolol 20-120 mg/jour et autres beta-bloqueurs (traitement de 1^{ère} intention)
 - Clonazepam 0.5-2.5 mg/jour
 - Mirtazapine 15 mg/jour
 - *Anticholinergiques (benztropine) à éviter



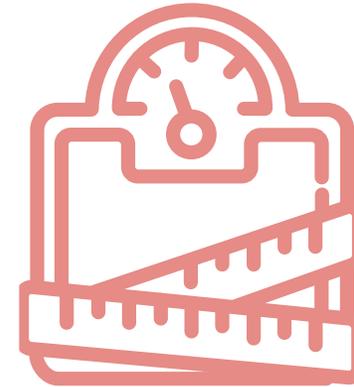
Anomalies métaboliques dans le cas de trouble bipolaire : taux de prévalence groupés d'un examen systématique

[Cliquez ici pour revenir à la présentation](#)



Diabète de type 2 : 9,6 %
Risque environ 1,6 fois plus grand
vs des témoins appariés pour l'âge
et le sexe

Anomalie de la glycémie à jeun
($\geq 5,5$ mmol/L) : 22,4 %



Obésité générale
(**IMC ≥ 30 kg/m²**) : 29,0 %
Risque environ 1,7 fois plus grand
vs témoins

Obésité abdominale
(d'après le tour de taille) : 51,1 %



Symptômes extra-pyramidaux et acathisie associés aux antipsychotiques de 2^e et de 3^e génération

	Forte probabilité	Probabilité modérée	Faible probabilité
Acathisie		Aripiprazole Asénapine Cariprazine Lurasidone Palipéridone Rispéridone Ziprasidone	Brexpiprazole Clozapine Olanzapine Quétiapine
Symptômes extra-pyramidaux		Cariprazine Lurasidone Palipéridone Rispéridone Ziprasidone	Aripiprazole Asénapine Brexpiprazole Clozapine Olanzapine Quétiapine

Cliquez ici pour voir les taux de symptômes extra-pyramidaux et d'acathisie observés dans une analyse groupée de données d'études sur la cariprazine dans le traitement aigu de la schizophrénie

Les auteurs sont conscients que les termes « fort », « modéré » et « faible » sont subjectifs. La répartition des agents dans les colonnes n'est pas consensuelle. Les agents rangés dans une même colonne peuvent tout de même être associés à un risque d'effets secondaires différent.

D'après l'édition en ligne du Clinical Handbook of Psychotropic Drugs, consulté le 11 mars 2022; Huhn M, *et al. Lancet.* 2019; 394:939–51, et l'expérience clinique des auteurs.



Effets secondaires métaboliques associés aux antipsychotiques de 2^e et de 3^e génération

	Forte probabilité	Probabilité modérée	Faible probabilité
Augmentation du gain pondéral et de l'indice de masse corporelle (IMC)	Clozapine Olanzapine Quétiapine	Asénapine Palipéridone Rispéridone	Aripiprazole Brexpiprazole Cariprazine Lurasidone Ziprasidone
Effet négatif sur la glycémie à jeun et les lipides	Clozapine Olanzapine Quétiapine	Asénapine Palipéridone Rispéridone	Aripiprazole Brexpiprazole Cariprazine Lurasidone Ziprasidone

Cliquez ici pour voir les taux de référence d'anomalies métaboliques chez les personnes atteintes de schizophrénie

Les auteurs sont conscients que les termes « fort », « modéré » et « faible » sont subjectifs. La répartition des agents dans les colonnes n'est pas consensuelle. Les agents rangés dans une même colonne peuvent tout de même être associés à un risque d'effets secondaires différent.

D'après l'édition en ligne du Clinical Handbook of Psychotropic Drugs, consulté le 11 mars 2022; Huhn M, *et al. Lancet*. 2019; 394:939–51, et l'expérience clinique des auteurs.



Autres effets secondaires importants associés aux antipsychotiques de 2e et de 3e génération

	Forte probabilité	Probabilité modérée	Faible probabilité
Hyperprolactinémie	Palipéridone Rispéridone	Asénapine Lurasidone Olanzapine Ziprasidone	Aripiprazole Brexiprazole Cariprazine Clozapine Quétiapine
Effets anticholinergiques	Clozapine Olanzapine Quétiapine		Aripiprazole Asénapine Brexiprazole Cariprazine Lurasidone Palipéridone Rispéridone Ziprasidone
Sédation	Clozapine Olanzapine Quétiapine	Asénapine Lurasidone Rispéridone Ziprasidone	Aripiprazole Brexiprazole Cariprazine Palipéridone

Les auteurs sont conscients que les termes « fort », « modéré » et « faible » sont subjectifs. La répartition des agents dans les colonnes n'est pas consensuelle. Les agents rangés dans une même colonne peuvent tout de même être associés à un risque d'effets secondaires différent.

D'après l'édition en ligne du Clinical Handbook of Psychotropic Drugs, consulté le 11 mars 2022; Huhn M, *et al. Lancet.* 2019; 394:939–51, et l'expérience clinique des auteurs.



TROUVEZ L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du **trouble bipolaire de type 1** et de la **schizophrénie**
avec la cariprazine, un antipsychotique de 3^e génération novateur

Considérations cliniques

Posologie et ajustement de la cariprazine dans le traitement du trouble bipolaire de type 1 au Canada

Manie bipolaire (épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I)

- **La dose recommandée est de 1,5 mg 1 fois par jour.**
- La dose de départ est de 1,5 mg 1 fois par jour.
- La dose peut être augmentée par paliers de 1,5 mg en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient au médicament. La dose efficace la plus faible doit être utilisée
- **La dose maximale recommandée est de 6 mg par jour.**

Dépression bipolaire (épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I)

- **La dose de départ est de 1,5 mg 1 fois par jour.**
- Selon la réponse clinique et la tolérance du patient au médicament, la dose peut être augmentée à 3 mg 1 fois par jour le 15e jour. La dose efficace la plus faible doit être utilisée.
- **La dose maximale recommandée est de 3 mg par jour.**

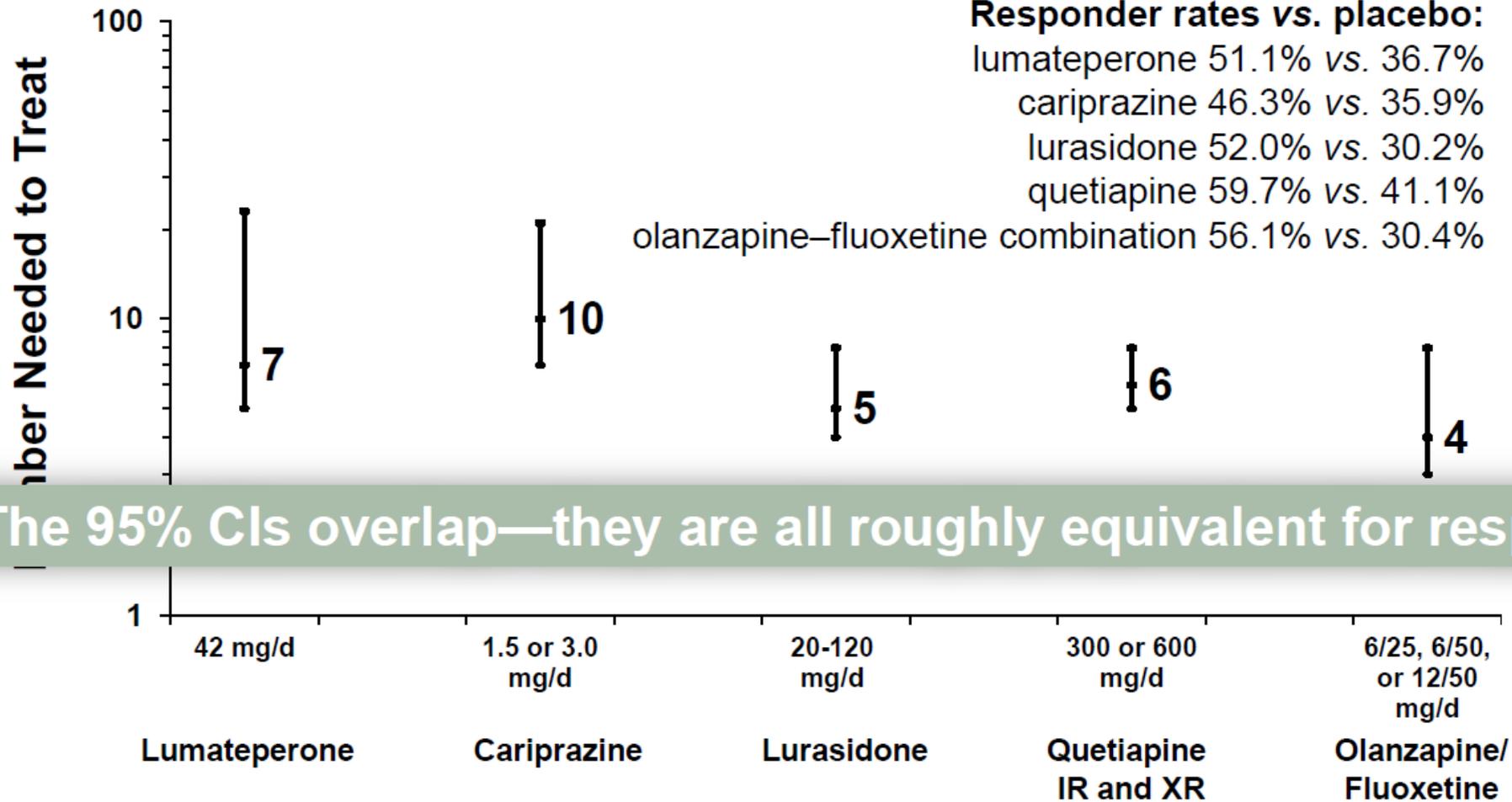


Synthétiser l'évidence

- Pour la manie, la cariprazine est efficace à des doses de 3 à 12 mg/jour avec un *effect size* modéré et un NNT de 5 à 7 pour les taux de réponse/rémission.
 - La cariprazine apparaît aussi efficace que les autres antipsychotiques atypiques avec un profil de tolérabilité favorable.
- Pour la dépression bipolaire, la cariprazine est efficace à des doses de 1.5-3 mg/jour, mais avec un *effect size* plus modeste et un NNT de 6 à 10 pour les taux de réponse/rémission.
 - Le NNT de la cariprazine (10) est plus élevé que celui du quetiapine (6) et du lurasidone (5).



MADRS Responders ($\geq 50\%$ reduction)



TROUVEZ L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du **trouble bipolaire de type 1** et de la **schizophrénie**
avec la cariprazine, un antipsychotique de 3^e génération novateur

Place de la cariprazine dans la prise en charge du trouble bipolaire de type 1

Antipsychotiques oraux recommandés et indiqués en monothérapie pour prendre en charge le trouble bipolaire de type 1 aigu au Canada

Antipsychotique oral	Manie bipolaire aiguë		Dépression bipolaire aiguë	
	Recommandé dans les lignes directrices ¹	Indiqué ²	Recommandé dans les lignes directrices ¹	Indiqué ²
Aripiprazole	1 ^{re} intention	✓	Non	✗
Asénapine	1 ^{re} intention	✓	Non	✗
Cariprazine	1 ^{re} intention	✓	2 ^e intention	✓
Halopéridol	2 ^e intention	✗	Non	✗
Lurasidone	Non	✗	1 ^{re} intention	✓
Olanzapine	2 ^e intention	✓	Non	✗
Palipéridone	1 ^{re} intention	✗	Non	✗
Quétiapine	1 ^{re} intention	✓	1 ^{re} intention	✓
Risperidone	1 ^{re} intention	✓	Non	✗
Ziprasidone	2 ^e intention	✓	Non	✗



Indication officielle de la cariprazine dans le traitement du trouble bipolaire de type 1 au Canada

**VRAYLAR
(cariprazine)**
est indiqué en
monothérapie
pour :

les épisodes maniaques (manie bipolaire) : traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez les adultes, et;

les épisodes dépressifs (dépression bipolaire) : traitement de courte durée des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez les adultes

L'efficacité de VRAYLAR pour le traitement à long terme n'a pas été évaluée de façon systématique dans le cadre d'études comparatives sur la manie bipolaire et la dépression bipolaire. Le médecin qui choisit d'utiliser VRAYLAR pour des périodes prolongées doit réévaluer périodiquement l'utilité d'un tel traitement à long terme au cas par cas.



Conclusions

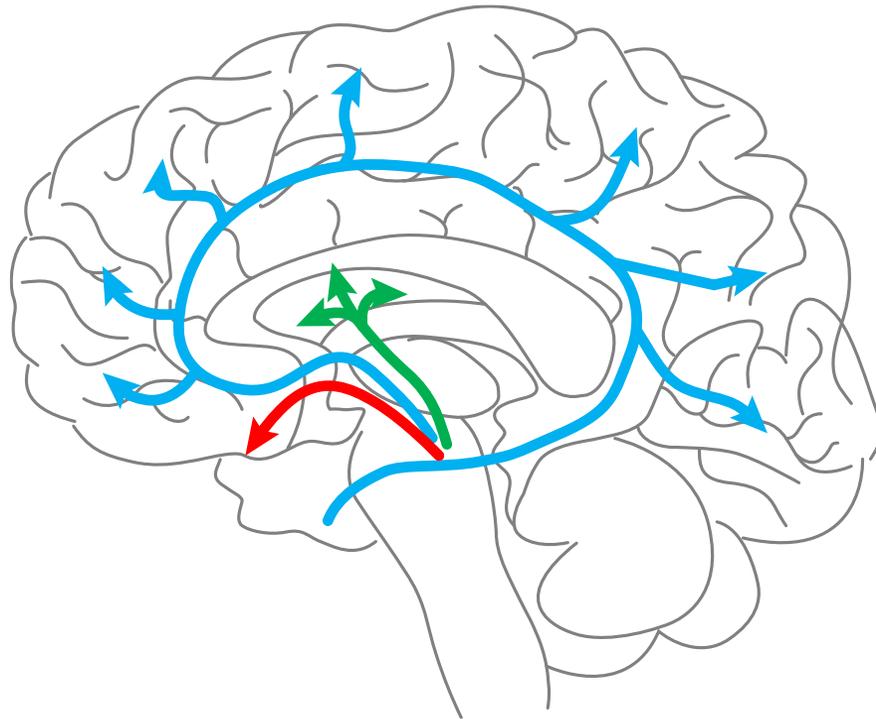
- La cariprazine est **indiqué pour le traitement des épisodes maniaques/mixtes aigus et des épisodes dépressifs aigus** associés au trouble bipolaire de type 1¹.
 - La cariprazine est associée à un faible risque d'effets indésirables métaboliques²
- Des études pré-cliniques suggèrent que la cariprazine a des **effets pro-cognitif chez les souris** en améliorant l'attention et la mémoire³.
 - ECR en cours à UBC/McMaster pour évaluer l'efficacité de la cariprazine pour améliorer la cognition chez les patients euthymiques avec un trouble bipolaire de type 1.
- Directions de recherche pour le futur:
 - Études pour le traitement de maintien – en cours⁴!
 - Études de comparaison directe avec les autres antipsychotiques atypiques



Trouver l'équilibre dans le traitement de la schizophrénie



Importance du siège d'activité de la dopamine dans la schizophrénie et son traitement^{1, 2}



Voie/région du cerveau	Irrégularité de la dopamine dans la schizophrénie	Effet
Voie mésolimbique	Activité excessive de la dopamine	Symptômes positifs
Voie mésocorticale	Activité insuffisante de la dopamine	Symptômes cognitifs, négatifs
Voies nigro-striée et tubéro-infundibulaire	Aucune (chez les personnes non traitées)	Aucun (chez les personnes non traitées)

1. Schwartz TL, et al. *Front Pharmacol.* 2012; 3:195.
 2. Sokoloff P, et al. *Eur J Neurosci.* 2017; 45(1):2-19.



Principaux besoins à satisfaire dans le traitement de la schizophrénie au Canada



Alléger le fardeau des effets secondaires du traitement antipsychotique^{1, 2}



Améliorer l'adhésion au traitement pharmacologique^{1, 3}



Atténuer les symptômes négatifs et réduire les déficits cognitifs associés à la maladie et à son traitement^{1, 4}



TROUVEZ L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du **trouble bipolaire de type 1** et de la **schizophrénie**
avec la cariprazine, un antipsychotique de 3e génération novateur

Efficacité de la cariprazine pour la schizophrénie

Programme d'études cliniques sur la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie

Traitement aigu

(durée de 6 à 8 semaines)

- **Efficacité établie**
- **Innocuité établie**
- Tolérabilité favorable démontrée par rapport à un placebo et aux comparateurs actifs
- Justification de la posologie recommandée

Durgam, et al., 2014¹

N = 732

Étude contrôlée par placebo et comparateur actif (rispéridone)

Durgam, et al., 2015²

N = 617

Étude contrôlée par placebo et comparateur actif (aripiprazole par voie orale)

Kane, et al., 2015³

N = 446

Étude contrôlée par placebo

Durgam, et al., 2016⁴

N = 392

Étude contrôlée par placebo

Traitement à plus long terme

(jusqu'à 92 semaines)

- **Réduction du risque de récurrence**
- Profil d'innocuité et de tolérabilité favorable
- Faibles taux d'abandon

Durgam, et al., 2016⁵

Phase ouverte (n = 765) suivie d'une phase à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo (n = 200) pour une durée totale de 92 semaines

Nasrallah, et al., 2017⁶

N = 679

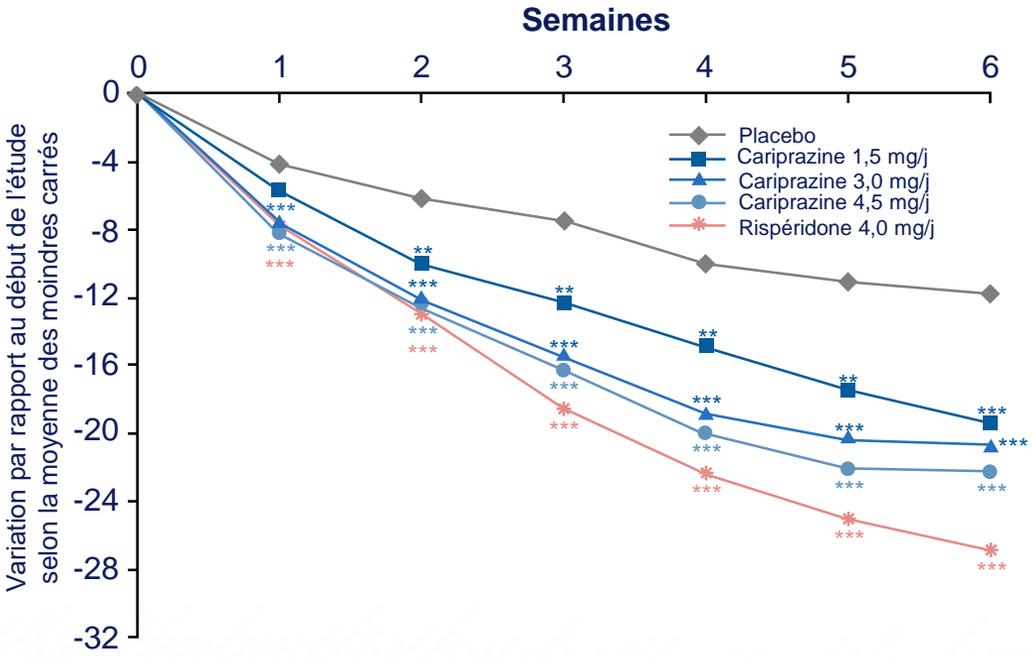
Étude ouverte d'une durée de 48 semaines ayant évalué l'innocuité et la tolérabilité



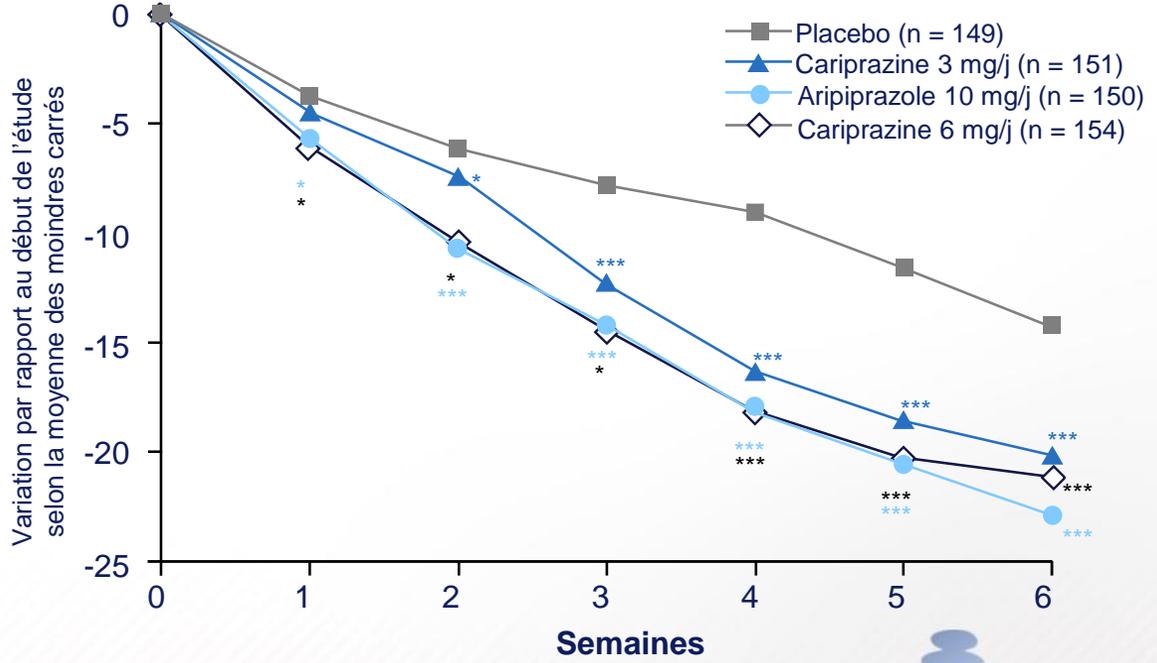
La cariprazine s'est traduite par une nette amélioration des exacerbations aiguës de la schizophrénie comparativement au placebo

Paramètre d'évaluation principal (PANSS) : données de 2 études différentes avec groupe placebo et groupes témoins au traitement actif

Durgam et al., 2014¹



Durgam et al., 2015²



*p < 0,05 vs. placebo; **p < 0,01 vs. placebo; ***p < 0,001 vs. placebo
 PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale (échelle d'évaluation des symptômes positifs et des symptômes négatifs);
 1. Durgam S, et al. Schizophr Res. 2014; 152(2-3):450-7; 2. Durgam S, et al. J Clin Psychiatry. 2015; 76(12):e1574-82.

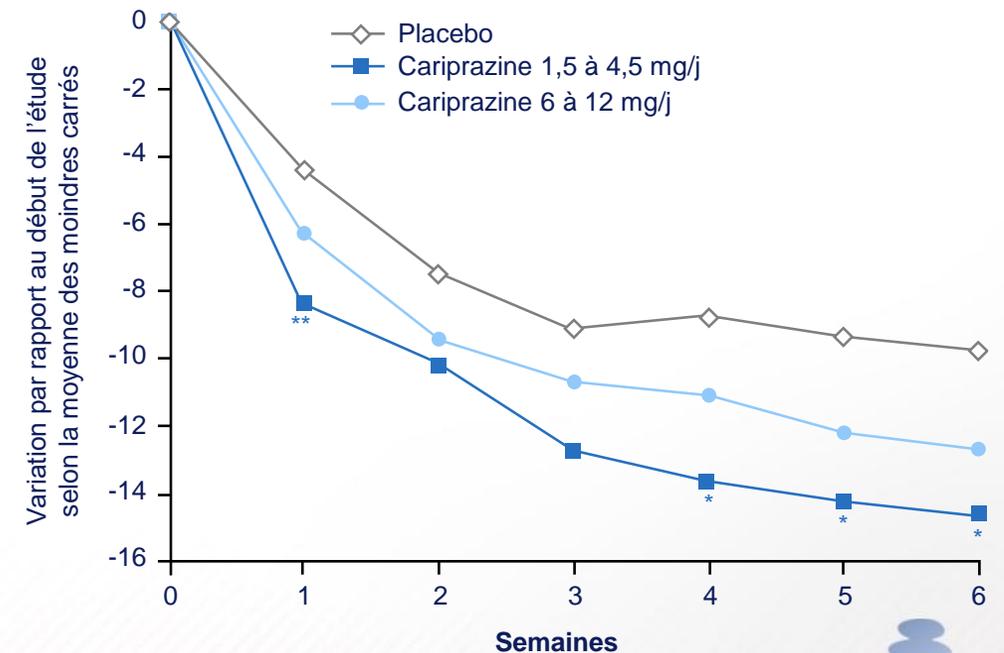
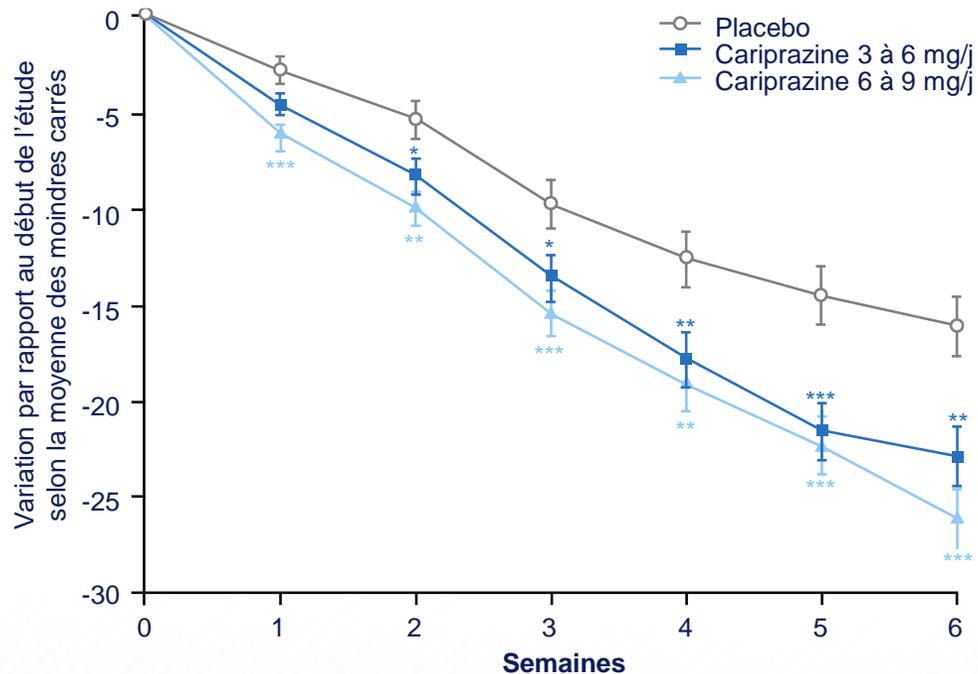


La cariprazine s'est traduite par une nette amélioration des exacerbations aiguës de la schizophrénie comparativement au placebo

Paramètre d'évaluation principal (PANSS) : données de 2 études contrôlées par placebo différentes

Kane *et al.*, 2015¹

Durgam *et al.*, 2016²



* $p < 0,05$ vs. placebo; ** $p < 0,01$ vs. placebo; *** $p < 0,001$ vs. placebo

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale (échelle d'évaluation des symptômes positifs et des symptômes négatifs);

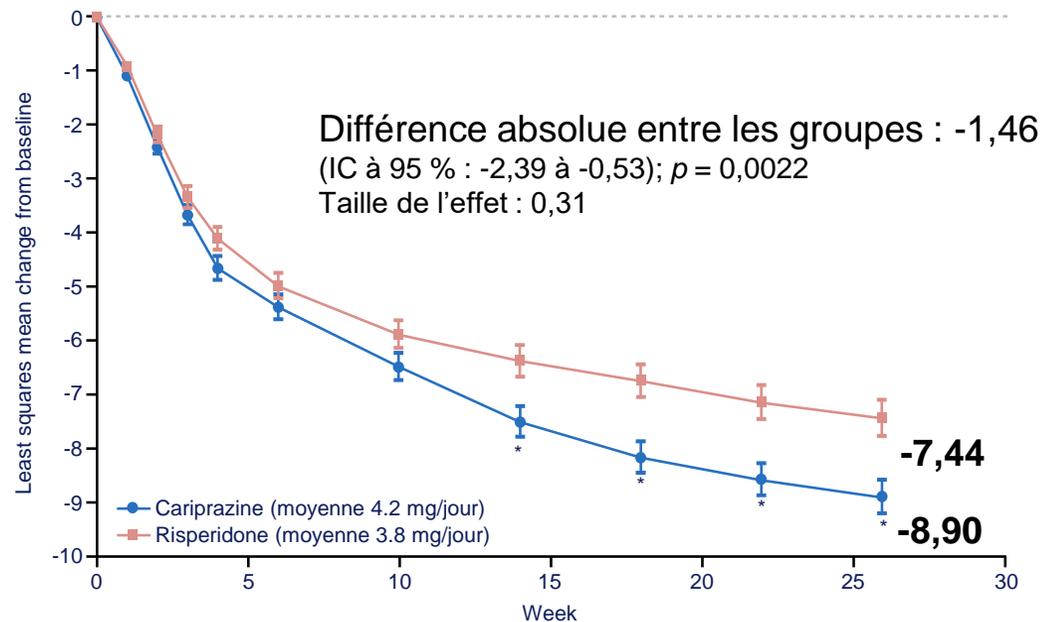
1. Kane JM, *et al.* *J Clin Psychopharmacol.* 2015; 35(4):367-73. 2. Durgam S, *et al.* *Int Clin Psychopharmacol.* 2016; 31(2):61-8.



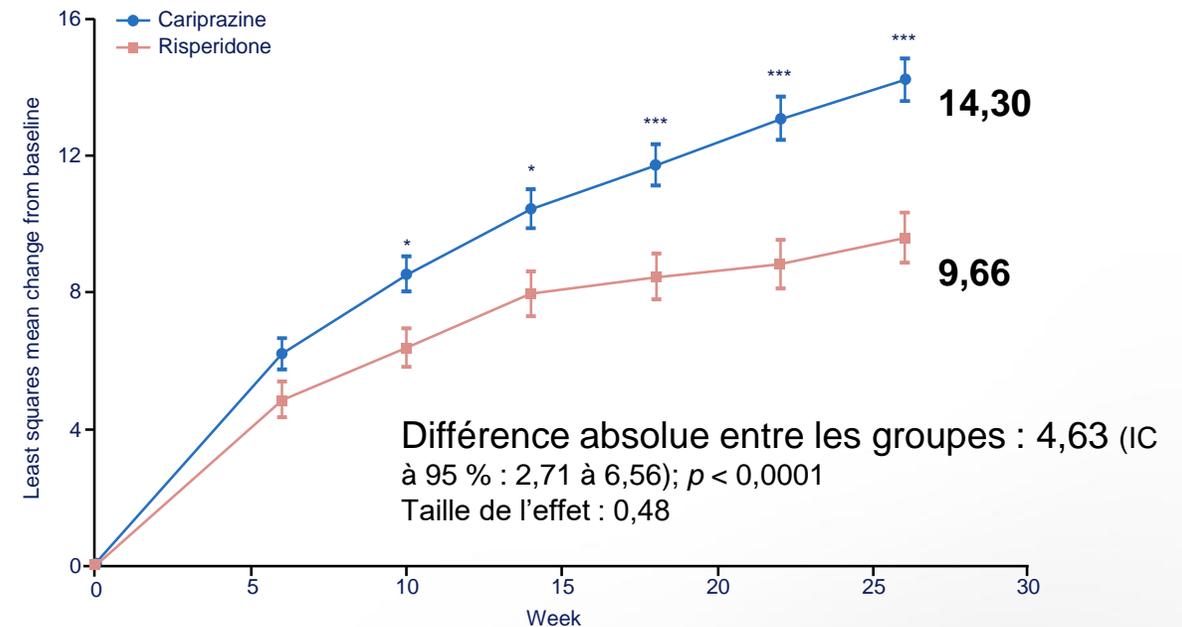
La cariprazine par rapport à la rispéridone dans le traitement de la schizophrénie en présence de symptômes négatifs prédominants : étude prospective comparative directe

N = 461 adultes âgés entre 18 et 65 ans atteints de schizophrénie au long cours (> 2 ans), stable, en présence de symptômes négatifs prédominants (> 6 mois)

Variation du score factoriel PANSS évaluant les symptômes négatifs (PANSS-FSNS)



Variation du score PSP total

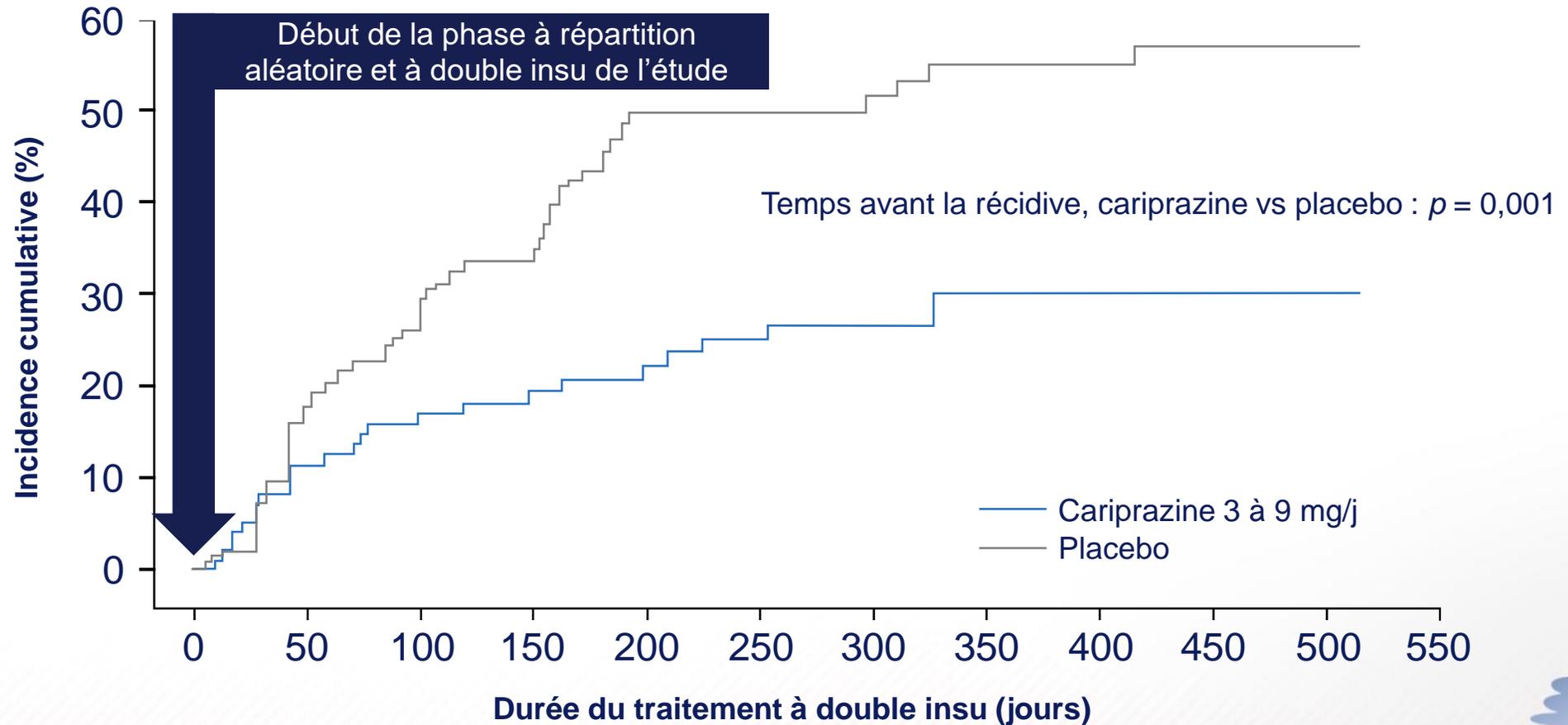


Taux de réponse PANSS-FSNS $\geq 20\%$ entre le début de l'étude et la semaine 26 : **69 % vs 58 %** ($p = 0,0022$, nombre de patients à traiter = 9)



La cariprazine retarde la récurrence chez les patients atteints de schizophrénie : étude à long terme

Temps avant la récurrence, cariprazine vs placebo



TROUVEZ L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du **trouble bipolaire de type 1** et de la **schizophrénie**
avec la cariprazine, un antipsychotique de 3^e génération novateur

Tolérabilité de la cariprazine pour la schizophrénie

Analyse groupée de données d'études sur la cariprazine dans le traitement aigu de la schizophrénie – Principaux effets indésirables

Effets indésirables observés chez $\geq 5\%$ des patients et au moins 2 fois plus souvent qu'avec le placebo

Effet indésirable	Placebo (n = 584)	Éventail posologique recommandé		
		Cariprazine 1,5 à 3 mg/jour (n = 539)	Cariprazine 4,5 à 6 mg/jour (n = 203)	Cariprazine 9 à 12 mg/jour (n = 203)
Symptômes extra-pyramidaux*	8 %	15 %	19 %	20 %
Acathisie	4 %	9 %	13 %	14 %

Effet indésirable	Abandons dus aux effets indésirables (%)	
	Placebo	Cariprazine
Symptômes extra-pyramidaux*	0,2 %	0,3 %
Acathisie	0,2 %	0,5 %

* Exclut l'acathisie/l'agitation et comprend la bradykinésie, la rigidité pallidale, l'écoulement involontaire de salive, la dyskinésie, la dystonie, le trouble extra-pyramidal, l'hypokinésie, le faciès figé, la rigidité musculaire, la raideur musculaire, la raideur musculosquelettique, la crise oculogyre, la dystonie oromandibulaire, le parkinsonisme, l'hypersécrétion salivaire, la dyskinésie tardive, le torticolis, les tremblements, le trismus.



TROUVEZ L'ÉQUILIBRE

dans le traitement du **trouble bipolaire de type 1** et de la **schizophrénie**
avec la cariprazine, un antipsychotique de 3e génération novateur

Considérations cliniques, et place de la cariprazine dans la prise en charge de la schizophrénie

Posologie et ajustement de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie au Canada

La dose de départ est de 1,5 mg 1 fois par jour.

La dose cible recommandée est de 1,5 mg à 6 mg 1 fois par jour.

Selon la réponse clinique et la tolérance du patient au médicament, **la dose peut être augmentée graduellement par paliers de 1,5 mg.**

La dose maximale recommandée est de 6 mg 1 fois par jour. Les patients doivent être traités à la dose efficace la plus faible permettant une tolérabilité et une réponse clinique optimales.

Il faut réévaluer périodiquement le traitement pour déterminer s'il est nécessaire de le poursuivre et si la dose administrée est toujours la bonne.

Dans les études cliniques comparatives de courte durée, **les doses supérieures à 6 mg/jour ne procuraient pas une efficacité accrue suffisante** pour contrebalancer les effets indésirables liés à la dose apparus en cours de traitement.



Lignes directrices pour la schizophrénie : la tolérabilité est un déterminant clé du choix de l'antipsychotique

Aucun agent spécifique n'est recommandé dans les lignes directrices canadiennes (2017). Celles-ci fournissent uniquement des principes directeurs pour aiguiller le choix du traitement. Exemples :

Traitement aigu de la schizophrénie

« [...] le traitement doit être individualisé **en fonction de la tolérabilité** et de la trajectoire de la réponse, lesquelles peuvent varier d'une personne à l'autre. »

Traitement d'entretien de la schizophrénie

« L'idée voulant qu'il faille poursuivre le traitement en l'absence de symptômes, **particulièrement à la lumière du profil d'effets secondaires**, est difficile à accepter. »

La cariprazine pourrait être un choix qui convient à de nombreux patients.



Indication officielle de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie au Canada

VRAYLAR (cariprazine) est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

Des études cliniques comparatives ont montré que l'administration de VRAYLAR était associée à une **atténuation des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.**



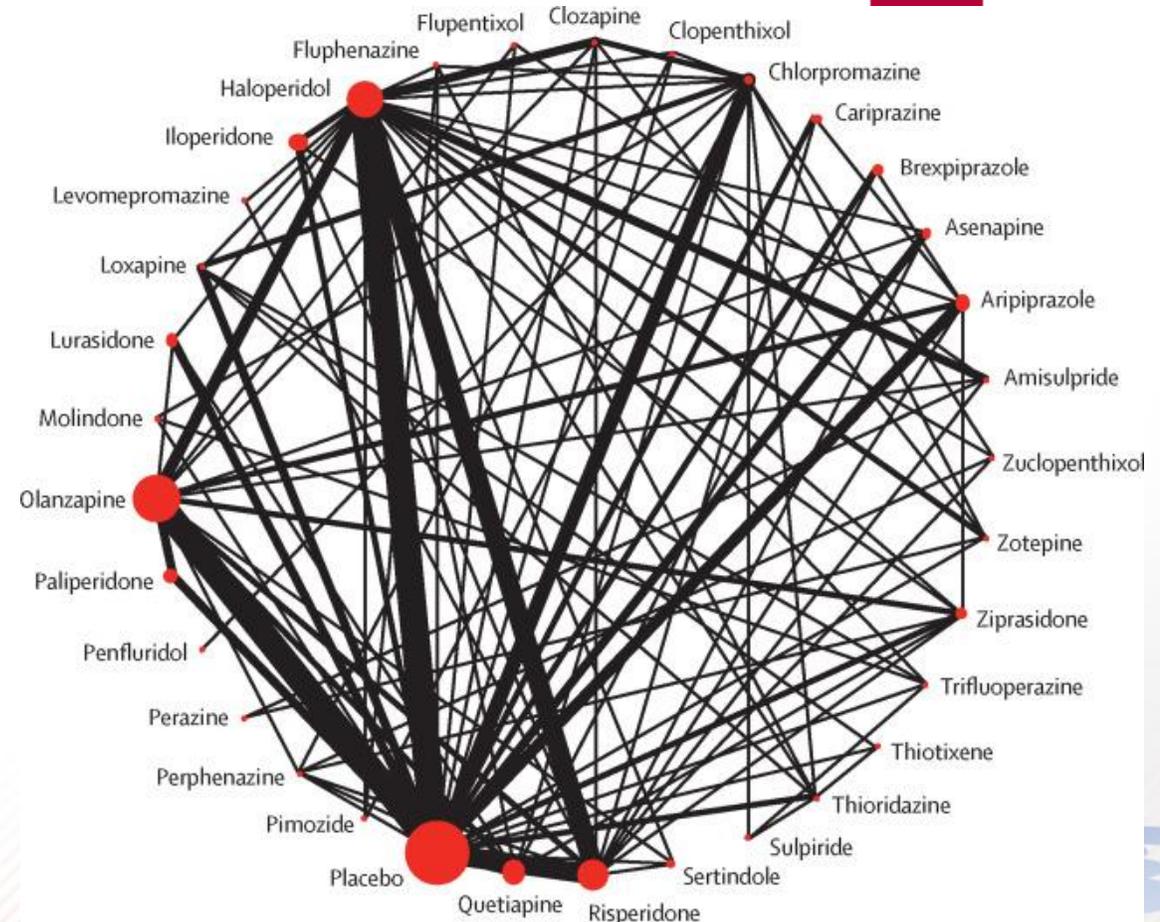
Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis



Maximilian Huhn, Adriani Nikolakopoulou, Johannes Schneider-Thoma, Marc Krause, Myrto Samara, Natalie Peter, Thomas Arndt, Lio Bäckers, Philipp Rothe, Andrea Cipriani, John Davis, Georgia Salanti, Stefan Leucht

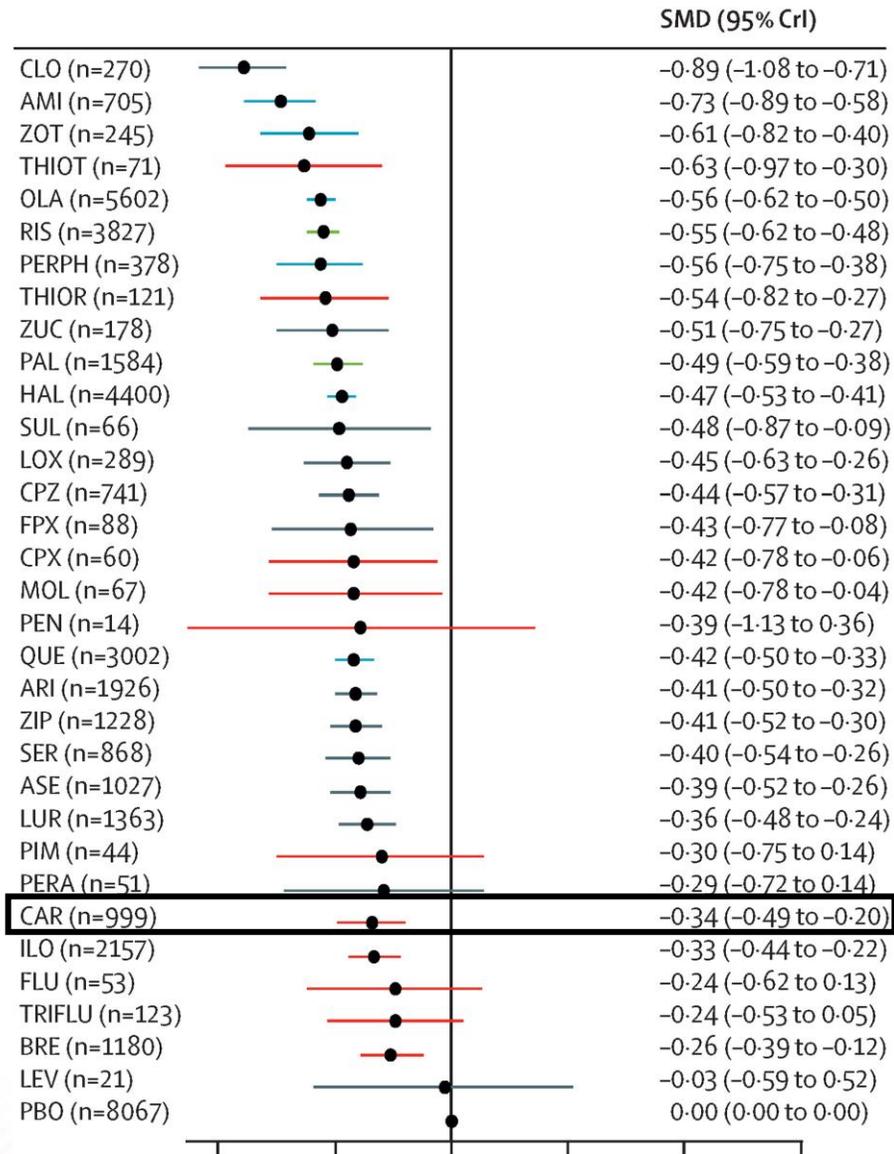


- Plus grande méta-analyse network en schizophrénie
- 402 études et 53,463 participants
- Mesure d'efficacité primaire = réduction des symptômes globaux dans la schizophrénie
- Mesures d'efficacité secondaire = réduction des symptômes positifs/négatifs/dépressifs, abandons, qualité de vie, fonctionnement

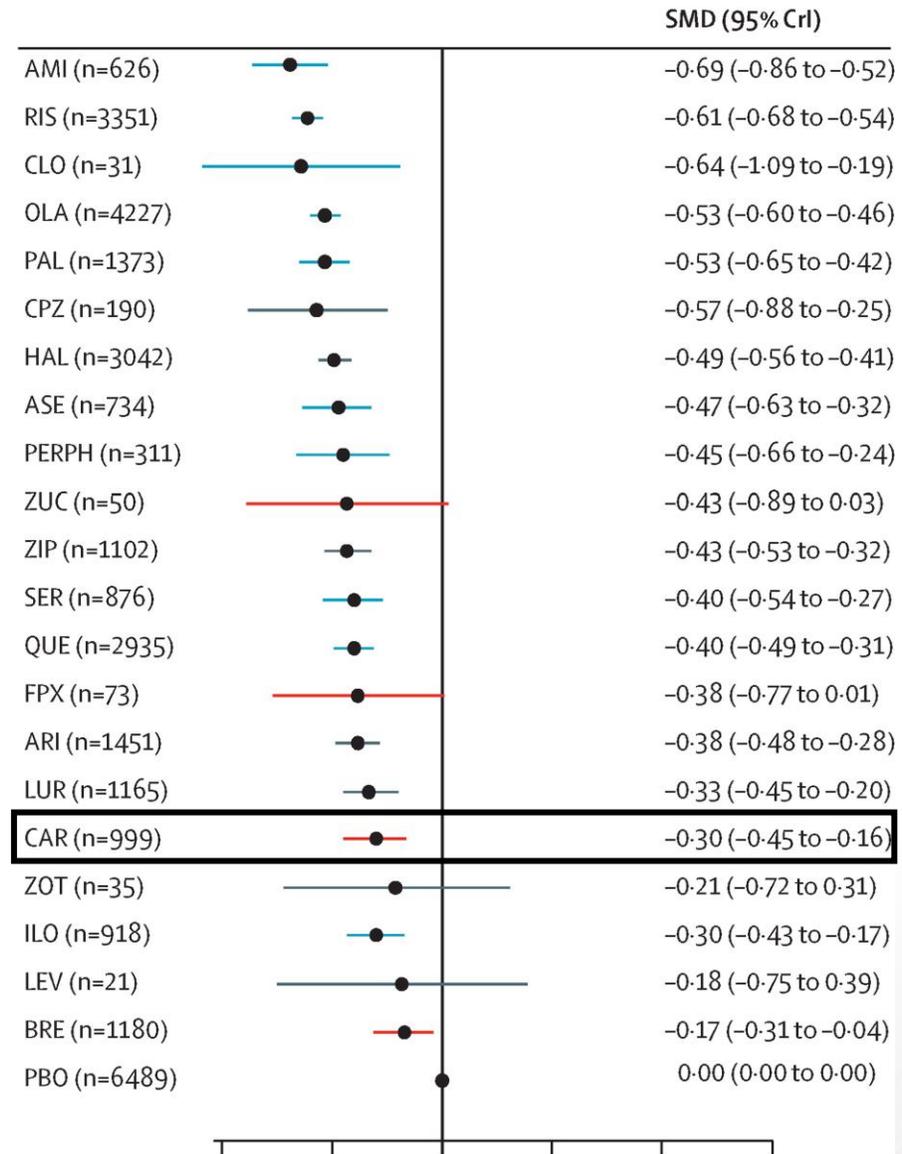


— High — Moderate — Low — Very low

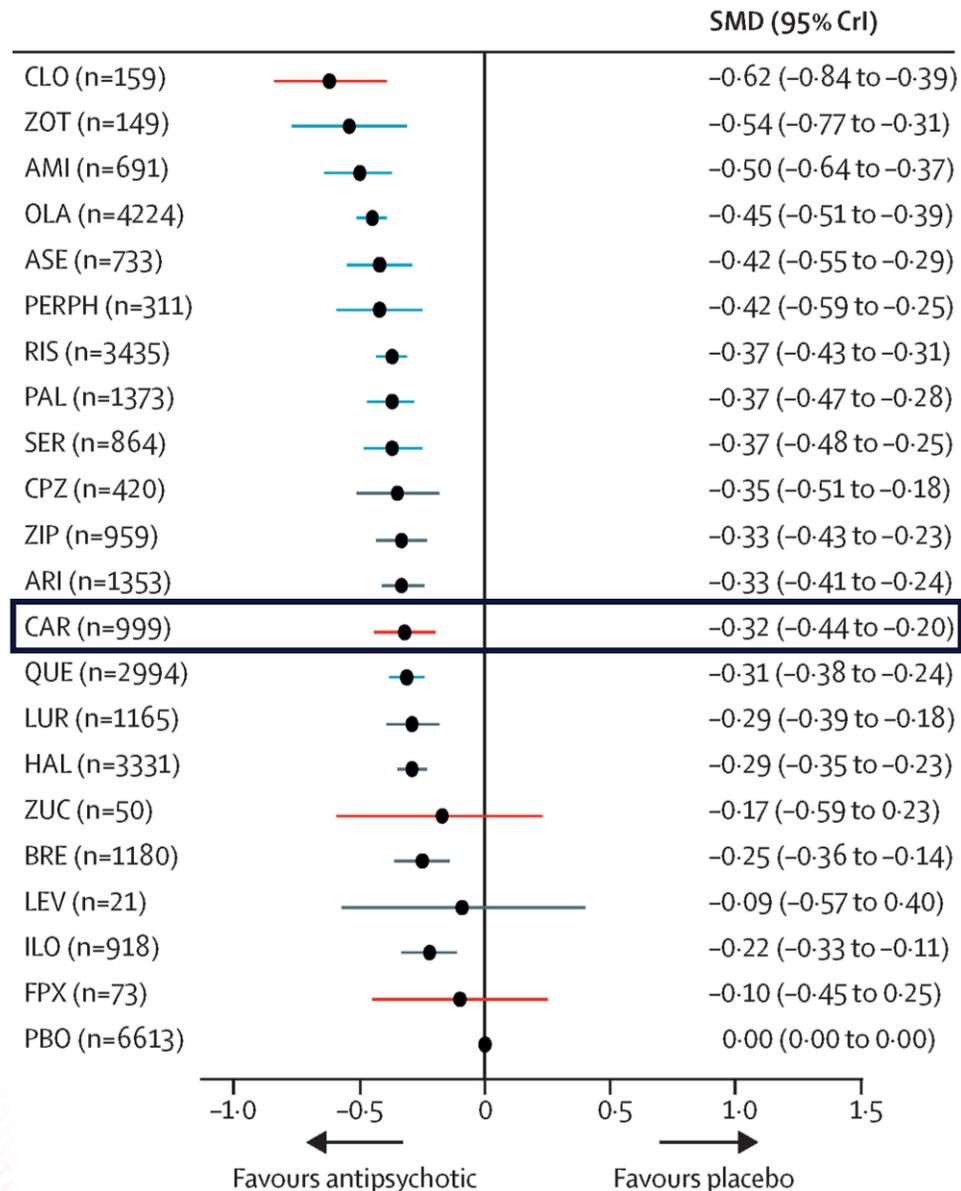
A Overall change in symptoms (N_T=218 [54%], n_T=40815 [76%])



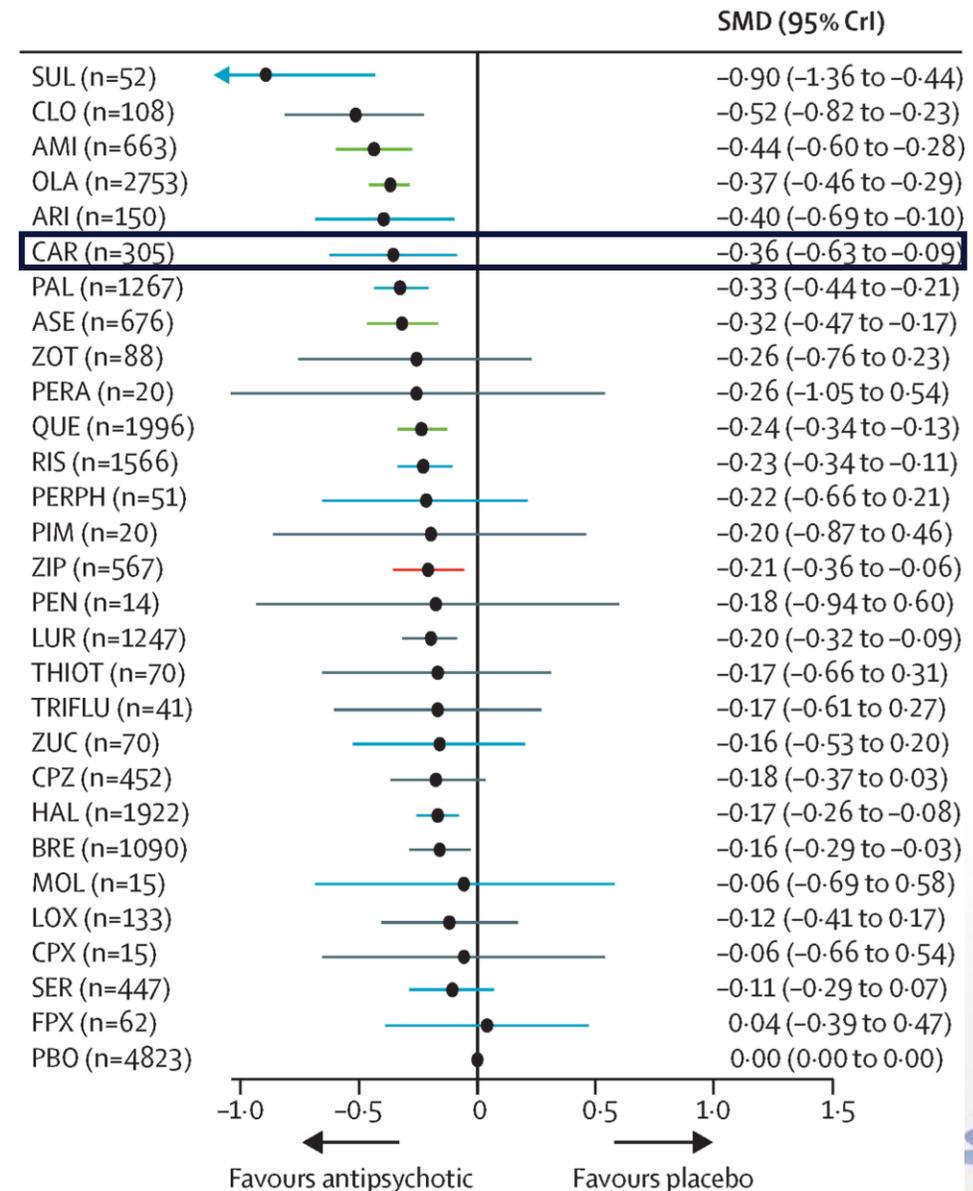
B Positive symptoms (N_T=117 [29%], n_T=31179 [58%])



C Negative symptoms ($N_T=132$ [33%], $n_t=32015$ [60%])



D Depressive symptoms ($N_T=89$ [22%], $n_t=19683$ [37%])



Conclusions

La cariprazine, un agoniste partiel des récepteurs D₂ et D₃ :

- est indiquée pour le traitement de la schizophrénie au Canada¹
- possède une très forte affinité pour le récepteur D₃, ce qui pourrait avoir des conséquences pour le traitement des symptômes négatifs et cognitifs^{2, 3}
- est associée à un faible risque d'effets indésirables métaboliques⁴
- possède un profil d'efficacité favorable et un profil de tolérabilité et d'innocuité acceptable dans le cadre des études cliniques sur la schizophrénie⁵⁻¹⁰
- répond aux critères guidant le choix du traitement dans les lignes directrices canadiennes pour la prise en charge de la schizophrénie¹¹



Take Home Message

- Efficacité similaire aux autres antipsychotiques.
- 2 avantages potentiels:
 - Profil de tolérabilité favorable
 - Efficace et indiqué pour les 2 phases du trouble bipolaire



Merci 😊

