|  |  |
| --- | --- |
| aripiprazole  | **PHARMACODYNAMIE**  |

Classe pharmacothérapeutique : Autres antipsychotiques (code ATC : N05AX12).

L'efficacité de l'aripiprazole dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I pourrait être due à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a et de son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. L'aripiprazole a montré des propriétés antagonistes dans des modèles animaux d'hyperactivité dopaminergique et des propriétés agonistes dans des modèles animaux d'hypoactivité dopaminergique. L'aripiprazole a montré une grande affinité in vitro pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, sérotoninergiques 5-HT1a et 5-HT2a, et une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D4, sérotoninergiques 5-HT2c et 5-HT7, alpha1-adrénergiques et histaminiques H1. L'aripiprazole a également montré une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques. Une interaction avec des récepteurs autres que les sous-types dopaminergiques et sérotoninergiques peut expliquer certains autres effets cliniques de l'aripiprazole.

Dans une étude de tomographie par émission de positron chez le volontaire sain, utilisant des doses allant de 0,5 à 30 mg administrées en une prise quotidienne pendant deux semaines, l'aripiprazole a entraîné une réduction dose-dépendante de la liaison du 11C-raclopride (un ligand du récepteur D2/D3) au niveau du noyau caudé et du putamen.

**Informations complémentaires sur les études cliniques chez l'adulte :**

***Agitation dans la schizophrénie et dans les troubles bipolaires de type I avec l'aripiprazole solution injectable :***

Dans deux études court terme (24 heures) contrôlées versus placebo portant sur 554 patients schizophrènes adultes présentant une agitation et des troubles du comportement, l'aripiprazole solution injectable a été associé à une amélioration des symptômes d'agitation/troubles du comportement significativement plus importante comparativement au placebo et similaire à l'halopéridol. Dans une étude court terme (24 heures) contrôlée versus placebo portant sur 291 patients atteints de troubles bipolaires de type I présentant une agitation et des troubles du comportement, l'aripiprazole solution injectable a été associé à une amélioration des symptômes d'agitation/troubles du comportement significativement plus importante comparativement au placebo et similaire au lorazépam.

L'amélioration versus baseline du score moyen à l'échelle PANSS Excitated Component observée à 2 heures, utilisée comme critère principal, était de 5,8 % pour le placebo, 9,6 % pour le lorazépam et 8,7 % pour l'aripiprazole. Dans des sous-groupes de patients présentant des épisodes bipolaires mixtes ou une agitation sévère, des résultats similaires à ceux observés sur la population totale de l'étude ont été observés mais aucune différence significative n'a pu être établie en raison d'un faible nombre de patients.

***Schizophrénie (avec l'aripiprazole par voie orale) :***

Dans trois études court terme (4 à 6 semaines) contrôlées versus placebo portant sur 1228 patients adultes schizophrènes présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques comparativement au placebo.

Chez les patients adultes ayant initialement répondu au traitement, Aripiprazole a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Dans une étude contrôlée versus halopéridol, le pourcentage de patients répondeurs avec maintien de la réponse au traitement à 52 semaines était similaire dans les deux groupes (aripiprazole par voie orale 77 % et halopéridol 73 %). Le pourcentage total de patients ayant terminé l'étude était significativement plus élevé chez les patients sous aripiprazole par voie orale (43 %) que chez les patients sous halopéridol par voie orale (30 %). Les scores des échelles utilisées comme critères secondaires, comprenant l'échelle PANSS et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS), ont montré une amélioration sous aripiprazole significativement plus importante que sous halopéridol.

Dans une étude contrôlée versus placebo de 26 semaines chez des patients adultes schizophrènes stabilisés, la réduction du taux de rechute a été significativement plus importante dans le groupe aripiprazole par voie orale (34 %) par rapport au groupe placebo (57 %).

*Prise de poids :*

Dans les études cliniques, l'aripiprazole par voie orale n'a pas provoqué de prise de poids cliniquement significative. Dans une étude internationale de 26 semaines en double aveugle et contrôlée versus olanzapine, ayant porté sur 314 patients adultes schizophrènes et dont le critère principal était la prise de poids, les patients ayant eu une prise de poids d'au moins 7 % (c'est-à-dire une prise de poids d'au moins 5,6 kg pour un poids moyen à l'inclusion d'environ 80,5 kg) étaient significativement moins nombreux sous aripiprazole par voie orale (N = 18, ou 13 % des patients évaluables) comparativement à l'olanzapine par voie orale (N = 45, ou 33 % des patients évaluables).

*Paramètres lipidiques :*

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées versus placebo chez l'adulte sur les paramètres lipidiques, il n'a pas été démontré que l'aripiprazole entraînait des modifications cliniquement significatives du taux de cholestérol total, de triglycérides, d'HDL et de LDL.

* Cholestérol total : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 5,18 mmol/l) à un niveau élevé (>= 6,22 mmol/l) était de 2,5 % pour l'aripiprazole et de 2,8 % pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de - 0,15 mmol/l (IC 95 % : - 0,182 ; - 0,115) pour l'aripiprazole et de - 0,11 mmol/l (IC 95 % : - 0,148 ; - 0,066) pour le placebo.
* Triglycérides à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 1,69 mmol/l) à un niveau élevé (>= 2,26 mmol/l) était de 7,4 % pour l'aripiprazole et de 7,0 % pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de - 0,11 mmol/l (IC 95 % : - 0,182 ; - 0,046) pour l'aripiprazole et de - 0,07 mmol/l (IC 95 % : - 0,148 ; - 0,007) pour le placebo.
* HDL : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (>= 1,04 mmol/l) à un niveau bas (< 1,04 mmol/l) était de 11,4 % pour l'aripiprazole et de 12,5 % pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de - 0,03 mmol/l (IC 95 % : - 0,046 ; - 0,017) pour l'aripiprazole et de - 0,04 mmol/l (IC 95 % : - 0,056 ; - 0,022) pour le placebo.
* LDL à jeun : l'incidence des modifications des taux variant d'un niveau normal (< 2,59 mmol/l) à un niveau élevé (>= 4,14 mmol/l) était de 0,6 % pour l'aripiprazole et de 0,7 % pour le placebo. La modification moyenne par rapport à la valeur initiale était de - 0,09 mmol/l (IC 95 % : - 0,139 ; - 0,047) pour l'aripiprazole et de - 0,06 mmol/l (IC 95 % : - 0,116 ; - 0,012) pour le placebo.

***Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I :***

Dans deux études cliniques de 3 semaines à doses flexibles en monothérapie, contrôlées versus placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Ces études cliniques incluaient des patients avec ou sans caractéristiques psychotiques et avec ou sans cycle rapide.

Dans une étude clinique de 3 semaines à dose fixe en monothérapie, contrôlée versus placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, l'aripiprazole n'a pas réussi à démontrer une efficacité supérieure au placebo.

Dans deux études cliniques de 12 semaines en monothérapie contrôlées versus placebo et versus substance active chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I avec ou sans caractéristiques psychotiques, l'aripiprazole a montré une efficacité supérieure au placebo à la 3e semaine et un maintien de l'efficacité comparable au lithium ou à l'halopéridol à la 12e semaine. L'aripiprazole a également montré une proportion comparable de patients en rémission symptomatique de la manie par rapport au lithium ou à l'halopéridol à la 12e semaine.

Dans une étude clinique de 6 semaines contrôlée versus placebo, incluant des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate en monothérapie pendant 2 semaines à des taux sériques thérapeutiques, l'association d'aripiprazole a eu pour effet une efficacité supérieure au lithium ou au valproate en monothérapie sur la réduction des symptômes maniaques.

Dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée versus placebo, suivie d'une phase d'extension de 74 semaines, chez des patients maniaques arrivés au stade de rémission sous aripiprazole pendant une phase de stabilisation, avant la randomisation, l'aripiprazole a montré une supériorité par rapport au placebo dans la prévention des récurrence bipolaires, principalement en prévenant les récidives d'épisodes maniaques mais n'a pas réussi à montrer une supériorité sur le placebo dans la prévention des récidives des épisodes dépressifs.

Lors d'un essai contrôlé versus placebo, sur 52 semaines, mené chez des patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes dans le cadre de troubles bipolaires de type I ayant atteint une rémission prolongée (scores totaux Y-MRS et MADRS <= 12) sous aripiprazole (10 mg/jour à 30 mg/jour) en association au lithium ou au valproate pendant 12 semaines consécutives, l'association à l'aripiprazole a démontré une supériorité sur le placebo avec une diminution de risque de 46 % (hazard ratio de 0,54) dans la prévention des récidives bipolaires et une diminution de risque de 65 % (hazard ratio de 0,35) dans la prévention des récidives d'épisodes maniaques comparé au placebo en association. L'aripiprazole en association a démontré une supériorité sur le placebo sur le score CGI-BP de sévérité de la maladie (manie), critère d'évaluation secondaire. Dans cet essai, les investigateurs ont assigné aux patients, en ouvert, soit du lithium soit du valproate en monothérapie, afin de déterminer une non-réponse partielle. Les patients étaient stabilisés pendant au moins 12 semaines consécutives avec l'association aripiprazole et le même thymorégulateur. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés afin de continuer le même thymorégulateur avec l'aripiprazole ou le placebo en double aveugle. Quatre sous-groupes de thymorégulateurs ont été évalués pendant la phase randomisée : aripiprazole + lithium ; aripiprazole + valproate ; placebo + lithium ; placebo + valproate. Les taux Kaplan-Meier pour la récidive de tout épisode d'humeur dans le bras des traitements en association étaient de 16 % pour aripiprazole + lithium et de 18 % pour aripiprazole + valproate comparés à 45 % pour placebo + lithium et 19 % pour placebo + valproate.

**Population pédiatrique :**

* Schizophrénie chez l'adolescent (avec l'aripiprazole forme orale) :
Dans un essai de 6 semaines contre placebo mené chez 302 patients adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans) présentant des symptômes positifs ou négatifs, l'aripiprazole a été associé à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques supérieure au placebo. Dans une sous-analyse de patients adolescents âgés de 15 à 17 ans, représentant 74 % de la population totale incluse, le maintien de l'effet a été observé sur l'essai d'extension de 26 semaines en ouvert.
* Épisodes maniaques dans troubles bipolaires de type I chez l'enfant et l'adolescent :
L'aripiprazole a été étudié lors d'un essai de 30 semaines contrôlé versus placebo conduit chez 296 enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans), atteints de troubles bipolaires de type I avec des épisodes maniaques ou mixtes accompagnés ou non de caractéristiques psychotiques selon les critères du DSM-IV, et présentant un score YMRS initial >= 20. Parmi les patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité, 139 patients présentaient un diagnostic de TDAH associé.
L'aripiprazole a montré une supériorité dans l'évolution du score total YMRS aux 4e et 12e semaines par rapport au placebo. Dans une analyse post-hoc, l'amélioration par rapport au placebo a été plus marquée chez les patients présentant une comorbidité de TDAH comparé au groupe sans TDAH, alors qu'il n'y avait pas de différence avec le placebo. L'effet sur la prévention des récidives n'a pas été établi.

|  |
| --- |
| Tableaux 1 : Amélioration moyenne du score YMRS initial par pathologie psychiatrique associée  |
| Avec pathologie psychiatrique associée  | Sem 4  | Sem 12  | TDAH  | Sem 4  | Sem 12  |
| Aripiprazole 10 mg (n = 48)  | 14,9  | 15,1  | Aripiprazole 10 mg (n = 44)  | 15,2  | 15,6  |
| Aripiprazole 30 mg (n = 51)  | 16,7  | 16,9  | Aripiprazole 30 mg (n = 48)  | 15,9  | 16,7  |
| Placebo (n = 52)(a)  | 7  | 8,2  | Placebo (n = 47)(b)  | 6,3  | 7  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sans pathologie psychiatrique associée  | Sem 4  | Sem 12  | Sans TDAH  | Sem 4  | Sem 12  |
| Aripiprazole 10 mg (n = 27)  | 12,8  | 15,9  | Aripiprazole 10 mg (n = 37)  | 12,7  | 15,7  |
| Aripiprazole 30 mg (n = 25)  | 15,3  | 14,7  | Aripiprazole 30 mg (n = 30)  | 14,6  | 13,4  |
| Placebo (n = 18)  | 9,4  | 9,7  | Placebo (n = 25)  | 9,9  | 10  |

* (a)  n = 51 à la 4e semaine

(b)  n = 46 à la 4e semaine
Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours du traitement chez les patients recevant 30 mg d'aripiprazole étaient les troubles extrapyramidaux (28,3 %), la somnolence (27,3 %), les céphalées (23,2 %) et les nausées (14,1 %). La prise moyenne de poids dans un intervalle de traitement de 30 semaines était de 2,9 kg comparé à 0,98 kg chez les patients traités par le placebo.
* Irritabilité associée à un trouble autistique chez les patients pédiatriques (cf Posologie et Mode d'administration) : L'aripiprazole a été étudié chez des patients âgés de 6 à 17 ans à travers 2 études de 8 semaines, contrôlées versus placebo (l'une à dose flexible [2-15 mg/jour] et l'autre à dose fixe [5, 10, ou 15 mg/jour]) et une étude en ouvert de 52 semaines. La dose initiale était de 2 mg/jour, augmentée à 5 mg/jour au bout d'une semaine, puis augmentée par paliers hebdomadaires de 5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose requise. Plus de 75 % des patients avaient un âge inférieur à 13 ans. L'aripiprazole a démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo sur la sous-échelle « irritabilité » de l'échelle Aberrant Behaviour Checklist. Néanmoins, la pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Le profil de tolérance incluait l'évaluation de la prise de poids et des modifications des taux de prolactine. La durée de l'étude de tolérance à long terme était limitée à 52 semaines. Dans les études poolées, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml), dans le groupe des patients traités par aripiprazole, était respectivement de 27/46 (58,7 %) et de 258/298 (86,6 %). Dans les études contrôlées versus placebo, la prise moyenne de poids était de 0,4 kg pour le bras placebo et de 1,6 kg pour le bras aripiprazole.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Aripiprazole dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires affectifs (cf Posologie et Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).