

DOSSIER DU CNHIM 2/3 – 2018

RESUME

Les troubles schizophréniques se caractérisent par des symptômes hétérogènes, classables en trois groupes : « positifs », « négatifs », et une désorganisation de la pensée et du comportement. **Deux définitions** : celle de la classification internationale des maladies (CIM 10 ou ICD 10) élaborée par l'OMS, et celle du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'association américaine de psychiatrie (DSM V). Aujourd'hui les troubles schizophréniques concernent 21 millions de personnes dont 600 000 en France, aussi bien les femmes que les hommes, et se déclarent le plus souvent à l'adolescence. **Les facteurs étiologiques** sont multiples - génétiques, neurobiologiques, neurodéveloppementaux et socio-environnementaux.

La thérapie médicamenteuse repose sur les neuroleptiques (NL). On distingue les NLAT des NLAT -typiques et atypiques - selon leur seul profil de tolérance neurologique.

Les NLAT sont efficaces sur la symptomatologie positive (hallucination et délire) grâce au blocage des récepteurs dopaminergique D2. Mais la survenue de troubles moteurs (dystonies, syndrome moteur extrapyramidal et dyskinésies tardives) limite leur utilisation.

Les NLAT exercent des actions antagonistes D2 et sérotoninergique 5-HT2A (qui permet une réduction du risque d'effets extrapyramidaux). Mais ils présentent des effets indésirables gênants (syndrome métabolique, hypotension orthostatique et effets cholinergiques).

Tous les NL ont une efficacité supérieure au placebo. Quatre NLAT (**amisulpride, clozapine, olanzapine et rispéridone**) ont montré une efficacité supérieure à celle des NLAT sur les symptômes positifs et négatifs. **La clozapine** présente la meilleure réponse. **L'aripiprazole et la quétiapine** ont été comparables aux NLAT. **L'olanzapine et la rispéridone** ont été supérieurs aux NLAT sur le taux de rechute mais pas l'amisulpride, l'aripiprazole et la clozapine.

Stratégie thérapeutique. L'objectif du traitement est de prévenir et réduire les symptômes et d'éviter les rechutes. La monothérapie est à privilégier. Il faut rechercher la dose minimale efficace. La réponse doit être évaluée après 4 à 6 semaines. Le choix du NL est fonction de la gestion du risque lié au malade et de sa symptomatologie. Les NLAT ont des effets dose-dépendants variables d'un sujet à l'autre. **Les NLAT sont à privilégier en première intention : amisulpride, aripiprazole, rispéridone.** L'observance doit être évaluée régulièrement. **La clozapine** doit être utilisée plus précocement, après échec de 2 lignes de traitement conduites à posologie et durée optimales, à des concentrations ≥ 350 ng/mL pendant une durée minimale de 12 semaines. Parfois des **add-on ou boosters** sont associés : régulateurs de l'humeur, anticonvulsifs, antidépresseurs et/ou de benzodiazépines.

La prescription des **NLAT à action prolongée (NAP)** ne doit être envisagée que chez des malades déjà stabilisés avec une formulation à libération immédiate

Plusieurs comorbidités doivent être prises en compte chez les malades schizophrènes traités par NLAT.

Chez l'enfant ou l'adolescent peu de NLAT ont une AMM dans cette indication. **Chez la femme enceinte et le sujet âgé**, évaluer la balance bénéfique/risque. L'utilisation des NLAT nécessite une **surveillance biologique**. Parmi les effets indésirables, qui doivent être traités, **le risque de syndrome malin**, rare, est à surveiller en raison de sa gravité.

L'éducation thérapeutique est un atout supplémentaire d'optimisation thérapeutique pour les malades.

Mots-clés : amisulpride, clozapine, neuroleptique atypique, neuroleptique typique, neuroleptique à action prolongée, olanzapine, quétiapine, rispéridone, trouble schizophrénique.

Abstract. Neuroleptics in Schizophrenic disorders

Schizophrenic disorders are characterized by heterogeneous symptoms, classifiable into three groups: "positive", "negative", and a disorganization of thought and behavior. **Two definitions:** the International Classification of Diseases (ICD 10 or ICD 10) developed by WHO, and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association (DSM V).

Etiological factors are multiple - genetic, neurobiological, neurodevelopmental and socio-environmental.

Drug therapy relies on neuroleptics (NL). NLATs are distinguished from NLATs - typical and atypical - according to their neurological tolerance profile.

NLTs are effective on positive symptomatology (hallucinations and delusions) due to dopamine D2 receptors blockade. But the occurrence of motor disorders (dystonia, extrapyramidal motor syndrome and tardive dyskinesia) limits their use.

NLATs exert antagonistic actions D2 and serotonergic 5-HT_{2A} (which allows a reduction of the risk of extrapyramidal effects). But they present annoying side effects (metabolic syndrome, orthostatic hypotension and cholinergic effects).

All NLs are superior to placebo. Four NLATs ([amisulpride](#), [clozapine](#), [olanzapine](#) and [risperidone](#)) were more effective than NLT in positive and negative symptoms. [Clozapine](#) has the best response. [Aripiprazole](#) and [quetiapine](#) were comparable to NLTs. [Olanzapine](#) and [risperidone](#) were higher than NLT in relapse rate but not [amisulpride](#), [aripiprazole](#) and [clozapine](#). **Therapeutic Strategy**. The goal of treatment is to prevent and reduce symptoms and to avoid relapses. Monotherapy is preferred. The minimum effective dose must be sought. The response should be evaluated after 4 to 6 weeks. The choice of the NL depends on the management of the risk related to the patient and his symptomatology. NL have variable dose-dependent effects from one subject to another. [NLAT is preferred in first intention: amisulpride, aripiprazole, risperidone](#). Compliance should be evaluated regularly. [Clozapine](#) should be used earlier, after failure of 2 treatment lines at optimal dosages and durations, at ≥ 350 ng / mL for a minimum of 12 weeks.

Sometimes [add-ons or boosters](#) are associated: mood regulators, anticonvulsants, antidepressants and / or benzodiazepines. Prescription of [long-acting NL \(NAP\)](#) should be considered only in patients already stabilized with immediate-release formulation. NL use requires [biological monitoring](#). Among the side effects that need to be treated, the risk of [malignant syndrome](#), rare, should be monitored because of its severity.

[Therapeutic education](#) is an additional asset of therapeutic optimization for patients.

Keywords: amisulpride, atypical neuroleptic, clozapine, long-acting neuroleptic, olanzapine, quetiapine, risperidone, schizophrenic disorder, typical neuroleptic.