



HAL
open science

Trajectoire des schizophrènes résistants : de la dépendance aux soins à l'insertion sociale

Camille Petit

► **To cite this version:**

Camille Petit. Trajectoire des schizophrènes résistants : de la dépendance aux soins à l'insertion sociale. Psychiatrie et santé mentale. 2013. dumas-00913377

HAL Id: dumas-00913377

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00913377v1>

Submitted on 3 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2013

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

PETIT Camille

Née le 28 Mai 1984 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 OCTOBRE 2013

**TRAJECTOIRE DES SCHIZOPHRENES RESISTANTS : DE LA DEPENDANCE
AUX SOINS A L'INSERTION SOCIALE**

PRESIDENT DU JURY : PROFESSEUR Priscille GERARDIN

DIRECTEUR DE THESE : DOCTEUR Olivier GUILLIN

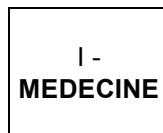
ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT – M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN – E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M^{le} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY – P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF – .TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON – C.WINCKLER - L.M.WOLF**



PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Mme Françoise BEURET-BLANQUART réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON tropicales	HCN	Maladies infectieuses et
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW santé	HCH	Epidémiologie, économie de la
M. Jean - Nicolas DACHER Médicale	HCN	Radiologie et Imagerie
M. Stéfan DARMONI Médicale/Techniques de communication	HCN	Informatique
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET Interne - Gériatrie.	HB	Thérapeutique/Médecine –
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUKROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie Orthopédique -
M. Fabrice DUPARC Orthopédique et Traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie
M. Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie

M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
Mme Annie LAQUERRIERE pathologiques	HCN	Anatomie cytologie
M. Vincent LAUDENBACH chirurgicale	HCN	Anesthésie et réanimation
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON maxillo-faciale	HCN	Stomatologie et chirurgie
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie

Mme Nathalie RIVES et de la reprod.	HCN	Biologie et méd. du dévelop.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>) Médecine d'urgence	HCN	Réanimation Médicale,
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER chirurgicale	HCN	Anesthésiologie Réanimation
M. Pierre VERA l'image	C.B	Biophysique et traitement de
M. Eric VERIN réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS moléculaire	HCN	Biochimie et biologie
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition

M. Manuel ETIENNE tropicales	HCN	Maladies infectieuses et
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER chirurgicale	HCN	Anesthésie - Réanimation
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER santé	HCN	Epidémiologie, économie de la
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD moléculaire	HCN	Biochimie et Biologie
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB la santé	Législation pharmaceutique et économie de
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI	Chimie Analytique
Mlle Virginie OXARAN	Microbiologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

**III –
MEDECINE
GENERALE**

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS

CHS - Centre Hospitalier

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT Minérale	Chimie Générale et
M. Thierry BESSON thérapeutique	Chimie
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB Economie de la Santé	Législation,
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA Galénique	Pharmacie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**
moléculaire

Biochimie et biologie

(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**
moléculaire

Biochimie et biologie

(UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN**
(Néovasc)

Neurosciences

Mme Pascaline **GAILDRAT**
moléculaire humaine

Génétique

(UMR 1079)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**
Inserm 1076)

Physiologie (Unité

Mme Isabelle **TOURNIER**
1079)

Biochimie (UMR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei **FETISSOV**
ADEN)

Physiologie (Groupe

Mme Su **RUAN**

Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur GERARDIN, vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie vivement.

Soyez assurée, Madame le Professeur, de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur JOLY, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DOUCET, Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GUILLIN, vous m'avez accueillie dans votre service et vous avez su susciter mon intérêt pour les psychoses résistantes.

Vos connaissances et la richesse de vos enseignements ont marqué les différentes étapes de mon internat.

Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de mes sincères remerciements.

Aux différents médecins Vernonnais, Ebroïciens, Havrais, Rouennais et Parisiens rencontrés au cours de mes études et qui m'ont donné goût à la médecine et à la psychiatrie.

A Arthur et Constance, vous faites de moi une mère accomplie.

A Michaël, pour ta patience, ton soutien et ton amour.

A mes parents, vous m'avez permis de réaliser ces études de médecine, avec toute ma reconnaissance.

A mes grands-parents disparus.

A Caroline et Antoine, pour avoir toujours été là.

A Amélie, en témoignage de ma profonde amitié et en souvenir de ces longs mois de révisions de P1 inoubliables, plus que le travail je crois que toi comme moi on se rappelle surtout des fous rires et de l'adrénaline de ces révisions hors du temps.

A Laurence, Nancya, Céline, Laëtitia, Youcha pour tout ce chemin fait ensemble depuis l'externat.

A Anne-charlotte, Aurélie et Claire merci pour tous ces bons moments passés depuis le début de l'internat et j'espère bien d'autres encore, version mamans cette fois ci.

A Macarena, pour ton énorme soutien durant ces derniers longs mois et en souvenir de nos discussions à n'en plus finir sur l'autoroute.

A Aurore, Camille, Olivia, pour cette amitié.

TRAJECTOIRE DES SCHIZOPHRENES RESISTANTS :

DE LA DEPENDANCE AUX SOINS A L'INSERTION

SOCIALE

I. Introduction	21
II. Les variables pouvant expliquer le phénomène de la dépendance aux soins et des hospitalisations itératives.....	25
A. le handicap, notion centrale dans la schizophrénie	26
1. De la démence à la schizophrénie, histoire d'une maladie	26
2. Evolution du concept.....	28
a) Le modèle de vulnérabilité-stress	29
3. Apparition de la notion de résistance	30
a) Historique	30
b) Les critères de schizophrénie résistante.....	32
(1) Les critères de Kane (1988).....	32
(2) Critères de schizophrénies résistantes selon May et Dencker :	35
(3) Les critères de résistance selon Brenner	35
c) Les critères de rémission.....	36
d) Facteurs possibles de résistance.....	37
(1) Facteurs liés au patient.....	37
(2) Facteurs familiaux.....	38
(3) Facteurs socio-environnementaux	38
(4) Facteurs pharmacologiques de réponse aux antipsychotiques	38
e) Résistance et chronicité	39
B. Les comorbidités addictives	42
1. Le cannabis	42
2. L'alcool.....	43
3. La cocaïne	43
4. Le tabac	44
C. l'autonomie pré-morbide.....	47
D. L'observance	48
1. Définition, caractéristiques	48
a) L'observance	48
b) La compliance	49
c) L'adhésion thérapeutique.....	49
d) L'alliance thérapeutique.....	49
2. Classification, mesures, méthodes variées et standardisées	51
a) Types de non-observance	52
(1) Médicamenteuse.....	52
(2) Règles hygiéno-diététiques.....	52
(3) Suivi.....	53

b) Fréquence de la non-observance.....	54
3. Conséquences de la non observance.....	55
a) Individuelles.....	55
b) Collectives.....	55
4. Facteurs qui influencent l'observance.....	56
a) Facteurs propres à la maladie.....	57
(1) L'insight.....	57
(2) Les troubles cognitifs.....	59
(3) L'impulsivité -instabilité du caractère.....	64
b) Facteurs propres au médicament.....	64
(1) Efficacité thérapeutique.....	64
(2) Effets secondaires.....	65
(3) Mode d'administration.....	66
(4) La nécessité d'une surveillance biologique.....	66
(5) Posologie utilisée.....	66
(6) Polymédications.....	67
c) Facteurs liés au médecin.....	67
d) Facteurs environnementaux.....	68
e) Le temps.....	68
E. facteurs environnementaux et liés au système de soin.....	70
1. Liés au patient.....	70
a) L'intensité des symptômes.....	70
b) L'âge-sexe.....	70
2. Liés aux médicaments.....	71
3. Liés au système de soin.....	72
4. Liés aux variables environnementales.....	75
III. Les stratégies a mettre en place.....	78
A. Optimisation du traitement chimiothérapique.....	79
1. Le traitement antipsychotique.....	79
a) Données issues des méta-analyses indépendantes.....	80
(1) Méta-analyses comparant les antipsychotiques de seconde génération aux antipsychotiques de première génération.....	80
(2) Méta-analyses comparant l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération entre eux	83
b) Données issues des études comparatives de forte puissance.....	85
2. Le traitement par Clozapine.....	89
3. Optimiser la dose.....	90
4. Potentialisation par association d'antipsychotiques.....	91

a)	Association clozapine-aripiprazole.....	91
b)	Association clozapine-amisulpride.....	92
c)	Association clozapine-risperidone.....	92
d)	Association clozapine-halopéridol.....	93
5.	Potentialisation par antidépresseurs.....	93
6.	Potentialisation par régulateurs de l'humeur.....	93
7.	Autres stratégies.....	94
8.	L'électroconvulsivothérapie.....	94
9.	La rTMS.....	95
B.	Les moyens thérapeutiques non chimiothérapeutiques.....	96
1.	Rehabilitation psychosociale.....	96
a)	Définitions.....	96
b)	Rappel historique.....	97
c)	Reconnaissance légale de la notion de handicap psychique.....	99
d)	Bases théoriques.....	100
e)	Objectifs.....	102
2.	Remédiation cognitive précoce.....	103
a)	Evaluation psychologique.....	104
b)	Outils.....	104
c)	Les troubles cognitifs au centre de la prise en charge.....	106
3.	Psychoéducation.....	109
a)	Développer le répertoire des compétences psychosociales.....	111
b)	L'éducation à la santé et au traitement.....	112
c)	Le suivi intensif dans le milieu.....	114
d)	Soutien des familles.....	114
4.	La réhabilitation au sein des soins : services sanitaires et sociaux.....	116
a)	Les services ambulatoires de soins de moyenne durée.....	116
(1)	Les services ambulatoires de soins de moyenne durée polyvalents.....	116
(2)	Les services ambulatoires de soins de moyenne durée spécialisés.....	117
b)	Les unités de longue durée à prédominance sanitaire.....	117
c)	Les unités ambulatoires de longue durée, à prédominance sociale.....	117
(1)	L'hébergement.....	117
(2)	L'accompagnement.....	118
(3)	L'occupationnel et le répit.....	119
(4)	l'aide au travail et à la réinsertion.....	119
d)	Les services d'aide aux prestations administratives, financières et tutélaires.....	119
5.	Prise en charge des addictions.....	120
IV.	Une prise en charge intégrée vers une autonomisation.....	121

A. de la désinstitutionnalisation à la pluridisciplinarité	122
B. mise en place du processus de rehabilitation.....	124
1. L'articulation des acteurs garantit la cohérence des actions.....	124
2. Planification des structures et des moyens humains.....	124
3. Evaluation fonctionnelle des besoins et des ressources personnelles et environnementales disponibles	125
4. Projet de réinsertion	125
C. Vers une amélioration de la qualité de vie et une insertion sociale.....	127
V. Vignette clinique : Mr M	129
1. Anamnèse :.....	130
2. Mode de vie :	130
3. Histoire de la maladie	130
4. Hospitalisation dans l'unité de psychoses résistantes	132
5. Devenir après la sortie.....	133
VI. L'étude des patients	134
A. OBJECTIFS.....	135
B. METHODE	136
C. RESULTATS.....	136
1. Données démographiques	136
2. Données cliniques.....	137
3. Symptomatologie	138
4. Nombre et durée cumulée des hospitalisations	139
5. Niveau d'études	141
6. Addiction	142
7. Impulsivité.....	143
8. Observance	143
9. Mode d'hospitalisation	144
10. Mesure de protection	144
11. L'autonomie pré-morbide	145
12. Environnement	145
13. Le profil cognitif.....	145
14. Traitements reçus depuis le diagnostic.....	147
15. Stratégie médicamenteuse : traitement actuel.....	147
16. Stratégie non médicamenteuse.....	149
17. Devenir	150

a) Devenir de l'ensemble de l'échantillon.....	150
D. DISCUSSION	153
VII. Conclusion	155
VIII. Bibliographie	159

I. INTRODUCTION

« La première réflexion que je soumets aux lecteurs est une question : peut-on concevoir une psychiatrie qui ne tiendrait pas compte de l'insertion de l'homme dans la société ? »

G.DAUMEZON

Le psychiatre qui prend en charge les patients schizophrènes à l'hôpital, et en particulier les schizophrènes résistants, est confronté à deux écueils difficilement conciliables ; celui de permettre à ces patients d'être le moins symptomatique possible, souvent grâce à une hospitalisation longue, parfois « sans fin », protégeant ainsi le patient de la société et la société du patient, apaisant ainsi le malade et sa maladie ; mais il doit maintenant, au temps des économies de la santé, et du désir d'autonomie des patients, limiter le temps d'hospitalisation de ces patients au strict temps nécessaire.

La réhabilitation psycho sociale est ainsi apparue, essayant de limiter la dépendance aux soins des malades schizophrènes, en diminuant les hospitalisations itératives et en facilitant la sortie de l'hôpital « asile ».

Après avoir connu une longue période asilaire, la France a connu un mouvement massif de désinstitutionalisation dans les années 1960, avec le développement de la psychiatrie de secteur, époque où sont apparus les débuts de l'accompagnement des malades en dehors des hôpitaux, la naissance de la réhabilitation psychosociale.

Dans les suites du mouvement de l'antipsychiatrie, les soignants avaient reconnu l'effet néfaste et désocialisant de la mise à l'écart et des structures plus proches des patients ont été créées.

De nombreux patients sont ainsi sortis des hôpitaux, en lien avec la politique de secteur mais aussi du fait de la fermeture d'un grand nombre de lit pour des raisons économiques ; avec les aléas d'une « liberté » donnée brutalement à des personnes gravement malades, qui ont ainsi pu se retrouver marginalisés, en rupture de soins, avec parfois des passages à l'acte qui ont pu être médiatisés.

Les lois sur les hospitalisations sous contrainte ont d'ailleurs été réformées ces dernières années, avec un durcissement des conditions de sortie.

La loi de juillet 2011, réformant celle de 1990, a suscité de vives réactions, avec l'irruption de l'avis du Juge des libertés dans la prise en charge des patients hospitalisés sous contrainte, protégeant ainsi le patient d'hospitalisations abusives, mais protégeant également la société de ceux qui seraient les plus dangereux, en ne donnant plus la responsabilité de leur sortie au seul psychiatre mais à des experts ou autres collègues de psychiatres donnant un avis validé par le préfet.

Ainsi, à l'heure des débats idéologiques entre le tout sécuritaire et la nécessité de diminuer les coûts de santé publique, il apparaît essentiel pour le psychiatre de redonner autant que possible à ces malades une vie hors des murs, en limitant le temps d'hospitalisation.

Durant mon internat, j'ai eu l'occasion de travailler dans l'unité de prise en charge des psychoses résistantes du Centre Hospitalier du Rouvray ; j'ai pu voir qu'il était possible de faire sortir des patients hospitalisés depuis de nombreuses années, leur permettant de retrouver une relative autonomie psychique et sociale dans la cité, ceci au prix de programme de soins conséquents, globaux, avec une prise en charge individualisée et pluri dimensionnelle.

J'y ai ainsi fait, pour mon mémoire de DES, une étude rétrospective sur quarante deux dossiers de patients schizophrènes résistants, pris en charge dans cette unité, cherchant à comprendre ce qui pouvait favoriser leur autonomisation et analysant les facteurs de risques et de protection face à la chronicisation.

Dans cette thèse d'exercice, nous avons effectué une revue de la littérature, étudiant la schizophrénie résistante et la réhabilitation psychosociale sur le plan théorique, que nous illustrerons par une vignette clinique et par l'étude clinique susmentionnée.

Après avoir vu les facteurs expliquant la dépendance chronique aux soins, nous verrons les stratégies à mettre en place pour réintégrer ces malades dans la communauté et aboutir ainsi à une prise en charge intégrée, globale, pluridisciplinaire afin d'aller vers une amélioration de la qualité de vie et une insertion sociale.

II. LES VARIABLES POUVANT EXPLIQUER LE PHENOMENE DE LA DEPENDANCE AUX SOINS ET DES HOSPITALISATIONS ITERATIVES

A. LE HANDICAP, NOTION CENTRALE DANS LA SCHIZOPHRENIE

1. De la démence à la schizophrénie, histoire d'une maladie

Emil Kraepelin,(133)(134) grand psychiatre de Munich, père de la nosographie moderne, dont le *Traité de psychiatrie* avec ses éditions successives a eu une influence considérable, rassemblait dans un groupe unifié plusieurs tableaux pathologiques et proposait le modèle unitaire de *dementia praecox* en 1898.

En 1899, dans la 6ème édition du *Traité de Psychiatrie*, qui consacre le 5ème chapitre à la démence précoce, il regroupe en une seule entité trois syndromes jusque-là décrits séparément :

- la démence paranoïde
- la catatonie
- l'hébéphrénie

Le principe de classement était donc l'évolution, qui amenait le malade en fin de parcours à un état terminal de démence ou plutôt d'abrutissement.

Eugen Bleuler(133), élève de A. Forel auquel il succéda, a été formé en Suisse, à Paris, à Londres et à Munich, avant de devenir professeur à Zurich. En **1911**, il propose un nouveau concept de schizophrénie.

Il a préalablement critiqué le terme de « *démence précoce* » et lui substitue « *schizophrénie* », *schizo* en grec signifiant coupure, élément clé du concept, traduit en français par dissociation. Pour lui ce terme désigne un groupe de maladies « *l'individualisation de ce concept est provisoire, dans la mesure où il faudra la dissoudre par la suite* ».

« *Nous désignons sous ce terme, un groupe de psychose qui évolue sur le mode chronique ou par poussées, qui peut s'arrêter ou rétrocéder à n'importe quel stade, mais qui ne permet sans doute pas de restitution ad integrum complète. Ce groupe est caractérisé par une altération de la pensée, du sentiment et des relations avec le monde extérieur d'un type*

spécifique qu'on ne rencontre nulle part ailleurs. Il existe dans tous les cas une scission plus ou moins nette du fonctionnement psychique. La personnalité perd son unité, les idées ne sont pensées qu'en partie, des fragments d'idées sont assemblés de façon impropre, d'où une apparence de bizarrerie pour l'observateur. »

Bleuler s'est attaché à définir un ensemble de symptômes fondamentaux qui étaient propres à la schizophrénie et toujours présents chez ces patients. Ce sont les troubles des associations, les perturbations de l'affectivité et l'ambivalence (affects, désirs, pensées contraires qui coexistent.)

Bleuler ajoute aux symptômes fondamentaux, la perturbation d'une fonction complexe, pour laquelle il crée le terme d'autisme. L'autisme est la perte de contact avec la réalité et une prédominance de la vie intérieure. En revanche, Bleuler estime que les hallucinations et les idées délirantes ne sont que des symptômes « accessoires », simples réactions du patient à son environnement et à sa maladie.

Pour Bleuler, les symptômes fondamentaux sont rarement assez sévères pour empêcher le patient de vivre avec sa famille. En revanche, ce sont les symptômes accessoires qui rendent la psychose manifeste et motivent le recours à la psychiatrie.

Les symptômes accessoires ne sont pas forcément présents en permanence, mais ce sont ceux qui sont les plus facilement visibles et qui donnent à la maladie son aspect extérieur.

Les symptômes fondamentaux de Bleuler sont aujourd'hui considérés comme des symptômes négatifs.

Bleuler a également créé le concept de schizophrénie simple, définie par la présence de quelques symptômes fondamentaux seulement, c'est-à-dire sans hallucinations ni idées délirantes. « *Il existe donc une schizophrénie latente et je pense que cette forme est justement la plus fréquente, bien qu'elle soit la plus rarement soignée en tant que telle* »(134)(135).

2. Evolution du concept

En **1939**, **Kurt Schneider**, dans sa classification des troubles mentaux s'oppose à la distinction de Bleuler entre symptômes primaires et secondaires et proposa des symptômes de premier rang qu'il considérait comme pathognomoniques s'ils n'étaient pas expliqués par une affection somatique. (Hallucinations auditives, sensations corporelles, vol, imposition et divulgation de la pensée, sentiments, impulsions et volonté imposée)(134).

Les symptômes de second rang étaient les autres hallucinations, les intuitions délirantes, la perplexité, la dépression ou l'euphorie, le sentiment d'appauvrissement des affects.

Plus tard en France, **Clérambault** développera son modèle de l' « automatisme mental », base étiopathogénique des psychoses, le délire n'étant qu'une construction intellectuelle secondaire aux phénomènes de l' « *automatisme mental* ».

Après la seconde guerre mondiale, l'histoire de la schizophrénie est dominée d'une part par les essais d'application aux psychoses des modèles de la psychanalyse, et d'autre part par la découverte et le développement, en France puis ailleurs, des premiers antipsychotiques dont l'efficacité allait bouleverser la prise en charge des maladies mentales et aussi la conceptualisation des psychoses(133)(135)(134).

Le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) – I, publié en 1951, par l'Association américaine de psychiatrie, paru à une époque où la psychiatrie américaine était largement influencée par les idées de Meyer qui fut l'un des fondateurs de l'Association Américaine de psychanalyse et parlait de « réaction schizophrénique », comme ailleurs de « réaction psychonévrotique ».

Le DSM –II, publié en 1968, comportait dans une tradition Bleulérienne les catégories « schizophrénie simple », « schizophrénie latente », « schizophrénie schizo-affective ».

Le DSM-III, paru en 1980, a marqué une rupture par rapport aux éditions précédentes en introduisant des critères diagnostiques. Les révisions suivantes définissent la schizophrénie de façon globalement similaire, malgré quelques modifications d'une édition à l'autre et ne comporte aucune référence théorique à des mécanismes psychopathologiques, en particulier psychodynamique.

L'approche clinique contemporaine s'organise autour du trépied schizophrénique, la dissociation psychique, le délire et l'autisme schizophrénique.

a) Le modèle de vulnérabilité-stress

La compréhension contemporaine de la schizophrénie, visant à unifier ces éléments disparates, s'est développée en s'appuyant sur le modèle vulnérabilité-stress qui permet de réunir les diverses facettes en interaction et précise la présence de deux composantes essentielles :

Une vulnérabilité neuropsychologique, découlant d'une prédisposition génétique ou d'une constitution mentale créant un dysfonctionnement d'un circuit fronto-temporo- limbique, qui rend certains individus plus fragiles à des stressseurs environnementaux tels que la consommation de drogues, l'expression de fortes émotions ou des pressions de performance.

Ce n'est donc pas une cause unique, mais un ensemble de facteurs qui peuvent déclencher la schizophrénie, entraînant par la suite des symptômes résiduels.

Puis, selon une causalité circulaire, l'individu, affaibli par son handicap, devient alors plus sensible aux facteurs susceptibles de déclencher des rechutes. Il y a de plus en plus d'intérêt pour étudier l'impact des causalités et des interventions telles que mentionnées dans ce modèle.

3. Apparition de la notion de résistance

a) Historique

La découverte des neuroleptiques, terme que Delay et Deniker appliquent aux molécules dont le chef de file est la chlorpromazine, va permettre dès 1952 de changer le traitement de la schizophrénie et l'aperçu de la notion de résistance(136).

Dès 1966, Itil, Keskiner et Fink, proposent une définition de la résistance. Ils sélectionnent pour un essai médicamenteux 30 femmes schizophrènes possédant les caractéristiques suivantes :

- des symptômes de psychose active
- un traitement d'une durée minimum de 2 ans, dont 6 mois par phénothiazines
- une posologie supérieure à certains seuils comme 600 mg/j de chlorpromazine, 80 mg de trifluopérazine.
- une durée moyenne d'hospitalisation de 9,2 ans ;
- une hospitalisation en cours depuis 3,5 ans environ(138).

Dès 1973, Deniker et Ginestet soulignent, l'intérêt qu'il y aurait à disposer d'agents anti hallucinatoires plus puissants que l'halopéridol. C'est selon eux « une des lacunes les plus évidentes de la chimiothérapie actuelle »(136).

En 1978, Ey, Bernard et Brisset réservent l'indication du Sakel aux malades gravement atteints pour lesquels les autres formes de traitement, notamment les médicaments psychotropes, ont échoué(136).

Quatre ans plus tard, Lôo et Zarifian développent la notion de résistance thérapeutique. Ils rappellent que les neuroleptiques sont des stabilisateurs de la psychose et non des traitements curatifs. Ils citent Jus, selon qui la résistance à un neuroleptique ne doit pas être affirmée avant le 3ème mois de traitement(136).

En 1980, Davis émet l'hypothèse d'un sous-groupe de schizophrènes ne tirant aucun bénéfice des neuroleptiques, mais dont les caractéristiques ne sont pas identifiées.

La même année **Crow** oppose les schizophrénies productives avec une bonne réponse au traitement neuroleptique aux schizophrénies déficitaires pour lesquelles la réponse est mauvaise ; elle sera transformée par Andreasen en formes positives et négatives, incluant aussi des critères de réponse pharmacologique, puis nuancée sous la conception d'un continuum symptomatique entre ces deux pôles positif et négatif(136).

En 1979, Deniker, Lôo et Cottureau retiennent comme critères de résistance aux neuroleptiques les points suivants :

- une chimiothérapie neuroleptique de 2 ans minimum dont 6 mois à posologie suffisante ;
- l'utilisation de 2 à 3 neuroleptiques différents(136).

En 1987, paraît la première publication sur un groupe de schizophrènes qualifiés de « kraepelinien » en raison de leur très mauvaise évolution. Keffe et Al (139) y repèrent un sous groupe de schizophrènes caractérisés par :

- une concordance du diagnostic de schizophrénie
- une moins bonne réponse à l'halopéridol ;
- une symptomatologie négative plus sévère, alors que la positive a la même intensité
- une augmentation de la taille des ventricules plus prononcée
- plus d'antécédents familiaux présentant des troubles du spectre de la schizophrénie
- une totale dépendance vis -à-vis des autres.

Ainsi on peut individualiser chronologiquement deux approches complémentaires :

- la recherche d'un sous-groupe de schizophrènes résistants, que l'on tente de caractériser par rapport aux schizophrènes « habituels »

- l'élaboration de critères de résistance, avant tout chimio thérapeutiques, souvent destinés à des essais thérapeutiques.

b) Les critères de schizophrénie résistante

(1) Les critères de Kane (1988)

Kane *et al.*(140) définissent les premiers la schizophrénie résistante à propos des patients «réfractaires aux neuroleptiques » selon certains critères:

- patient répondant aux critères diagnostiques de schizophrénie du DSM-III,
- au cours des cinq dernières années il n'existe pas de période où le patient va bien,
- au moins 3 traitements antipsychotiques de familles chimiques différentes (pour deux au moins d'entre eux) ont été administrés pendant des durées d'au moins six semaines chacune, à une posologie équivalente à au moins 1 g par jour de chlorpromazine sans amélioration symptomatique significative observée. Kane a testé l'action de la clozapine chez ces patients réfractaires en considérant une amélioration qui prenait en compte sans distinction les symptômes négatifs et positifs

Les schizophrènes sélectionnés sont en très grande majorité des hommes, mais il faut tenir compte de la nature du lieu de recrutement (hôpital militaire).

Le prototype du malade résistant est un malade de 35 ans, présentant une schizophrénie indifférenciée, hospitalisé pour la 1 ère fois à 20 ans et depuis à 7 ou 8 reprises. La durée moyenne d'hospitalisation est d'environ 2 ans.

Ils vont définir la réponse au traitement comme une baisse d'au moins 20 % de la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) avec un score total d'au plus 36. Ils vont définir la réponse partielle à la clozapine comme une baisse isolée de 20 % du score de la BPRS.

Dans cette étude, Kane énonce les principaux critères de résistance suivants :

- Absence d'amélioration symptomatique significative, se traduisant par une baisse du score de la BPRS de 20% au cours des cinq dernières années d'évolution, malgré trois séquences différentes d'au moins six semaines chacune de traitements neuroleptiques, appartenant à au moins deux classes chimiques, et administrés à des doses au moins équivalentes à 1 g de chlorpromazine
- Un mauvais fonctionnement social pendant les cinq dernières années ;
- Un score de la BPRS d'au moins 45 ;
- Un score de la CGI (Clinical Global Impressions) d'au moins 4 ;
- Un score supérieur ou égal à 4 à au moins deux des items suivants : désorganisation conceptuelle, méfiance, comportement hallucinatoire, pensées inhabituelles ;
- Un essai d'halopéridol sans amélioration après six semaines de traitement à des posologies comprises entre 10 et 60 mg.

Elle consiste à apprécier la cohérence dans le temps de la réponse au traitement.

Brambilla *et al.* (141) ont comparé les résultats des essais cliniques randomisés portant sur des patients schizophrènes résistants sélectionnés sur la base des critères de Kane aux observations au long cours de patients étiquetés comme résistants sur la base de critères implicites dépendant de la seule impression clinique du thérapeute. Ils en ont déduit que les observations au long cours paraissent plus compatibles avec la pratique quotidienne et ont l'avantage d'inclure un nombre de patients nettement plus important.

Dans l'étude de Kane, on note après six semaines d'halopéridol que seulement 3 % des patients ont un niveau de réponse jugé satisfaisant ; ce taux passe à 4 % dans la deuxième phase avec la chlorpromazine. La plupart des études considèrent comme résistant un patient schizophrène non répondeur après deux essais séparés.

Cela corrobore les recommandations de la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis concernant la clozapine qui fixe à deux essais le nombre de prescriptions devant précéder la mise sous clozapine.

En France, l'une des indications pour laquelle la clozapine a obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) est la résistance aux neuroleptiques entendue comme l'absence de rémission clinique ou sociale malgré la prescription d'au moins deux neuroleptiques à posologie élevée pendant au moins six semaines.

Par rapport à la durée de traitement, six semaines correspondent mieux aux délais à observer dans le traitement des dépressions que ceux de la schizophrénie pour laquelle plusieurs mois peuvent être nécessaires

L'avènement des nouveaux médicaments dont l'efficacité est reconnue supérieure à celle des neuroleptiques classiques a ouvert par rapport à ce nombre d'essais d'autres débats(142)(143).

Mais, la plupart des auteurs sont unanimes sur le fait qu'avant l'institution de la clozapine, le patient devrait au préalable avoir bénéficié sans succès d'un traitement par un antipsychotique atypique(144).

L'approche implicite dans de nombreuses études donne des prévalences de la résistance plus élevées que celles relevées avec les critères de Kane.

En appliquant les critères de la FDA pour la prescription de la clozapine, Juarez-Reyes *et al.* (145) ont sélectionné 293 patients de plus de 16 ans, diagnostiqués comme schizophrènes ou schizo-affectifs et ayant subi sans succès deux essais d'une durée de quatre semaines à la dose minimale de 600 mg par jour de chlorpromazine ou d'équivalents de chlorpromazine.

Ils trouvent dans leur échantillon une prévalence autour de 42,9 % de résistants.

Les mêmes auteurs appliquant les critères de Kane trouvent une prévalence autour de 12,9% qu'ils tentent de justifier par les difficultés de recrutement.

Ces taux de prévalence différents les uns des autres sont à considérer en prenant bien en compte le cadre de chacune des études et les critères eux aussi disparates de sélection des patients inclus.

(2) Critères de schizophrénies résistantes selon May et Dencker :

Une définition plus fonctionnelle de la résistance intégrant l'autonomie est celle de May et Dencker en 1988, qui considèrent «la résistance aux antipsychotiques comme la persistance de symptômes psychotiques entraînant une incapacité à fonctionner ainsi que des troubles du comportement chez des patients schizophrènes malgré des traitements pharmacologiques et psychosociaux instaurés à doses efficaces”.

Cette fois, les auteurs englobent les symptômes psychotiques et la qualité du fonctionnement (en particulier social) ainsi que le comportement.

De fait, ils proposent une échelle sur 7 niveaux (l'échelle de May et Dencker) s'inspirant des échelles BPRS, CGI, et une échelle de fonctionnement social (Living Skill Survey). Cette échelle a été traduite en français en six niveaux.

Les niveaux de résistance 5(mauvais répondeurs) et 6 (résistance sévère au traitement) correspondent à l'absence de rémission clinique et sociale, malgré une chimiothérapie à doses suffisantes pendant 6 mois et des programmes de réhabilitation, la sévérité des symptômes imposant le maintien à l'hôpital ou dans une institution médicalisée.(146).

(3) Les critères de résistance selon Brenner

A partir d'une synthèse établie sur les mesures réalisées avec la CGI(clinical global impression), la BPRS et l'ILSS, les auteurs ont élaboré une échelle en sept niveaux de réponse, allant de la rémission clinique à la résistance sévère(136).

Caractérisation de la résistance : schizophrénies dont le pouvoir évolutif se trouve durablement figé à un niveau de pathologie sévère ou très sévère (niveaux 5 et 6 du second d'item de la CGI) imposant, en principe, au patient une dépendance quasi-totale au système de soins hospitalier.

Une telle proposition impose de situer la résistance par rapport à la chronicité et à la gravité de l'état schizophrénique :

- la résistance n'est pas la chronicité, ce terme désigne d'abord, médicalement parlant, une affection dont l'évolution est lente et longue
- la gravité n'est pas synonyme de résistance

c) Les critères de rémission

La première définition consensuelle du concept de « rémission » renvoie à un « état dans lequel les patients expérimentent l'amélioration d'un ensemble de signes et de symptômes »(147).

De même, aucune manifestation pathologique n'interfère significativement avec le comportement et est inférieure au seuil typiquement utilisé pour justifier initialement le diagnostic de schizophrénie ». De multiples études ont montré qu'un nombre conséquent de patients schizophrènes pouvait être considéré comme étant en phase de rémission (36 % sur une cohorte de 211 patients selon Helldin et al.)(148).

La rémission symptomatique s'évalue :

- sur un axe clinique, par un score « faible, minime ou nul » à 8 items de l'échelle PANSS ;
- sur un axe temporel : cet état clinique doit être observé sur une durée d'au moins six mois.

La rémission est un objectif clinique allant au-delà de la stabilisation, sans écarter toutefois le risque de rechutes. Ainsi, le fait d'être en rémission n'exclut pas de demeurer sujet à une vulnérabilité. Bien que la rémission s'accompagne fréquemment d'une amélioration du fonctionnement psychosocial, ce constat n'est pas systématique et demeure non généralisable.

C'est pourquoi certains auteurs introduisent une distinction conceptuelle entre les améliorations significatives sur le plan symptomatique et celles sur le plan fonctionnel, c'est-à-dire la capacité du patient à s'adapter aux contraintes de la vie en société. Il existe plusieurs échelles de mesure de la rémission fonctionnelle, on peut citer la FROGS (Functional Remission of General Schizophrenia). Elles répondent au besoin d'établir des évaluations en vue d'améliorer la réinsertion des patients dans leur environnement. La distinction entre rémission symptomatique et rémission fonctionnelle signe l'importance accordée au fonctionnement social des sujets vivant avec la schizophrénie, en lien avec l'expansion du mouvement de réhabilitation psychosociale. Se dessine ainsi une vision de la rémission plus globale et plus pertinente en termes de finalités thérapeutiques(149).

d) Facteurs possibles de résistance

Différents facteurs de mauvais pronostic ont été proposés. Il importe de les considérer avec beaucoup de circonspection, d'autant que mauvais pronostic n'est pas forcément synonyme de résistance thérapeutique.

Ces facteurs volontiers associés sont regroupés par certains dans une forme clinique dite kraepelinienne, prototype des formes résistantes.

(1) Facteurs liés au patient

La schizophrénie semble plus grave chez l'homme, mais elle débute plus tôt dans ce sexe, et la précocité de l'âge de début de la maladie constitue aussi un classique facteur d'évolution péjorative(129).

Parmi les symptômes cliniques, une seule variable s'avérerait statistiquement significative de mauvais pronostic : l'indifférence affective, la restriction des affects. L'absence de " modulation " thymique y est rattachée par certains. La prévalence des symptômes déficitaires, et l'importance de la discordance sont volontiers présentées

comme facteurs de résistance. Cependant, ce facteur prédictif de mauvaise réponse pourrait dépendre de la durée d'évolution de la maladie.

Par ailleurs, l'usage des toxiques doit être pris en compte : environ la moitié des patients atteints de troubles schizophréniques consomment des toxiques, en particulier le cannabis, qui perturbent le tableau clinique, mais également la réponse aux traitements. Après un sevrage cannabique, il faut même souvent plusieurs semaines ou plusieurs mois avant que le traitement prescrit ne retrouve son efficacité(150).

(2) Facteurs familiaux

Le haut niveau d'expressivité émotionnelle au sein du milieu familial serait un important facteur de rechute que le patient reçoive ou non un traitement antipsychotique (Vaughn et Leff cités par Petit)(151).

L'existence d'antécédents familiaux de schizophrénie, chez les parents du 1^{er} degré, serait un facteur de mauvais pronostic.

(3) Facteurs socio- environnementaux

Parmi les différents facteurs sociaux qui influenceraient le pronostic des schizophrénies, le plus important pourrait être celui de la qualité de l'adaptation sociale, affective et professionnelle, prémorbide (139).

Certains se sont intéressés aux facteurs de non-réponse au traitement psychosocial sans qu'à proprement parler des indices sociaux de résistance soient individualisés.

(4) Facteurs pharmacologiques de réponse aux antipsychotiques

La mise en place tardive du traitement, la mauvaise observance du traitement et la survenue d'une akathisie seraient de mauvais pronostic.

e) Résistance et chronicité

On peut considérer actuellement qu'un schizophrène résistant est un schizophrène chez lequel l'acuité de la pathologie et la souffrance qui s'y rattache contraignent à un maintien permanent en institution. Cette constatation peut témoigner :

- soit d'une résistance globale syndromique qui n'exclut pas la variation de certains symptômes ;
- soit d'une résistance " sectorisée " symptomatique, où quelques symptômes invalidants, telles les hallucinations ou les manifestations anxieuses, indépendamment d'une certaine évolutivité du processus, ne bénéficient pas du traitement administré(137).

La description faite par Kraepelin de la *dementia praecox* laisse d'emblée planer le spectre de l'incurabilité, voire de l'inéluctabilité.

Il n'est pas considéré, dès l'origine du trouble que Bleuler nommera schizophrénie, la possibilité d'une évolution vers la guérison.

Le concept de résistance est ainsi placé en l'essence même de la schizophrénie.

Les études sur l'évolution des schizophrénies, en l'occurrence les trois catamnèses classiques de Manfred Bleuler (Zurich) en 1972(152); Ciompi et Muller (Lausanne) en 1976(153); Huber, Gross et Schüttler (Bonn) en 1979 (154)corroborent l'hypothèse de Kraepelin selon laquelle il ne peut y avoir de restitution *ad integrum*.

Ces auteurs utilisent le qualificatif « d'état terminal » inauguré par M. Bleuler pour désigner un état permanent atteint après plusieurs années d'évolution.

M. Bleuler, Ciompi et Muller différencient les états terminaux graves, moyens et légers.

Huber, Gross et Schüttler distinguent quant à eux les rémissions complètes, les résidus non caractéristiques correspondant à des tableaux peu spécifiques, les résidus caractéristiques correspondant à des symptômes schizophréniques typiques.

Dans les études de Zurich et de Bonn, la guérison est comprise comme la capacité de vivre en dehors d'institutions, avec la possibilité d'exercer une profession rémunérée.

Les catamnèses susmentionnées ont suscité quelques réserves sur le plan méthodologique, portant notamment sur la validité des critères diagnostiques de la schizophrénie.

La question de la résistance est aussi posée de manière formelle bien avant l'avènement des neuroleptiques.

Les neuroleptiques vont chez beaucoup de patients juguler les troubles du comportement, éteindre les processus délirants, améliorer le relationnel, voire ouvrir les portes des asiles psychiatriques vers la société.

- **La notion de résistance aux neuroleptiques apparaît dans les années 1960 bien que la question se soit posée bien avant l'avènement des neuroleptiques.**
- **Kane en 1988 définit les critères de résistance**
- **Prévalence de la résistance entre 12,9 et 42,9% selon les études et les critères.**
- **Les recommandations de la FDA fixent à deux essais d'antipsychotiques bien conduits pendant six semaines avant l'introduction de la clozapine ;**

B. LES COMORBIDITES ADDICTIVES

1. Le cannabis

Parmi les patients psychotiques, il existe une forte prévalence de consommation de cannabis. En effet, dans une méta-analyse de 53 études, Green et al, ont montré que parmi les patients psychotiques, 23,1% étaient des consommateurs actuels de cannabis, 29,2% au cours de l'année et 42,2% au cours de leur vie. Par rapport à la population générale, les patients psychotiques ont une prévalence de consommation/vie presque deux fois plus importante, une consommation actuelle trois fois plus importante et un mésusage quatre fois supérieur(91).

Foti et al ont examiné l'évolution des consommations du cannabis chez 229 schizophrènes durant 10 ans après leur première hospitalisation. Ils ont observé un parallèle entre les consommations de cannabis et les signes psychotiques. Des consommations accrues étaient associées à des signes accrus(92).

Une étude de Gonzales-Pinto et al, qui ont suivi pendant 8 ans l'évolution des patients ayant un premier épisode de psychose, a trouvé que l'usage en continu de cannabis était associé avec un niveau de fonctionnement moindre et plus de signes positifs et négatifs par rapport aux patients qui n'ont jamais consommé ou cessé leur consommation(93).

L'usage de cannabis est associé à des hospitalisations plus fréquentes, plus de rechutes de la maladie psychotique et une moindre adhésion aux traitements(94).

Il est également clair que les signes psychotiques sont un « effet secondaire » important, car il existe une recrudescence des signes psychotiques quel que soit l'état de base du patient et notamment des hallucinations auditives(95).

2. L'alcool

La prévalence sur la vie entière d'abus et/ou de dépendance à l'alcool dans la schizophrénie est de 12,3 à plus de 50 %.

Les symptômes positifs semblent plus fréquents avec des scores positifs plus élevés à la PANSS que ceux n'abusant pas d'alcool(97).L'alcool aggrave les symptômes psychotiques en phase aiguë.

Sur le plan cognitif, on constate une aggravation des troubles de la mémoire de travail, de la concentration, des fonctions exécutives et de l'inhibition comportementale(98).

L'alcool bien connu pour augmenter la fréquence des symptômes dépressifs, favoriserait ainsi une rechute psychotique (99).

Sur le plan évolutif, ces patients sont plus souvent hospitalisés avec une compliance au traitement moins bonne et donc un pronostic plus sévère(97)(100).

L'évolution vers l'alcoolisme dépendance impacte négativement à long terme le niveau d'adaptation.

Le comportement est perturbé avec une impulsivité majeure favorisant le passage à l'acte hétéro-agressif avec plus de crimes violents(101).

3. La cocaïne

La prévalence sur la vie entière de la consommation de cocaïne parmi les populations schizophrènes varie entre 15 et 70 % (102).

Les sujets schizophrènes dépendants à la cocaïne et présentent plus de symptômes positifs et négatifs que ceux en rémission.

Une méta-analyse a cependant montré que les schizophrènes consommateurs de drogues avaient moins de symptômes négatifs que les sujets abstinents. L'usage de

substances masque possiblement les symptômes négatifs ou les patients exprimant peu ces symptômes sont plus vulnérables à la consommation de drogues(103).

Certaines données de l'étude CATIE indiquent que les schizophrènes ayant un trouble lié à l'usage de cocaïne ont un fonctionnement cognitif global pauvre en comparaison à ceux consommant d'autres substances et à ceux ne souffrant pas d'addiction(104).

Comme pour tous les patients co-morbides, les conséquences des consommations sont particulièrement délétères avec des difficultés à adhérer à une prise en charge, une faible observance des traitements antipsychotiques, plus de troubles du comportement, plus de difficultés sociales, relationnelles et familiales(105).

On note des hospitalisations plus fréquentes à cause de décompensations ou d'aggravation de la pathologie schizophrénique.

4. Le tabac

On estime la prévalence du tabagisme chez les schizophrènes entre 65 et 90 %(106), la plus élevée parmi les maladies mentales. Elle peut atteindre le triple de celle de la population générale. Une méta-analyse ayant inclus 42 études conduites dans une vingtaine de pays a confirmé le lien significatif entre le tabagisme et la schizophrénie, lien qui persiste après prise en compte des facteurs confondants(107).

De plus les schizophrènes ont un taux d'arrêt du tabac particulièrement faible.

Comparé aux autres fumeurs, ils fument plus de cigarettes, ont une dépendance nicotinique plus importante et semblent extraire plus de nicotine de chacune de leur cigarette(108).

Plusieurs études ont montré qu'environ la moitié des patients diagnostiqués schizophrènes remplissaient aussi les critères diagnostiques d'abus de substance (109)(110)(111)(112)(113).

Or, l'utilisation chronique de drogues illicites comme le cannabis et l'héroïne peut entraîner des symptômes psychotiques transitoires, précipiter une rechute et nécessiter

la prescription de doses d'antipsychotiques plus importantes afin d'obtenir une stabilité clinique(114)(115)(116).

Les patients ayant ce double diagnostic se retrouvent plus facilement sans logement et avec un risque accru de contamination par le VIH, d'agression, d'incarcération, de violence et de suicide(117)(118)(119).

Une étude australienne prospective sur quatre ans a examiné l'effet de l'observance médicamenteuse ainsi que de l'abus de substance chez quatre-vingt dix neuf patients après une rechute psychotique.

Les patients observants avec abus de substance sont ré-hospitalisés plus tôt, en moyenne dix mois contre trente sept mois pour ceux qui sont observants sans abus de substance.

Pour les patients non-observants, le temps avant la première ré-hospitalisation est plus court pour les patients ayant un double diagnostic, avec une moyenne de cinq mois comparés aux patients non abuseurs de substance, avec une moyenne de dix mois.

Sur la période des quatre ans, les patients ayant un double diagnostic ont totalisé 57 % de l'ensemble des ré-hospitalisations et 1,5 admission par patient et par an.

Ces résultats montrent que les bénéfices du traitement antipsychotique sont réduits avec l'abus de substance et accroît considérablement le nombre et la fréquence des ré-hospitalisations(120).

- **42% des patients psychotiques consommeront du cannabis au cours de leur vie.**
- **12 à 50% des schizophrènes sont concernés par l'abus ou la dépendance à l'alcool.**
- **La prévalence de la consommation de cocaïne chez les schizophrènes se situe entre 15 et 70%.**
- **L'abus de substance aggrave la symptomatologie psychotique, le nombre et la fréquence des hospitalisations, diminue l'adhésion thérapeutique, aggrave le pronostic global et appauvrissent le fonctionnement cognitif global.**
- **La prévalence de la consommation de tabac entre 65 et 90%, la plus élevée parmi les maladies mentales.**

C. L'AUTONOMIE PRE-MORBIDE

Parmi les différents facteurs sociaux qui influenceraient le pronostic des schizophrénies, le plus important pourrait être celui de la qualité de l'adaptation sociale, affective et professionnelle pré-morbide.

Ces caractéristiques soulignent l'importance de la qualité du réseau social du patient. Plus précisément, il semble que la densité du réseau social (le nombre de personnes en relation avec le sujet) et son homogénéité (le niveau auquel les personnes d'un même réseau social partagent les mêmes valeurs) soient des facteurs importants de bon pronostic.

Il est par ailleurs plus facile pour un patient préalablement bien inséré de se réinsérer socialement au décours d'un épisode aigu de la maladie(121).

D. L'OBSERVANCE

1. Définition, caractéristiques

a) L'observance

Le terme *d'observance* provient du vieux français et peut se définir comme « *l'observation de la règle* ». Il s'agissait alors surtout de la règle religieuse(1).

En 1974, Sackett et Haynes, cité par Chesney(2) et Kampan(3), ont proposé une première définition de l'observance comme étant : « *le degré de coïncidence entre le comportement d'une personne et les conseils donnés par le médecin* ».

De manière qualitative, il s'agit de la mesure de l'adéquation existant entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin(4): Ceci inclut, « *la prise du traitement comme il est prescrit, le suivi des règles hygiéno-diététiques, la ponctualité aux rendez-vous, et la réalisation des examens complémentaires prévus(5) "*.

De façon quantitative, on peut parler « *d'omission partielle ou totale de la prescription, qu'il s'agisse des posologies, des horaires des prises, ou des précautions liées au traitement* »(6).

C'est un phénomène dynamique et multifactoriel.

Hamilton *et al.* définissent l'observance comme un problème complexe qui représente la contribution d'un sujet à la gestion de sa propre maladie. Cette définition rend bien compte que l'observance ne se résume pas à la prise d'un médicament, mais s'étend plus largement à tout ce qui sera prescrit. À titre d'exemple, on peut citer l'observance des rendez-vous de consultation, des mesures hygiéno-diététiques éventuelles, ou encore de l'application de stratégies prédéfinies lors de l'apparition de symptômes de rechute.

Cette observance est ainsi le facteur principal qui conditionne le pronostic clinique et fonctionnel des patients atteints de schizophrénie.

b) La compliance

Le terme de « *compliance* » apparaît en 1975 dans la liste des intitulés de la National Library of Médecine(1)(7).

Il s'agit d'un mot anglais qui correspond au terme français d' « *observance* » ; il n'a pas d'autre sens et renvoie à la même notion de « *soumission* » ou « *d'obéissance totale* »(1).

Chesney(2) souligne qu'une telle acception du terme de « *compliance* » nous amène à considérer le patient comme passif. Elle préfère la conception plus récente d' «*adhésion*», de « partenariat ».

c) L'adhésion thérapeutique

Blackwell(7) est le premier, en 1976, à développer le concept d'« *adherence* », que l'on peut traduire par « *adhésion* » et qui, selon lui, donne une place plus active au patient. Cette notion a une acceptation moins coercitive.

Depuis, de nombreux auteurs privilégient ce terme d'adhésion à ceux d' « *observance* » ou de « *compliance* », car il fait intervenir les interactions entre le thérapeute et son patient et évite ainsi de considérer ce dernier comme passif(1)(8)(9).

Le terme d' «*adhésion thérapeutique*» met, en effet, l'accent sur un « *accord actif du patient vis-à-vis des recommandations thérapeutiques prodiguées par son médecin.* »(10).

d) L'alliance thérapeutique

Breen(8) rappelle que le terme d'adhésion renvoie à la nécessité d'une alliance thérapeutique.

Selon Fawcett(11), cette conception implique bien davantage le médecin. Elle rend le praticien responsable de la prise ou non du traitement ainsi que de l'éducation du patient.

L'alliance thérapeutique se fonde sur l'efficacité symptomatique des traitements et avec l'ambition d'une rémission complète et stable. Déterminer l'efficacité des thérapeutiques est étroitement corrélé à la mesure de l'alliance thérapeutique(12)(13).

Mais, l'alliance thérapeutique peut être entravée par les effets secondaires des thérapeutiques proposées.

Enfin, des notions telles que l'adhésion et l'alliance thérapeutique répondent mieux aux attentes de nos sociétés modernes et des associations pour le droit des patients(1)(8).

2. Classification, mesures, méthodes variées et standardisées

Il existe deux types de méthodes d'évaluation :

- Les méthodes directes:

Dosage plasmatique, pilulier électronique : MEMS (Medication Event Monitoring System) de l' AARDEX (Advanced Analytical Research on Drug Exposure)

- les méthodes indirectes:

Auto-questionnaires, jugement du médecin, avis de l'entourage et des équipes soignantes.

Velligan et al (14), en 2006, dans une revue de la littérature portant sur 161 études sur ces trente dernières années, ont rapporté que l'observance médicamenteuse, est dans 77 % des cas évaluée de manière subjective et indirecte, c'est-à-dire à partir d'autoévaluations du patient ou par son entourage. L'outil le plus utilisé pour son évaluation est l'échelle DAI (Drug Attitude Inventory) qui évalue l'attitude du patient envers son traitement. Ces méthodes sont critiquables car le patient peut répondre d'une manière approximative en raison des troubles cognitifs, de la sévérité de la maladie ou simplement pour faire plaisir à son médecin.

Une évaluation objective et directe par comptage manuel ou électronique, prise de sang ou analyse d'urine est seulement utilisée dans 23 % des études. Ces méthodes sont aussi critiquables car le patient peut prendre le traitement juste quelques jours avant le contrôle biologique.

Ces auteurs concluent que le pilulier électronique est un bon compromis pour une évaluation simple de l'observance médicamenteuse. Ce pilulier est une boîte munie d'un système électronique permettant d'enregistrer la date et l'heure à chaque ouverture de la boîte. Une bonne observance doit s'approcher à plus de 70 % de la dose prescrite.

Osterberg et al en 2005 (15) ont montré que la meilleure mesure est le pilulier électronique, même si elle a un coût et nécessite un téléchargement des résultats.

a) Types de non-observance

(1) Médicamenteuse

C'est le type de non-observance le plus « classique », le plus étudié,

Breen (8) et Salzman (16) incluent cependant, dans les comportements de non-observance, la *sur-consommation médicamenteuse*, rarement étudiée ni envisagée, dans ce domaine mais qui a, selon eux, d'importantes conséquences en terme de morbidité (surdosages, interactions médicamenteuses) et de consultations en urgences, au domicile ou à l'hôpital.

(2) Règles hygiéno-diététiques

La non-observance aux mesures hygiéno-diététiques est tout aussi importante que la non-observance médicamenteuse. Elle a des conséquences tout aussi graves.

Ce type de non-observance est d'autant plus d'actualité que le monde médical, tout comme les pouvoirs publics, mettent depuis quelques années l'accent sur la médecine préventive et prophylactique.

Par ailleurs, le traitement de nombreuses maladies chroniques nécessite souvent de suivre des mesures hygiéno-diététiques parfois lourdes ou difficiles. C'est le cas des régimes alimentaires diabétiques ou des régimes hyposodés de l'insuffisant rénal.

Rappelons que seulement 50% des patients arrivent à modifier leur mode de vie après un infarctus du myocarde(17).

(3) *Suivi*

La non-observance au suivi est beaucoup moins étudiée que les précédentes. Ainsi, peu d'études recherchent les liens entre adhérence médicamenteuse et adhérence au suivi(4).

Ce concept regroupe :

- l'assiduité et la ponctualité aux rendez-vous de consultation,
- l'écart entre la date prévue de la consultation et sa date effective,
- la réalisation des contrôles sanguins ou de tout autre examen prescrit,

Deyo et Inui, dans un article de 1980 (18), s'intéressent à une dimension particulière de la non-observance au suivi. Il s'agit de la rupture thérapeutique. Ils insistent sur ses conséquences en terme de morbidité et de réhospitalisation d'urgence, surtout dans la prise en charge des maladies chroniques.

Les auteurs nous invitent à ne pas confondre la « *rupture thérapeutique* », c'est à dire l'arrêt définitif des soins, demeurant relativement rare en pratique, et les « *rendez-vous manqués* », même répétitifs, situation plus fréquente et permettant bien souvent le maintien du lien thérapeutique. Certains parlent de rupture à partir de trois rendez-vous manqués, d'autres attendent huit rendez-vous manqués, d'autres enfin, ne parlent de rupture qu'après une période de quatre mois voire un an sans nouvelle du patient.

Le pourcentage moyen des rendez-vous manqués fluctue entre 10 et 30 %.

b) Fréquence de la non-observance

La faible adhésion au traitement se retrouve pour l'ensemble des pathologies chroniques, elle est estimée à environ 50 %. Ces taux sont comparables à ceux qui sont retrouvés pour les patients en psychiatrie(19).

Selon l'OMS(20), résoudre le problème de la non-observance thérapeutique représenterait un progrès plus important que n'importe quelle découverte biomédicale.

L'absence de standard d'évaluation explique la variabilité des données de la littérature(21).

Une revue de la littérature, effectuée sur l'ensemble des publications parues entre 1985 et 2005, a permis de mettre en exergue 34 études. Le taux moyen de mauvaise observance est de 46 %, les résultats oscillant entre 5 et 85 %(22).

- L'Etude Catie : une étude naturalistique sur les antipsychotiques dans la schizophrénie

L'un des résultats les plus marquants de l'étude Catie était que 74 % des 1493 patients avaient cessé leur médicament antipsychotique avant la fin de l'étude (18 mois) et environ 30 % ont interrompu le traitement de leur propre volonté.

Trois moyens d'évaluation de l'adhésion avaient été utilisés :

- Hétéro questionnaire ;
- Pilulier à compteur d'unité ;
- Dosages plasmatiques des principes actifs(12)(23).

Les auteurs attribuent ce résultat à la lourdeur du suivi imposé au patient (répétition trimestrielle d'examens cliniques, de prélèvements biologiques et d'entretiens standardisés).

Il peut leur être opposé l'argument du biais de sélection d'une population s'alliant à un contrat thérapeutique de recherche, informée des objectifs du protocole donc très volontaire (21).

3. Conséquences de la non observance

a) Individuelles

Au-delà des chiffres bruts de l'observance, les études concordent à démontrer les effets délétères d'une faible observance thérapeutique.

En effet, 40 % des cas de rechute survenant un an après une première hospitalisation sont imputables au défaut d'adhésion thérapeutique, avec un risque moyen de rechute qui est 3,7 fois plus élevé que chez les patients adhérents(24)(25).

Les patients non adhérents ont un risque majoré de réhospitalisation, de passages à l'acte auto et hétéro-agressif et sont plus souvent dans une situation de précarité sociale.

De plus, les sujets non-observants présentent une majoration du risque de mortalité par suicide(26).

Au fur et à mesure des rechutes, les résultats thérapeutiques sont de moins en moins bons et surtout surviennent dans des délais de plus en plus longs. L'étude de Lieberman et coll. en 1996 (27)est éloquentes à ce sujet : le délai moyen de réponse pour un premier épisode est de 3 à 4 semaines alors que dès le 3^e épisode, ce délai avoisine 24 semaines soit 6 mois. Ce délai de réponse au traitement est à lui seul une sérieuse justification de la prévention des rechutes. Birchwood et coll, au même titre que Lieberman, pointent une période critique en début de pathologie, avec une détérioration maximale durant les premières années(27).

b) Collectives

Le surcoût économique de la non-adhésion thérapeutique est bien mis en évidence en médecine somatique (77 milliards d'euros par an aux États-Unis, en 2005) et dans la schizophrénie (1,77 milliards d'euros par an aux États-Unis, en 1993)(28)(29).

Enfin, l'adhésion aux soins évolue avec le temps. On observe que si l'adhésion thérapeutique à un an était de 50 %, elle se réduit à 25 % à deux ans de suivi. De plus, il faut noter qu'un patient qui prend des vacances de ses thérapeutiques habituelles durant plus de dix jours n'y adhèrera à nouveau que dans 9 % des cas(30)(25).

4. Facteurs qui influencent l'observance

A.J.Mitchell, en 2007(31), a proposé de mieux définir l'observance, en répartissant les patients en deux groupes :

- ceux qui refusent le traitement
- ceux qui l'acceptent.

Dans ce dernier groupe, l'observance peut être totale ou partielle.

Cette observance partielle est soit intentionnelle, soit non intentionnelle.

Lorsqu'elle est intentionnelle, elle est :

- liée aux effets secondaires du traitement,
- liée à l'amélioration de la maladie, situation dans laquelle le patient considère qu'il n'a plus besoin de son traitement.

Lorsqu'elle est non intentionnelle, elle est :

- accidentelle,
- expliquée par des facteurs en lien avec la maladie, tel :
 - l'insight,
 - les symptômes dépressifs,
 - la solitude,
 - les abus de substance,
 - la sévérité de la maladie,
 - l'alliance thérapeutique,
 - les troubles cognitifs.

Il considère que les patients avec une observance partielle sont à la recherche d'un ajustement de la posologie de la part de leur médecin.

a) Facteurs propres à la maladie

(1) L'insight

L'insight n'a pas de définition unitaire. Sa définition change selon les auteurs, les écoles de pensée et donc les outils d'évaluation qui en découlent sont, eux aussi, différents.

L'insight a été défini en termes de conscience de la maladie, de manière catégorielle et évalué par l'item G12 de la PANSS (Positive and Negative Syndrome)(32).

En 1993, Amador et *al* (35) ont proposé de considérer l'insight non seulement comme une capacité de reconnaissance de la maladie, mais aussi comme une capacité d'attribuer une étiologie à celle-ci. Ils proposent une définition multidimensionnelle à savoir : la capacité de reconnaître sa maladie, de reconnaître ses symptômes, la nécessité d'un traitement, l'impact de sa maladie sur la vie familiale et sociale.

L'échelle d'hétéro évaluation mise en place par ces auteurs se nomme SUMD (scale to assess unawareness of mental disorder), comportant 20 items.

A.S. David a défini l'insight sur trois dimensions, la reconnaissance de la maladie, des symptômes et la nécessité d'un traitement(36).

L'échelle d'hétéro évaluation mise en place par cet auteur est la SAI (schedule for assessment of insight).

Birchwood et *al.* en 1994, ont adapté cette échelle en autoévaluation(37).

Osatuke et *al.* en 2008, ont rapporté sept grands modèles étiologiques pour expliquer l'insight et, plus particulièrement, un faible insight. Les deux premiers modèles considèrent l'insight comme un symptôme de la maladie(38). Ces auteurs suggèrent que le manque de conscience de la maladie pourrait être parfois lui-même considéré comme un symptôme positif ou négatif de la schizophrénie. Ainsi, un faible insight pourrait être conceptualisé comme un délire ou comme une forme de retrait vis-à-vis de la réalité commune, ce qui pourrait expliquer une mauvaise observance.

Elle pourrait aussi être en rapport avec les troubles cognitifs observés dans la schizophrénie, suggérant les modèles suivants proposés par ces auteurs. Effectivement, dans ces modèles, un faible insight est considéré comme le résultat direct d'un dysfonctionnement cognitif: désorganisation cognitive, troubles neurocognitifs, troubles de la capacité métacognitive ou déficit neuro-anatomique. La considération d'un faible insight comme anosognosie a permis de démontrer l'implication du cortex préfrontal dans cette pathologie.

Le lien entre insight et le dernier modèle suggère qu'un faible insight peut refléter une tentative d'adaptation face à l'image négative que renvoie la maladie. Il pourrait s'agir d'un acte auto protecteur ou d'un moyen d'éviter certaines difficultés inhérentes à la maladie, comme la stigmatisation ou la perte de l'estime de soi.

La pluralité de la considération de l'insight et des définitions apporte une première réponse à la difficulté d'étudier l'observance. Le rôle de l'insight dans l'observance a été examiné dans plusieurs études. L'absence d'une définition unique rend difficile toute tentative de mettre en évidence le lien qui existe entre eux.

La plupart des études suggèrent qu'un faible insight de la maladie est associé à une mauvaise observance aux traitements(33)(34).

Une partie du problème viendrait de la circularité existant entre l'insight et l'observance. Cette circularité étant en rapport avec le fait que l'insight soit défini, en partie du moins, par l'observance médicamenteuse.

Dans une étude ancillaire à l'étude CATIE, un bon niveau d'insight et d'attitude envers le traitement était associé à plus de dépression et à une pathologie moins sévère. Cependant, sur un suivi de deux ans, aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'insight et l'observance alors qu'une corrélation positive a été rapportée entre l'attitude envers le traitement et l'observance médicamenteuse(39).

J.C Day et al en 2005, ont utilisé un modèle d'équation structurale permettant de prendre en compte plusieurs variables pouvant intervenir dans l'observance. Ils ont conclu qu'un faible insight et une mauvaise attitude envers le traitement sont les deux facteurs prédictifs les plus importants de la mauvaise observance(40).

Dans la plupart des études, il apparaît que *l'insight* des patients influence leur capacité d'alliance thérapeutique(41)(24).

Le délire du patient est une cause classique de non-adhésion thérapeutique ; la crainte de l'empoisonnement peut être une préoccupation majeure entravant l'adhésion thérapeutique.(42) .

Au-delà de la maladie et de ses symptômes, l'image populaire ou culturelle que le patient a de la psychiatrie et des psychotropes peut mettre à mal la relation patient-médecin. (43).

L'origine culturelle influence les capacités de compréhension du patient quand la langue est mal maîtrisée. Les croyances issues de la culture du patient sont aussi source de refus actif des traitements. Une étude des croyances et pratiques religieuses ou spirituelles de 103 patients schizophrènes indique que 57 % des patients ont une compréhension de leur pathologie remaniée par leurs croyances et 58 % des patients avec une adhésion partielle ou faible soulignent les contradictions ou incompatibilités entre leurs croyances ou leurs pratiques et le projet thérapeutique proposé(44).

(2) *Les troubles cognitifs*

Ils sont au cœur de la pathologie et concernent la plupart des patients psychotiques. Ils toucheraient entre 75 à 85 % des patients atteints de schizophrénie qui présenteraient des performances inférieures aux normes définies en population générale et sont hétérogènes au sein de cette population(45).

De nombreuses recherches ont établi que le fonctionnement social et l'insertion dans la communauté sont essentiellement prédits par le fonctionnement cognitif (46)(47).

La plupart des méta-analyses font de l'efficacité cognitive un indicateur de la consommation de soins : Wykes et al.(48) ont montré que les personnes présentant des déficits cognitifs étaient davantage susceptibles de demeurer dans les institutions psychiatriques (soins hospitaliers multipliés par seize en présence de troubles

cognitifs). L'efficacité cognitive serait aussi un solide indicateur du fonctionnement social (49).

De nombreuses études et méta-analyses montrent qu'un meilleur statut cognitif permet de faciliter les apprentissages dans divers domaines du fonctionnement social et professionnel, permet l'utilisation de stratégies alternatives, aide à la réponse et à l'observance médicamenteuse, favorise la motivation de la personne pour son propre changement et renforce l'estime de soi en favorisant les liens sociaux et familiaux, aboutissant dans l'absolu à une prise en charge globale et optimisée(50)(51)(52).

Les troubles cognitifs sont donc les symptômes les plus fréquents de la pathologie avec le déficit d'insight.

Malgré la grande variabilité interindividuelle des déficits cognitifs, certaines études utilisant des évaluations exhaustives ont permis d'identifier un profil cognitif assez spécifique de la schizophrénie : les fonctions les plus perturbées étant généralement la mémoire, l'attention, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives(46).

Ce profil cognitif ne peut être attribué ni à une région cérébrale particulière ni à une fonction cognitive spécifique. Ces altérations semblent présentes dès le premier épisode psychotique voire dès les prodromes et sont ensuite globalement stables dans le temps.

Des études plus récentes montrent que les patients souffrant de schizophrénie pourraient aussi présenter des déficits cognitifs, en lien avec la cognition sociale, dont les mécanismes seraient normalement impliqués dans la capacité à prendre des décisions, à respecter les conventions sociales ou encore à interpréter correctement ses émotions et celles d'autrui: théorie des marqueurs somatiques (53), théorie de l'esprit, reconnaissance des expressions faciales(54).

- La mémoire

On retrouve plus fréquemment une altération de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail.

La méta-analyse publiée par Aleman en 1999 a rassemblé les résultats de 70 études réalisées de 1975 à 1998 sur la mémoire des schizophrènes et a confirmé l'existence de troubles mnésiques modérés à élevés chez les patients, avec une différence de plus d'un

écart-type comparé à des sujets témoins. Le déficit s'exprime fréquemment au niveau du rappel immédiat et du rappel différé. Il semble que les processus d'encodage et de récupération seraient affectés. Un déficit concernant la mémoire de travail a également été retrouvé(55).

Le poids des variables démographiques et de la symptomatologie fait apparaître l'impact délétère des symptômes déficitaires sur le niveau des performances de la mémoire.

Les travaux de Green (49) en 1996 soulignent le lien existant entre le niveau d'insertion sociale des malades, leur capacité de résolution de problèmes sociaux et leur performance en mémoire verbale. Ces travaux destinés à identifier des facteurs prédictifs de réinsertion sociale chez ces patients, montrent qu'une mémoire qui fonctionne mieux conditionne le niveau de réinsertion des patients, à niveau symptomatique indifférent.

Les travaux de Heinrichs et Zakzanis en 1998, rassemblant 204 études réalisées de 1980 à 1997, portant sur 7420 patients schizophrènes, ont comparé le niveau des performances des malades dans 22 tâches cognitives aux données de 5865 témoins. Le déficit des patients schizophrènes est général mais hétérogène quantitativement, la mémoire apparaissant comme la fonction cognitive la plus touchée. Le traitement ne semble pas modifier l'ensemble des déficits(56).

- Les troubles attentionnels

L'attention et la concentration sont le socle du fonctionnement cognitif. Son implication dans les activités d'apprentissage, de communication, de lecture ou de planification est indéniable(57).

L'alerte phasique ou réaction d'orientation renvoie à la capacité à amplifier son niveau attentionnel lorsqu'on attend la survenue d'un stimulus suite à la présentation d'un signal avertisseur est nettement réduit chez les personnes souffrant de schizophrénie (58).

Des déficits d'attention soutenue sont retrouvés chez les patients quel que soit le stade d'évolution de la maladie(59).

Les troubles de l'attention sélective apparaissent comme un déficit fondamental dans la maladie(60).

L'attention divisée est également perturbée dans la schizophrénie, elle correspond à traiter simultanément deux ou plusieurs catégories d'informations pertinentes à la fois(61)(62).

Le déficit d'attention ne correspondrait pas à une diminution quantitative des ressources à allouer, mais à une difficulté dans la mobilisation de ces ressources (63).

- troubles des fonctions exécutives

Le modèle de Gray en 1991(64) postule l'existence d'un « comparateur » entre les données exogènes et les données anticipées sur la base des expériences passées, qui aurait pour fonction d'évaluer le degré de familiarité ou de nouveauté de chaque situation, ainsi ce modèle se situe dans le cadre de l'organisation de l'action, puisque l'interaction s'opère entre action (plans et anticipation) et perception. Ce modèle propose de rattacher tout un ensemble de dysfonctionnements cognitifs constatés dans la schizophrénie à une perturbation de ce « comparateur » entraînant un mauvais usage de la logique probabiliste.

Il existerait un trouble des intentions qui correspondrait à un trouble plus « central » de l'organisation de l'action, dont dépendraient les anomalies d'analyse du contexte. Le problème se situe donc avant l'exécution de l'action, lors de sa phase de préparation. (65).

Alors qu'au sein des modèles de l'organisation de l'action, certains privilégient un trouble de la représentation des actions intentionnelles appelé « monitoring » de l'action et de l'intention d'agir qui entrainerait un trouble de la commande et du contrôle de l'action volontaire ou intentionnelle (66), d'autres privilégient un trouble de la planification intentionnelle(67).

- Les troubles perceptifs

Des déficits cognitifs dans le domaine de la perception ont été mis en évidence depuis longtemps dans la schizophrénie, surtout au niveau visuel, mais également auditif, olfactif et somato-sensoriel et semblent correspondre à un défaut d'organisation du champ perceptif. Cette perturbation reposerait sur l'altération de deux processus : le contrôle de gain et l'intégration des informations sensorielles(68).

- Le déficit de la cognition sociale

Selon l'APA(69), les troubles de la cognition sociale sont une des caractéristiques principales de la schizophrénie.

Elle est définie par Penn (70) comme la « faculté de comprendre autrui et soi-même dans le monde social », elle peut être décomposée en trois domaines principaux : la théorie de l'esprit, la compréhension et la production émotionnelle, et la perception et les connaissances sociales. La théorie de l'esprit désigne la faculté d'attribuer à autrui des désirs, des croyances et des intentions, c'est-à-dire des états mentaux par lesquels nous pouvons non seulement comprendre le comportement d'autrui mais également l'anticiper.

- Les facteurs subjectifs

Les synthèses actuelles montrent qu'une part non négligeable du handicap psychique demeure inexpliquée par les troubles cognitifs ou les symptômes, et que d'autres facteurs, notamment subjectifs, pourraient compléter le modèle(71).

La dernière classification internationale du fonctionnement (CIF) et du handicap renforce le rôle potentiel de ces facteurs(20).

Cela correspond à la perception de soi en tant qu'individu, avec ses attributs, ses qualités, sa valeur, et par extension logique, de soi en tant que personne malade.

La métacognition, c'est-à-dire la cognition sur sa propre cognition, dans une acceptation très cognitive de la représentation de soi (capacités, performances, savoirs) appartient à ce domaine des facteurs subjectifs, a été rapportée comme déficitaire dans la schizophrénie(72,73).

(3) L'impulsivité –instabilité du caractère

Une étude récente développe la relation entre l'insight, l'observance et les comportements violents. Dans cette étude réalisée sur 60 patients souffrant d'une schizophrénie avec un comportement violent, une corrélation positive est retrouvée avec une mauvaise observance, un faible insight et les comportements violents. Cependant, aucune corrélation n'a été retrouvée entre une mauvaise observance et un faible niveau d'insight(74).

b) Facteurs propres au médicament

(1) Efficacité thérapeutique

L'efficacité ressentie par le patient a une grande influence sur l'observance du traitement.

Elle peut la renforcer comme la diminuer : un patient se jugeant guéri, peut tenter d'arrêter par lui-même son traitement ou au contraire, un patient ne percevant pas d'amélioration peut interrompre un traitement qu'il estime inefficace.

Un long délai d'action d'un médicament ainsi qu'une éventuelle résistance à un premier traitement sont des facteurs de mauvaise observance. Un changement thérapeutique pour inefficacité, résistance ou contre-indication peut être responsable d'une rupture totale ou partielle de l'alliance thérapeutique acquise antérieurement(75).

(2) *Effets secondaires*

La majorité des auteurs retrouvent un lien majeur entre la présence d'effets secondaires et une diminution de l'observance au traitement.

Blakwell (7) évoque même une proportionnalité de la non-observance en fonction de la gravité de l'effet secondaire.

Les antipsychotiques sont connus pour avoir des effets neurologiques, endocriniens, et sédatifs. Les effets secondaires les plus influents sur l'observance seraient la prise de poids, l'akathisie, l'akinésie, et les sensations subjectives de ralentissement de la pensée ou, de paralysie de la volition.

Les antipsychotiques de seconde génération provoquent moins de manifestations extrapyramidales que leurs prédécesseurs, mais d'autres effets indésirables sont décrits(76).

Les effets sur l'activité sexuelle sont une cause fréquente d'arrêt des thérapeutiques. Les traitements des dysfonctions sexuelles rencontrent deux écueils à leur utilisation : la difficulté spontanée des patients à évoquer ces dysfonctions et donc, leur méconnaissance par les prescripteurs ainsi que leur coût entièrement à la charge du patient(77).

La prise de poids et le syndrome métabolique limitent aussi l'utilisation des antipsychotiques, de même que la sédation(78).

À titre d'exemple, lorsqu'il est demandé aux patients de désigner les effets indésirables ayant un impact négatif sur le traitement, les effets extrapyramidaux sont cités en premier rang, immédiatement suivis de la sédation(79).

Les effets indésirables ayant un impact de pénibilité compromettent l'alliance thérapeutique soit que celui-ci concerne directement le patient, soit qu'il concerne l'entourage(80).

Il a été démontré l'expérience d'effets secondaires au début du traitement génère des attitudes négatives à l'égard du traitement et amène le patient et l'entourage à douter de l'efficacité du traitement(81).

Cela s'avère essentiel dès le premier épisode ; l'adhésion aux soins à l'instauration du traitement dépend de l'attitude initiale du patient envers le traitement et la présence ou l'absence d'effets secondaires(82).

(3) *Mode d'administration*

Une autre manière d'améliorer l'observance repose sur l'utilisation d'antipsychotiques d'action prolongée. Outre l'amélioration de l'observance, les antipsychotiques retards ont également l'avantage d'éviter les problèmes d'absorption et de métabolisme hépatique.

La méta-analyse de Davis comparant les antipsychotiques administrés per os à ceux administrés sous forme retard conclut à une meilleure efficacité des antipsychotiques d'action prolongée sur la prévention des rechutes. En outre, les traitements antipsychotiques, sous forme retard, procurent un taux plasmatique de produit plus stable et nécessitent l'administration de doses totales moindres, ce qui peut contribuer à diminuer les effets secondaires(83).

(4) *La nécessité d'une surveillance biologique*

Ellen Franck (84) pense que la surveillance objective de la prise du traitement par des dosages sanguins renforce « *paradoxalement* » l'alliance thérapeutique. En effet, elle estime que le comportement humain est ainsi fait: « *lorsqu'un dosage est régulièrement réalisé le patient se sent obligé de prendre ses médicaments* ».

(5) *Posologie utilisée*

Avec les traitements antipsychotiques classiques, et afin d'en réduire les effets secondaires neurologiques, différentes stratégies ont été utilisées. La prescription de

posologies minimales (parfois réduites au 1/10e de la dose initialement prescrite), a ainsi été préconisée. Cependant, des posologies aussi faibles, peuvent en revanche exposer le patient à un haut risque de rechute(85).

(6) *Polymédications*

La complexité du traitement est un facteur de mauvaise observance. Pour être suivie convenablement, une prescription doit être claire et simple à comprendre, la co-prescription de plusieurs médicaments est un facteur de mauvaise observance. Le nombre de prises quotidiennes est un facteur fondamental de mauvaise observance.

Selon Anderson et Kirk (86), le nombre de prises par jour, aurait une importance bien plus significative sur l'observance que le nombre total de comprimés pris dans la journée.

c) Facteurs liés au médecin

Le type de relation qu'entretient le patient souffrant de schizophrénie avec son médecin, souvent psychiatre, est un élément essentiel de l'adhésion à un projet thérapeutique, comme dans toute psychothérapie interpersonnelle(87).

Au-delà d'une bonne anamnèse de l'environnement social et de la biographie du patient, un médecin peut mieux connaître ce qui influence(86) ses choix thérapeutiques et leurs impacts.

Une importante revue systématique d'études a démontré que l'adhésion thérapeutique est inversement proportionnelle à la fréquence des prises de médicaments ; un patient assujetti à quatre prises médicamenteuses quotidiennes présente 50 % d'adhésion en moins au regard d'une prise médicamenteuse unique(88).

Plusieurs paramètres de l'offre de soins (structures, outils, ressources, et disponibilité) ont une influence encore probablement sous-estimée ; certains auteurs ont évoqué les

relations entre les conditions de travail et la satisfaction des acteurs de santé au travail avec le niveau d'observance ; une satisfaction professionnelle médiocre étant corrélée à une prise en charge non optimale(19).

d) Facteurs environnementaux

L'isolement social, le manque de soutien et les conflits familiaux sont des facteurs de risque d'inobservance. À l'inverse, une famille présente, faisant confiance aux soignants et convaincue de la nécessité du traitement, est gage de meilleure observance.

Cependant, si l'entourage peut favoriser l'observance par une attitude positive, il peut, par ses propres croyances et expériences, jouer un rôle néfaste. De la même manière, les conseils diversement interprétés provenant de professionnels de santé, de l'entourage ou même des médias peuvent être source de confusion et donc d'une mauvaise observance.

L'étayage familial influence la prise en charge des patients schizophrènes, il peut être à l'initiative des soins et participe souvent activement au maintien dans le parcours de soins(89)(90).

e) Le temps

Le temps apparaît comme un facteur indépendant de non-observance, sans lien avec l'insight, chez les patients souffrant d'une schizophrénie. Effectivement, le taux d'arrêt du traitement s'élève à plus de 25% à 10 jours, à 50% à un an et à 75% dans les deux ans après sa prescription(144).

- **L'observance, redéfinie au sens large par le terme « adhésion thérapeutique » est le facteur principal qui conditionne le pronostic clinique et thérapeutique des patients schizophrènes.**
- **Non-adhésion thérapeutique chez environ 46% des schizophrènes.**
- **Evaluation complexe le plus souvent de manière subjective et indirecte.**
- **Méthode la plus fiable: pilulier électronique**
- **La non-observance majore le risque de rechute, réhospitalisation et passage à l'acte auto et hétéro-agressif**
- **Un faible insight et une mauvaise attitude envers le traitement sont les deux facteurs prédictifs les plus importants d'une mauvaise observance**
- **Importance des troubles cognitifs indicateurs de la consommation de soins et du fonctionnement social influençant par conséquent l'adhésion thérapeutique**
- **Faciliter l'adhésion thérapeutique en minimisant les effets secondaires, privilégiant la monothérapie, réduction à la posologie minimale efficace, peu de variations thérapeutiques et diminution de la fréquence des prises.**

E. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET LIES AU SYSTEME DE SOIN

1. Liés au patient

a) L'intensité des symptômes

Un facteur important à prendre en compte dans la durée d'hospitalisation est l'intensité des symptômes au moment de l'hospitalisation.

Dans une étude de Hopko et al. en 2001(145), Les scores à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ont été utilisés, il est retrouvé que les sous-scores d'hostilité, de symptômes positifs et d'inconfort psychologique étaient corrélés avec une hospitalisation prolongée dans 78% des cas, et cela, dans une population de 802 patients hospitalisés pour schizophrénie.

En 2003, Oshima et al.(146) se sont intéressés plus particulièrement à la place des symptômes négatifs. Ils retrouvent une corrélation positive entre présence et intensité des symptômes négatifs et durée d'hospitalisation

Pour Durbin et al. en 1999(147), la sévérité des symptômes permettrait de prédire 9 à 11% de la variabilité de la durée de séjour des patients souffrant de schizophrénie .

b) L'âge-sexe

L'âge est un deuxième facteur important à prendre en compte et il est parmi les variables les plus souvent retrouvées dans les études recherchant des causes de variabilité des durées de séjour. Mais cette variable âge serait à prendre en compte en fonction de la variable sexe. En effet, plusieurs études montrent que parmi les patients souffrant de schizophrénie dans la population de sujets jeunes hospitalisés il existe une surreprésentation masculine tandis que les femmes sont surreprésentées pour des âges au-dessus de 50 ans(148).

L'étude de Meltzer, en 1992, montre que les patients schizophrènes les plus jeunes répondent plus favorablement à la clozapine au terme de six mois de traitement(129.) Les hommes ayant un âge de début de la maladie ≤ 21 ans, le risque d'être résistant est estimé entre 30 et 40%. Pour les hommes dont l'âge de début se situe entre 22 et 24 ans, ce risque chute à 20% puis ré-augmente à 25.4% pour les âges de début compris entre 25 et 27 ans, pour chuter à nouveau 17.6% pour les âges de début ≥ 28 ans. Chez les femmes, le risque est maximal pour les âges de début ≤ 18 ans (environ 35%), il est minimal pour les âges de début ≥ 28 ans (environ 24%)(129).

Certains auteurs émettent des hypothèses quant à cette différence sexuelle de réponse aux traitements comme l'effet antidopaminergique des œstrogènes(149).

2. Liés aux médicaments

Le traitement paraît bien sûr être une des variables importantes à laquelle s'intéresser lorsque l'on évoque les durées d'hospitalisation des patients.

Renkel et Rasmussen, en 2006,(152) se sont intéressés au traitement pharmacologique de patients souffrant de schizophrénie et à leur impact sur la durée de séjour mais dans le cadre d'une unité de sécurité maximum et donc sur une population bien particulière de patients. Ils montrent que malgré une augmentation des doses de neuroleptique entre 1987 et 2000 la durée de séjour n'a pas changé.

En 2005, Ahn et al. (153) se sont intéressés à la place du traitement par clozapine dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie résistante. L'utilisation de clozapine permet une diminution significative du nombre et des durées des hospitalisations.

Enfin, de façon très novatrice des auteurs se sont intéressés à la place de la pharmacogénétique dans la prise en charge des patients schizophrènes et plus particulièrement au rôle que ces tests pourraient jouer dans la prédiction de la durée d'hospitalisation.

Ce génotypage, portant essentiellement sur les polymorphismes *CYP2D6* et *CYP2C19* du cytochrome *P450*, a montré que les patients « *poor metabolizers* » ont des durées plus longues d'hospitalisation.

Les auteurs en concluent alors que ce génotypage pourrait permettre, en donnant le traitement le plus adéquat le plus rapidement possible et à la bonne dose, de diminuer la durée d'hospitalisation(154).

3. Liés au système de soin

Le coût de la schizophrénie a fait l'objet de plusieurs tentatives d'évaluation.

Aux États-Unis, le coût direct de la maladie s'élevait en 1975 à 3962 millions de dollars, puis en 1995 à 18 625 millions de dollars(155).

En Grande Bretagne, les études réalisées estiment le coût direct à 396 millions de livres en 1990 et à 810 millions de livres en 1997(156).

En France, en 1997, il est retrouvé un coût direct de 13 347 millions de francs(157).

Cette augmentation des coûts au cours des 30 dernières années est une des raisons pour laquelle en Europe et aux États-Unis, la tendance générale des politiques de santé va vers une diminution des séjours hospitaliers de longue durée au profit d'une stabilisation à court terme à l'hôpital suivie d'une prise en charge sur le long terme en ambulatoire.

La prise en charge en hospitalisation des patients représente en effet la majeure partie des coûts directs de la schizophrénie mais dans des proportions variables selon les pays, en fonction de l'organisation des soins.

En France, les coûts liés à l'hospitalisation représentent 55% des coûts directs en 1992, en Grande Bretagne 74% en 1991, aux États-Unis 68 % en 1990, mais seulement 16,5 % en Italie en 1995, pays où la diminution du nombre de lits a été la plus importante.

Les conséquences cliniques de ces diminutions des durées de séjours semblent aller vers une amélioration de la qualité de vie des patients.

D'après une étude de Sytema et al. en 1996,1999 et 2003 (158) comparant les systèmes de soins dans trois régions de trois pays ayant des politiques de santé très différentes (Australie, Pays-Bas, Italie), il semble que le risque de réadmission, qui peut être vu comme un signe de rechute et ainsi peut être de qualité des soins, soit relativement indépendant du système de santé mais plus en lien avec des variables cliniques dépendantes du patient et qu'ainsi les différents modes d'hospitalisation des services de santé résulteraient probablement d'évolutions différentes des pathologies.

En revanche, la durée des hospitalisations apparaît plus affectée par les caractéristiques du système de santé et surtout les possibilités de soins en extrahospitalier.

La qualité de ce système de soin extrahospitalier semble donc primordiale pour qu'un tel système orienté vers les soins dans la communauté fonctionne.

Les alternatives, à temps complet et hors hôpital, à l'hospitalisation à temps plein ou partiel assurent près de deux millions de journées en France, soit un dixième des prises en charge à temps complet.

Les alternatives à temps complet (8.000 lits ou places), essentiellement développées par les établissements non lucratifs, sont insuffisamment nombreuses au regard des besoins :

- les « appartements thérapeutiques » visent une réinsertion sociale, avec une présence intensive de soignants pour un séjour de durée en théorie limitée ;
- l'accueil familial thérapeutique dans des familles volontaires et rémunérées par l'hôpital est destiné aux patients dont la prise en charge n'est plus intensive, mais pour lesquels un retour à domicile ou dans leur famille ne paraît pas encore possible
- l'hospitalisation à domicile, récente en psychiatrie, permet une prise en charge au domicile du patient plus intensive que les visites organisées par les centres médico-psychologiques situés en ville (CMP) présentés infra : les soins y sont réguliers, voire quotidiens.

La sur-occupation de nombre de services hospitaliers est pour une part liée au manque d'alternatives à l'hospitalisation en amont comme en aval. Cette situation se traduit par

des durées de séjours qui se prolongent au détriment des patients et de la protection de leurs libertés individuelles.

De nombreux patients sont placés à tort en séjour prolongé.

En 2009, la part des séjours de plus de six mois était de 5,6 % et celle des séjours de plus d'un an de 3,3 %. Ces proportions sont sous-estimées, car des séjours fractionnés par des sorties d'essai sont parfois comptabilisés comme étant distincts.

Nombre de ces hospitalisations longues sont dites inadéquates, c'est-à-dire que les patients concernés pourraient être réorientés, soit dans des structures de soins alternatives, soit en structures médico-sociales, le plus souvent après reconnaissance d'un handicap psychique conformément à la loi du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances des personnes handicapées. Or la difficulté d'une telle réorientation augmente avec la durée de l'hospitalisation, qui entraîne rapidement une perte d'autonomie chez les malades.

Enfin, le développement des alternatives à l'hospitalisation par d'autres modes de prise en charge à temps complet a été très limité : le nombre de places en placement familial thérapeutique a légèrement augmenté entre 2000 et 2010 (+ 500 places pour un total proche de 3 800) pendant que la capacité d'accueil en appartements thérapeutiques régressait sur la même période (- 500 places pour un total de 1 100). L'hospitalisation à domicile s'est très légèrement développée, en demeurant marginale (910 places).

En ce qui concerne l'accès au logement ou à un hébergement, les actions concrètes sont demeurées extrêmement modestes alors même qu'il s'agit d'une dimension essentielle pour une prise en charge extrahospitalière.

Le nombre de places pour handicapés psychiques en maisons- relais/pensions de famille a augmenté en 2008. Le développement de ce type de maisons- relais s'est poursuivi dans le cadre du plan de relance de l'économie de 2009.

Le temps clé dans ce type de prise en charge semble être le moment immédiat après la sortie d'hospitalisation mettant en jeu la capacité du système de soin de répondre très rapidement à la demande et la qualité de cette réponse.

Ainsi Thompson et al. en 2003 se sont intéressés aux relations entre durée d'hospitalisation, orientation vers un soin en extrahospitalier et taux de réadmission. Dans leur étude portant sur 1481 patients dont 61 % de patients souffrant de schizophrénie, ils montrent qu'à six mois il n'y a pas de relation entre durée d'hospitalisation et taux de réadmission(169).

En revanche, la durée de séjour influe sur l'orientation vers un soin hors de l'hôpital. En effet, plus la durée de l'hospitalisation est longue, plus le patient sera à sa sortie adressé vers une prise en charge extrahospitalière spécifique (hôpital de jour, programme de suivi intensif).

Or, dans leur travail, ils montrent qu'être adressé en soin après une hospitalisation augmente le taux de réadmission.

Mais dans ce cas précis l'augmentation du taux de réadmission peut alors être vu comme un indicateur de bonne qualité des soins plutôt que comme un signe négatif. En effet, une prise en charge précoce de symptômes signes de rechute peut permettre un rétablissement plus rapide et une meilleure qualité de vie(159).

La majorité des études ayant étudié la qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie après des expériences de désinstitutionalisation montre une amélioration de celle-ci.

La revue Cochrane menée en 2000 montre que les patients ayant de courtes durées d'hospitalisation ont plus de chance d'avoir un emploi que les patients ayant de longue durée d'hospitalisation.

4. Liés aux variables environnementales

Il est important de souligner le rôle de la famille et de l'environnement social du patient schizophrène dans la prise en charge globale de ce dernier et dans les perspectives de sortie d'hospitalisation.

En effet, on voit émerger des mesures psycho-éducatives de thérapie familiale : les interventions familiales récemment développées visent à transformer les familles en véritables auxiliaires thérapeutiques(160).

La chronicité de la maladie et l'évolution de l'organisation des soins dans le contexte actuel de rationnement économique font de l'entourage proche du patient un acteur essentiel de la prise en charge de celui-ci permettant de raccourcir la durée des hospitalisations(161).

Ces interventions comportent notamment des séances éducatives (symptômes, étiologies, cours évolutif de la maladie, traitement, stratégies adaptées pour faire face aux situations de crise). De nombreuses études contrôlées ont montré que ce type d'intervention diminuait le taux de rechute et donc des hospitalisations(162).

Facteurs de variation de la durée d'hospitalisation

- **intensité des symptômes positifs et négatifs et comorbidités: scores de résistance corrélés à une hospitalisation prolongée dans 78% des cas**
- **réponse au traitement**
- **l'utilisation de la clozapine permet une diminution du nombre et des durées d'hospitalisation**
- **qualité et possibilités de soins en extra-hospitalier**
- **qualité de l'étayage familial et de l'environnement social**

III. LES STRATEGIES A METTRE EN PLACE

A. OPTIMISATION DU TRAITEMENT CHIMIOThERAPIQUE

Il doit débiter par une réévaluation des thérapeutiques antérieures, plus particulièrement chimiothérapiques, en s'attachant à rechercher une durée ou une posologie insuffisante de la neuroleptisation.

1. Le traitement antipsychotique

Depuis leur introduction au début des années 1950, la principale indication des antipsychotiques demeure les troubles psychotiques de l'adulte. Dans cette indication, outre les états psychotiques aigus, le traitement des états psychotiques chroniques représente l'essentiel des prescriptions, du fait de l'efficacité de ces médicaments dans la prévention des rechutes.

Ils ont considérablement amélioré le pronostic évolutif de la schizophrénie, et ce d'autant plus que le traitement est instauré précocement.

Les antipsychotiques sont un groupe hétérogène de molécules (phénothazines, thioxanthènes, butyrophénones, benzamides,...).

Sur le plan pharmacologique, ils exercent tous un effet antagoniste des récepteurs dopaminergiques en particulier des récepteurs D2.

Le blocage des récepteurs D2 participe à l'action antipsychotique mais est aussi responsable de la survenue d'effets moteurs extrapyramidaux.

Le concept « d'antipsychotique atypique » est né après avoir constaté que la clozapine pouvait exercer un effet antipsychotique sans provoquer d'effets indésirables extrapyramidaux. A la suite de la clozapine, plusieurs molécules ont été développées et désignées sous le terme d'antipsychotique atypique ou de seconde génération avec la revendication pour chacun d'une ou plusieurs atypies par rapport aux antipsychotiques conventionnels ou de première génération, notamment : l'absence d'effets extrapyramidaux, l'absence d'hyperprolactinémie, une efficacité dans les formes pharmacorésistantes de la schizophrénie et une efficacité sur les symptômes négatifs.

Ces atypies en termes d'efficacité et d'effets indésirables ont été attribuées à des particularités pharmacodynamiques : moindre affinité sur les récepteurs D2, blocage d'autres récepteurs dopaminergiques, action sur d'autres types de récepteurs notamment sérotoninergiques, histaminiques, cholinergiques, alpha-adrénergiques (163).

a) Données issues des méta-analyses indépendantes

(1) Méta-analyses comparant les antipsychotiques de seconde génération aux antipsychotiques de première génération

La méta-analyse de Geddes et coll. (164) en 2000 a regroupé 52 essais randomisés à court terme (12 649 patients) comparant l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole aux antipsychotiques de première génération (halopéridol, chlorpromazine, flupenthixol, perphénazine ou zuclophenthixol)

Leur comparaison a été effectuée en termes de scores symptomatiques globaux, de sorties d'études, reflétant la tolérance et d'effets indésirables notamment extrapyramidaux.

L'amélioration clinique et les sorties d'essai se sont révélées très hétérogènes d'une étude à l'autre, même lorsqu'il s'agissait de comparer les deux mêmes antipsychotiques.

Une méta-analyse de régression effectuée a attribué cette hétérogénéité aux posologies employées pour les antipsychotiques de première génération : une posologie ≤ 12 mg par jour d'halopéridol (ou équivalent) est associée à une efficacité et une tolérance proches de celles procurées par les antipsychotiques de seconde génération, sauf en termes d'effets extrapyramidaux.

Davis et Al (83) ont effectué une méta-analyse qui s' est attachée à comparer non seulement l'efficacité des antipsychotiques de première génération à celle des antipsychotiques de seconde génération, mais aussi celle des différents antipsychotiques de seconde génération entre eux.

Cette étude a inclus 142 études contrôlées (la majorité des études portait sur 6 semaines) : 124 essais cliniques randomisés (regroupant 18 272 patients) comparant des antipsychotiques de première génération à des antipsychotiques de seconde génération et 18 études (regroupant 2 748 patients) comparant entre eux des produits de seconde génération.

Les résultats obtenus montrent que *certaines antipsychotiques de seconde génération sont plus efficaces que ceux de première génération* et que, d'autre part, le groupe des antipsychotiques de seconde génération n'est pas homogène.

La différence d'efficacité en faveur des antipsychotiques de seconde génération a été mise en évidence par le calcul de la taille de l'effet concernant l'amélioration des scores obtenus à la positive and negative syndrome scale (PANSS) ou à la BPRS (ou à défaut à la clinical global impression [CGI]) procurée par les antipsychotiques utilisés.

La taille de l'effet correspond dans ce cas au score d'amélioration des antipsychotiques de seconde génération moins celui des antipsychotiques de première génération divisés par leurs écarts-types mis en commun.

Elle était de 0,49 pour la clozapine, de 0,29 pour l'amisulpride, de 0,25 pour la rispéridone et de 0,21 pour l'olanzapine, chacune de ces valeurs étant significative.

À titre de comparaison, dans les études comparant l'halopéridol au placebo, la taille de l'effet était de 0,60 (soit 12 points de moins à la PANSS ou huit de moins à la BPRS). En outre, la supériorité de l'efficacité (versus neuroleptiques classiques) de l'olanzapine et de la rispéridone est surtout claire pour la symptomatologie positive, les résultats sont plus nuancés en ce qui concerne les symptômes négatifs primaires et les troubles cognitifs. La comparaison de l'efficacité de la clozapine avec celle de l'olanzapine n'a pas montré de résultat significatif. La clozapine tendrait en revanche à être plus efficace que la rispéridone dans les études utilisant les plus fortes doses de clozapine.

Wahlbeck et al. (165) ont publié une méta-analyse en 1999 (revue Cochrane de 30 essais comparatifs réalisés essentiellement à court terme incluant 2 530 patients) en faveur de la supériorité de la clozapine dans le traitement des schizophrénies résistantes comparativement à la chlorpromazine ou l'halopéridol.

Chakos et al. (166) ont analysé les études contrôlées comparant l'efficacité de la clozapine (170- 600 mg/j) avec celle des antipsychotiques classiques dans les schizophrénies résistantes (halopéridol 10- 28 mg/j ou chlorpromazine > 1 g/j, sept études) ou encore avec celle de la rispéridone (deux études). Ils ont également analysé l'efficacité de la rispéridone (6-7,5 mg/j) et de l'olanzapine (11-25 mg/j). Un total de 12 études contrôlées (1 916 patients) a été analysé. Une méta-analyse des études concernant la clozapine confirme la supériorité de celle-ci dans l'amélioration symptomatique des schizophrénies résistantes même si la taille de l'effet varie considérablement d'une étude à l'autre.

Certaines études ont comparé la tolérance neurologique et l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération à celle des premières générations de type sédatif.

Leucht et al., 2009 (167) ont comparé l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération aux antipsychotiques de première génération chez des patients schizophrènes dans une méta-analyse de 150 études incluant 21 533 patients. L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité et la tolérance des ASG et des APG sous forme orale dans le traitement de la schizophrénie ou de troubles associés.

Il résulte de cette méta-analyse que :

Quatre antipsychotiques de seconde génération (amisulpride, clozapine, olanzapine et rispéridone) ont manifesté une efficacité supérieure à celle des antipsychotiques de première génération sur l'amélioration des symptômes de la schizophrénie positifs et négatifs ;

l'aripiprazole et la quétiapine ont été comparables aux antipsychotiques de première génération y compris sur l'évolution de la symptomatologie négative et la quétiapine a été inférieure aux antipsychotiques de première génération sur l'évolution des symptômes positifs ;

Les antipsychotiques de seconde génération ont été supérieurs aux antipsychotiques de première génération sur la diminution de la symptomatologie dépressive à l'exception de la rispéridone qui a été comparable aux neuroleptiques de première génération ;

L'olanzapine et la rispéridone ont été supérieurs aux antipsychotiques de première génération sur le taux de rechute mais pas l'amisulpride, l'aripiprazole et la clozapine.

La clozapine était moins souvent associée que les antipsychotiques de première génération à une prescription concomitante de médicament antiparkinsonien

Leucht et Al ont effectué une méta- analyse en 2003 (168) des résultats de 31 études contrôlées (2 320 patients au total) montre que seule la clozapine est associée de manière franche à une moindre fréquence des effets extrapyramidaux et à une plus grande efficacité par rapport aux antipsychotiques de première génération.

(2) Méta-analyses comparant l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération entre eux

Leucht *et al.*, 2010 (10) ont comparé l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération entre eux chez des patients schizophrènes dans une méta-analyse de 78 études incluant 13 558 participants. L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération entre eux dans le traitement de la schizophrénie ou de troubles associés.

Il résulte de cette méta-analyse comparant deux à deux les antipsychotiques de seconde génération que :

Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre l'olanzapine, l'amisulpride et la clozapine sur l'évolution de la symptomatologie générale, positive ou négative évaluée par l'échelle PANSS.

De petites différences d'efficacité sur l'évolution de la symptomatologie générale ont été observées pour certains des antipsychotiques de seconde génération comparés : l'olanzapine a été plus efficace que l'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone. La rispéridone a été moins efficace qu'olanzapine mais supérieure à la quétiapine

Le *National Institute for Clinical Excellence* (169) a procédé en mars 2009 à la mise à jour de sa recommandation relative à la prise en charge de la schizophrénie.

Alors que le précédent rapport de 2002 recommandait le recours aux antipsychotiques de seconde génération en première intention en considération de la moindre survenue d'effets indésirables extrapyramidaux, le NICE conclut qu'il convient de *raisonner désormais davantage à l'échelle individuelle et de sélectionner la molécule et la formulation la mieux adaptée à un patient et à une situation donnée en fonction du profil d'efficacité et de tolérance.*

Recommandations de l'American Psychiatric Association (2004)(69) :

Le choix d'un antipsychotique de seconde génération par rapport à un autre n'est pas guidé par la recherche d'une plus grande efficacité (*sauf pour la clozapine qui doit être réservée aux patients n'ayant pas ou peu répondu à deux antipsychotiques ou ayant des idées ou un comportement suicidaire n'ayant pas répondu aux autres traitements*), *mais par le profil d'effet indésirable de chacun de ces médicaments*

Un patient ayant des antécédents d'effets extrapyramidaux ne devra pas être traité par de la rispéridone à forte dose. Ce même antipsychotique n'est pas recommandé en cas d'antécédent d'hyperprolactinémie.

En cas d'antécédent de prise de poids, d'hyperglycémie ou d'hyperlipidémie, il faut avoir recours à l'aripiprazole ou la ziprasidone.

Le choix de l'antipsychotique dépend également de l'efficacité des antipsychotiques pris antérieurement lorsqu'il ne s'agit pas du premier épisode. Les formes d'action prolongée doivent être réservées aux patients non observants ou à ceux qui préfèrent cette voie d'administration.

b) Données issues des études comparatives de forte puissance

L'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) a été initiée par le NIMH (National Institute of mental Health) pour comparer des antipsychotiques en termes d'efficacité. L'étude s'est déroulée de janvier 2001 à décembre 2004, dans 57 centres cliniques aux Etats-Unis(170).

Les patients étaient initialement randomisés pour recevoir en double aveugle soit de l'olanzapine, soit de la perphénazine, soit de la quétiapine ou de la rispéridone, puis étaient suivis sur une durée pouvant aller jusqu'à 18 mois ou jusqu'à l'arrêt du traitement, quelle qu'en soit la cause (phase 1).

Les patients ayant cessé de prendre le traitement qui leur avait été attribué pouvaient recevoir d'autres traitements dans le cadre des phases 2 et 3 de l'étude.

1493 patients ont été recrutés dans l'étude et randomisés dans un groupe de traitement. Dans l'analyse en intention de traiter, 74% des patients (1061 sur 1432) ont arrêté le traitement auquel ils étaient assignés au cours de la phase 1, avant 18 mois (médiane à 6).

Tous les antipsychotiques de deuxième génération ont été inclus dans la phase 1 de cette étude, à l'exception de l'aripiprazole et de la clozapine, qui a été introduite lors de la phase 2 à l'attention des patients ayant arrêté le traitement pendant la phase 1 en raison d'un manque d'efficacité du médicament assigné.

Dans chaque groupe, seule une minorité de patients ont pris le médicament qui leur avait été assigné pour toute la durée de la phase 1 (les taux d'arrêt de traitement variaient de 64 à 82%).

Dans le cadre de cette fourchette étroite d'efficacité, le groupe olanzapine est celui qui présentait le taux d'arrêt le plus faible, ce qui peut amener à considérer l'olanzapine comme étant le médicament étudié le plus efficace.

Cette supériorité en termes d'efficacité transparait également au travers d'une réduction plus importante de la symptomatologie psychotique, d'une durée de traitement efficace plus longue, et d'un taux plus faible d'hospitalisation pour exacerbation des symptômes de la schizophrénie.

Les résultats des autres antipsychotiques de deuxième génération et de la perphénazine, représentant les antipsychotiques conventionnels, étaient comparables pour la plupart des aspects.

En outre, l'olanzapine a été associée à des prises de poids, à des augmentations de l'index glycémique et du métabolisme lipidique plus importantes que ne l'ont été les autres traitements.

Comme dans d'autres études, nous avons constaté que la rispéridone était associée à une hyperprolactinémie, et que l'olanzapine était associée à une prise de poids substantielle, additionnée à des modifications indésirables au niveau du métabolisme glycémique et du métabolisme lipidique, tout ceci constituant des caractéristiques du syndrome métabolique.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre la perphénazine, c'est-à-dire le neuroleptique conventionnel, et les autres médicaments de deuxième génération, en termes d'efficacité. Aucune différence significative n'est apparue entre les traitements en termes de temps jusqu'à l'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables.

L'étude CUTLASS est une étude réalisée dans 14 centres NHS (*National Health Services Trusts*) au Royaume-Uni afin de comparer l'efficacité en situation réelle de traitement des antipsychotiques de seconde génération à celle des antipsychotiques de première génération (CUTLASS 1)(171).

Il n'y a pas eu de différence à un an entre antipsychotiques de seconde génération et neuroleptiques de première génération sur les scores de qualité de vie.

L'amélioration des symptômes de schizophrénie (score PANSS total, symptômes positifs, symptômes négatifs, symptômes généraux) a été comparable entre antipsychotiques de seconde génération et antipsychotiques de première génération. Il n'y a pas eu de différences entre antipsychotiques de seconde génération et antipsychotiques de première génération sur la survenue d'effets indésirables y compris la survenue d'effets indésirables neurologiques (symptômes extrapyramidaux, akathisie, dyskinésies tardives incluses).

L'objectif de CUtLASS 2 était de comparer l'effet de la clozapine et des autres antipsychotiques de seconde génération sur la qualité de vie à un an de patients ayant répondu insuffisamment au traitement.

La Clozapine n'a pas été statistiquement supérieure aux autres antipsychotiques de seconde génération sur l'amélioration des scores de qualité de vie ($p < 0,08$) mais elle a été supérieure aux autres antipsychotiques de seconde génération sur l'amélioration des symptômes de schizophrénie (score PANSS total).

Il n'y a pas eu de différence entre la clozapine et les autres antipsychotiques de seconde génération sur la survenue d'effets indésirables, y compris la survenue d'effets indésirables extrapyramidaux et la prise de poids.

L'étude EUFEST (172) réalisée en collaboration avec le réseau de recherche européen sur la schizophrénie EGRIS (*European First Episode Schizophrenia*) avait pour objectif de comparer l'efficacité en pratique réelle des antipsychotiques de seconde génération et de l'halopéridol chez des patients ayant un premier épisode de schizophrénie.

Les arrêts de traitement ont été plus précoces avec l'halopéridol à faible dose (1-4 mg/j) qu'avec les antipsychotiques de seconde génération (amisulpride, quétiapine, olanzapine, ziprasidone) chez des patients ayant un premier épisode de schizophrénie.

Cependant, la diminution des symptômes (score total sur l'échelle PANSS) a été comparable entre l'halopéridol et les antipsychotiques de seconde génération testés (environ 60 %).

En termes de tolérance, la prise de poids était fréquente pour tous les antipsychotiques testés, avec une prise de poids plus importante avec l'olanzapine. L'halopéridol a été plus fréquemment associé à la survenue d'effets indésirables extrapyramidaux .

2. Le traitement par Clozapine

La clozapine est le traitement de choix dans la schizophrénie résistante, c'est le seul antipsychotique à avoir montré une efficacité supérieure dans le contrôle des symptômes psychotiques, réduit aussi la suicidalité et la surmortalité dans la schizophrénie(173).

La clozapine a été découverte en 1959, introduite en Europe en 1972 avant d'être retirée du marché en 1975 à cause d'agranulocytoses mortelles survenues en Finlande.

Les indications de la clozapine ont été officiellement spécifiées lors de son AMM en 1991 en France pour les schizophrénies chroniques sévères (évoluant depuis au moins 2 ans) en cas de résistance ou d'intolérance majeure aux antipsychotiques classiques.

Antipsychotique atypique en raison de la rareté de ses effets secondaires neurologiques, la clozapine se caractérise par un profil pharmacologique original impliquant de nombreux neuromédiateurs : affinité relativement faible pour les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, plus nette pour les D4, puissante activité anti sérotoninergique, forte affinité pour les récepteurs muscariniques centraux et histaminiques H1, propriétés antagonistes alpha 1.

Kane et Al (140) ont précisé l'action de la clozapine dans une population de schizophrènes résistants définis selon ses critères vus précédemment, à l'aide d'une étude à court terme comportant 4 phases :

-une première de 15 jours au cours de laquelle les 319 schizophrènes résistants reçoivent du placebo ;

-une deuxième de 6 semaines où les 305 patients restants bénéficient d'un traitement par halopéridol à des posologies élevées de 60 mg/j ou plus ; 5 sont améliorés alors que 28 ne tolèrent pas cette prescription.

-une troisième phase placebo d'une semaine.

-une quatrième phase consiste à comparer en double aveugle chez les 268 résistants restant l'action de la clozapine et de la chlorpromazine (+benzatropine associée).

A partir des critères préétablis 30% des patients traités par clozapine (38 sur 126) sont améliorés contre 4% des malades traités par chlorpromazine (5 sur 136). La réduction du score global à la BPRS, à la CGI est significativement plus importante dans le groupe clozapine par rapport au groupe chlorpromazine. Enfin la supériorité de la clozapine se manifeste dès la première semaine.

En 1990, Meltzer et Al ont apprécié chez 38 schizophrènes résistants (au sens de Kane) soumis à un traitement de 500 mg/j de clozapine durant plus de six mois, le bénéfice thérapeutique à l'aide d'échelle de qualité de vie(174).

La clozapine serait aussi bénéfique chez les patients présentant des comportements ou des idées suicidaires persistants. En effet, une réduction significative du risque suicidaire a été observée sous clozapine par comparaison à l'olanzapine(166).

3. Optimiser la dose

Dans le but d'optimiser le traitement par clozapine, plusieurs études ont évalué le lien entre la concentration de clozapine dans le sang (clozapinémie) avec la réponse thérapeutique et ont montré qu'une clozapinémie entre 350–420 ng/ml est prédictif d'une bonne réponse thérapeutique(175)(176)(177).

Plusieurs études montrent que la dose de clozapine orale doit être adaptée en fonction de la clozapinémie, évitant les dosages élevés, en effet une dose plus faible peut être aussi efficace qu'une dose élevée et entraîner moins d'effets secondaires(178).

En outre, le délai auquel on peut escompter observer l'effet maximal n'est pas encore clair, deux études montrent qu'il se situe être entre 3 et 6 mois.(179)(180).

Un groupe de « répondeurs tardifs » aurait une réponse retardée après 6 mois à 1 an de traitement (174)(181). Ainsi, les stratégies de potentialisation ne devraient pas être faites avant les 3 à 6 premiers mois de traitement par clozapine pour éviter le risque de confusion entre les effets de la molécule potentialisatrice avec les effets tardifs de la clozapine (2011)(176).

4. Potentialisation par association d'antipsychotiques

C'est une des stratégies les plus fréquemment employées pour les patients résistants à la clozapine, après s'être assurés de la bonne qualité de l'observance et d'un taux plasmatique efficace (supérieur à 350 ng / ml).

Quand un traitement adéquat par clozapine n'aboutit pas à une amélioration clinique, la potentialisation avec un second antipsychotique est relativement fréquent dans la pratique clinique, avec une prévalence déclarée de 18% à 44% (182)(183).

En 2007, Paton et al. ont effectué une méta-analyse portant sur 166 sujets sur la potentialisation de la clozapine par un autre antipsychotique qui n'a pas démontré d'avantage à ajouter un second antipsychotique à la clozapine.

Une méta-analyse récente de Taylor et Al 2011 portant sur 734 sujets inclus montre que la potentialisation de la clozapine par un second antipsychotique confère un léger bénéfice par rapport au placebo et est également bien toléré(184).

Une récente méta-analyse de Sommer et al .en 2011 incluant 29 études de stratégies de potentialisation de la clozapine par 15 molécules différentes trouve que le bénéfice des différentes associations n'est pas clairement identifié(185).

a) Association clozapine-aripiprazole

La méta-analyse de Porcelli et al. (186) montre que l'ajout semble efficace sur les symptômes négatifs (187), et sur les effets secondaires métaboliques liés à la clozapine et ne semble pas interagir avec les taux sanguins de clozapine. Cette association semble bien tolérée(188)(189)(190)(191).

b) Association clozapine-amisulpride

La méta-analyse de Porcelli et al. En 2011 montre que cette association semble efficace mais des effets secondaires sont rapportés en particulier la bradykinésie, l'akathisie, tremblements et augmentation de la prolactinémie. Par conséquent les bénéfices – risques de cette association doivent être prudemment évalués(192).

La méta-analyse de Sommer et al. en 2011(185) incluant 10 études et 548 patients montre un léger bénéfice de cette association.

Wang en 2009 dans sa méta-analyse montre aussi une efficacité probable de cette association.

Shiloh et al en 1997(193) montre l'efficacité de cette stratégie sur les symptômes négatifs et positifs.

c) Association clozapine-risperidone

Cette association a été la plus étudiée et les études montrent des résultats controversés. Concernant la sécurité et la tolérance, des effets négatifs sur la cognition ont été observés(194) et sur l'augmentation de la glycémie(195).

Une méta-analyse portant sur 5 études comparant l'efficacité clinique de cette association versus placebo ne montre pas de supériorité par rapport au placebo ($Z = 0.14$; $P = 0.89$)(186).

La potentialisation de la clozapine par la risperidone qui est un puissant antagoniste dopaminergique D2 ne semble pas efficace et est à haut risque d'effets secondaires alors que de l'autre côté l'ajout de neuroleptiques de profils différents, comme l'amisulpride (antagoniste D3) et l'aripiprazole (agoniste D2 partiel) semble plus efficace. Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 par la clozapine est suffisant chez ces patients, et augmenter l'occupation de ces derniers par des antagonistes D2 peut être plus délétère que bénéfique(196).

d) Association clozapine-halopéridol

Cette association n'a pas montré d'efficacité supérieure à l'association clozapine/aripiprazole chez les patients schizophrènes résistants(197).

5. Potentialisation par antidépresseurs

Certaines études ont montré des résultats positifs avec l'ajout de fluvoxamine, avec néanmoins une augmentation des taux plasmatiques de clozapine due à cette association(198)(199).

L'adjonction de mirtazapine semble efficace lorsque les symptômes cognitifs et négatifs sont importants, alors que cela ne semble pas efficace sur les symptômes positifs ; Il n'y a pas d'effets secondaires rapportés hormis une légère prise de poids(200).

6. Potentialisation par régulateurs de l'humeur

La stratégie la plus couramment rapportée est la potentialisation par la lamotrigine ; néanmoins les résultats sont contradictoires. Une méta-analyse concernant trois études comparant la lamotrigine versus placebo ne montre pas de supériorité de cette dernière ($Z=0.40$; $P=0.69$) (186).

Une étude comparant l'efficacité de la lamotrigine et du topiramate trouve un effet positif uniquement dans le groupe lamotrigine (201). Les autres études concernant la potentialisation par le topiramate montrent des résultats controversés, cette stratégie semble être à haut risque d'effets secondaires principalement l'asthénie et la sédation. (202)(203).

L'association lithium-clozapine étudiée par un petit nombre d'études, semble augmenter le risque d'effets secondaires en particulier neurologiques, pour une efficacité peu claire(204)(205)(206).

Le valproate de sodium semble efficace et bien toléré, plus particulièrement dans la réduction des symptômes anxieux et dépressifs ainsi que de l'agressivité(206).

7. Autres stratégies

D'autres stratégies d'augmentation ont également été signalées dans la littérature.

Certaines concernent des agents glutamatergiques (glycine, D-sérine, la D-cyclosérine, ampakine CX516, la mémantine, la N-méthylglycine), mais les données d'efficacité étaient non-reproductibles et souvent négatives.

A l'opposé, l'éthyl-acide eicosapentaénoïque (EPA-E) semble efficace et bien toléré, surtout à fortes doses (>3 mg / jour); la plupart du temps les effets secondaires rapportés étaient les diarrhées et nausées(207)(208).

8. L'électroconvulsivothérapie

Selon Fink, si l'ECT est d'efficacité moindre dans le traitement des pathologies schizophréniques comparativement aux désordres thymiques, elle conserve une indication dans certaines formes, notamment les schizophrénies résistantes(209).

Selon l'American Psychiatric Association (APA) l'association d'antipsychotiques aux cures d'ECT en améliore l'efficacité, permet d'utiliser des doses moindres de médicaments et d'accélérer leur délai d'action, alors que les associations ECT—olanzapine ou ECT—rispéridone n'ont pas prouvé leur efficacité et qu'une association ECT—chlorpromazine est déconseillée du fait des risques hypotenseurs, l'association ECT—clozapine serait justifiée par un effet potentialisateur(69).

Une étude de Kupchik et al. en 2000 (210) sur 36 cas d'association clozapine-ECT suggèrent que cette stratégie est sûre et bien tolérée.

Les résultats de trois études contrôlées montrent des résultats positifs de cette combinaison (211)(212)(213). Cependant ces études présentent certaines limites méthodologiques et ne permettent pas de porter des conclusions.

Un possible effet synergique de cette combinaison sur les systèmes variés de neurotransmetteurs pourrait contribuer à leur effet thérapeutique(214).

De plus l'ECT en pourrait permettre par la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique d'augmenter les quantités de clozapine dans le cerveau sans aggraver les effets systémiques(209).

9. La rTMS

La stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS) a été proposée comme un traitement potentialisateur, ou add-on, des traitements pharmacologiques classiques.

Après l'étude d'Hoffman et al. en 1999(215) objectivant une efficacité significative de la rTMS appliquée sur le cortex temporopariétal gauche à une fréquence de 1 Hz, plusieurs études ont été publiées sur ce sujet. Dix études randomisées en double insu publiées depuis 2005 ont été recensées, la plupart confirmant le résultat d'Hoffman(216).

La stimulation haute fréquence semble pouvoir également être bénéfique dans le traitement des hallucinations résistantes(217).

B. LES MOYENS THERAPEUTIQUES NON CHIMIOTHERAPIQUES

1. Rehabilitation psychosociale

a) Définitions

La littérature anglo-saxonne utilise généralement le terme de « *rehabilitation* » pour faire référence au processus permettant à un individu de retrouver une fonction ou pallier un déficit(218).

Le terme de « *réhabilitation psychosociale* », englobe en fait les interventions de réadaptation et de réinsertion. Le terme français de « *réadaptation* » en est la traduction(218).

La réhabilitation psychosociale pourrait se définir d'une manière très générale comme l'ensemble des actions mises en œuvre auprès des personnes souffrant de troubles psychiques au sein d'un processus visant à favoriser leur autonomie et leur indépendance dans la communauté(219).

Le Comité Français pour la Réhabilitation Psychosociale (CFRP) propose une définition plus globale : « *La réhabilitation, c'est donc, conjointement, un ensemble d'actions de soins à l'intention de la personne souffrant de troubles psychiques, et un ensemble d'actions en direction de la société afin qu'elle soit plus porteuse, et plus apte à l'accueillir.* »

Marianne Farkas, chercheur et directrice du centre de réhabilitation psychosociale de l'OMS au sein du centre de réhabilitation psychosociale de Boston a proposé une définition: « *La réhabilitation psychosociale est constituée par la somme des actions à développer pour optimiser les capacités persistantes d'un sujet et atténuer les difficultés résultant de ses conduites déficitaires ou anormales. Son but est d'améliorer le fonctionnement de la personne afin qu'elle puisse remporter des succès et éprouver des satisfactions dans un milieu de son choix et avec le moins d'interventions professionnelles possibles* »(220).

Cette définition est assez proche de celle de la réadaptation proposée par l'OMS qui l'a défini en 1986(20) :

« Les actions développées pour optimiser les capacités persistantes d'un sujet malade et atténuer les difficultés résultantes de conduites déficitaires ou anormales ; ses buts consistent à améliorer le fonctionnement de la personne de façon à ce qu'elle puisse avoir du succès et de la satisfaction dans le milieu de son choix avec le moins d'interventions professionnelles possibles"

Selon Anthony en 1979, Le but général de la réadaptation psychosociale est de restaurer, maintenir et améliorer la qualité de vie des personnes avec des problèmes psychiatriques en les aidant à maintenir, développer et utiliser des habiletés sociales et fonctionnelles pour vivre, apprendre et travailler dans la communauté avec le plus d'autonomie et de satisfaction possible(221).

Le processus de réhabilitation doit commencer dès le stade des soins et parallèlement a ces derniers(222)(84)(223).

b) Rappel historique

La réadaptation n'est pas un concept nouveau en psychiatrie. Depuis environ un siècle, différents auteurs en évoquent la nature et l'importance.

Déjà en 1911, Bleuler suggère de favoriser le retour aux activités habituelles et de limiter la durée du séjour en institution. À l'époque du « traitement moral », on vise déjà la récupération complète de la personne atteinte, tant au niveau du travail, des activités sociales que des loisirs(224).

Toutefois, c'est au début des années 1980, principalement en Amérique du Nord, que le champ de la réadaptation se précise graduellement, pour ensuite prendre sa place dans le langage des intervenants en psychiatrie(84).

L'univers de la réadaptation des personnes atteintes de troubles mentaux graves et persistants fut le théâtre de divisions et d'incompréhensions entre ses composantes psychosociale et psychiatrique.

Quoique cette division persiste encore dans certains milieux, la réadaptation psychiatrique est maintenant clairement définie par sa nature biopsychosociale. Une équipe de réadaptation psychiatrique doit réunir des professionnels possédant des expertises complémentaires dans un cadre de travail interdisciplinaire.

La réhabilitation psychosociale s'inscrit dans les suites du mouvement massif de désinstitutionalisation, avec la prise en compte de la lourdeur des handicaps (en particulier dans la gestion d'une vie autonome) générés par la maladie mentale chronique. L'organisation de la prise en charge de la maladie mentale s'étant ainsi retrouvée en crise profonde, c'est dans ce contexte, dans les années 1970, qu'une nouvelle approche de la psychiatrie est apparue qui s'est justement focalisée sur ce nouvel objectif de réintégration des patients dans la cité. Cette approche s'est développée en se positionnant d'une façon très nette sur la scène politique, donnant ainsi une nouvelle impulsion à la question citoyenne pour les personnes souffrant de troubles psychiques graves(220).

La réponse communautaire s'est dans un premier temps organisée autour des aidants naturels, en particulier les familles et leurs associations, puis directement autour des associations d'usagers. Cela a permis la mise en place, dans divers pays et à plus ou moins grande échelle, de modèles évolués de soins fondés sur la communauté, comme ce fut le cas en Amérique du Nord, en Italie, en Angleterre(220).

Ces modèles varient sur de nombreux aspects liés au contexte social et culturel mais parmi les éléments partagés par tous, nous souhaitons relever ceux-ci :

- Les services sont basés sur une évaluation des besoins et assurent des soins individualisés visant à renforcer l'identité des patients.
- Les usagers et les soignants sont impliqués dans l'organisation et l'évaluation des soins.
- La réhabilitation sociale et professionnelle est assurée dans le milieu naturel.

Les services assurent l'accueil des patients, les interventions en situation de crise, les admissions d'urgence, la possibilité d'hébergement protégé, une aide au logement, un soutien financier, un soutien familial et social, une aide à la réinsertion professionnelle, aux relations sociales, aux loisirs et à la vie quotidienne; ceci par le développement des habiletés sociales, l'encouragement, les modifications de l'environnement et la défense

des droits. Ces éléments sont fondateurs d'une prise en charge qui se veut globale, dans laquelle la personne est au centre et dont le but est donc, en plus du contrôle de sa pathologie et de sa réinsertion sociale, le renforcement de son identité personnelle. Un nouveau courant émerge qui redirige la cible des interventions vers ce que la personne elle-même désire, vers ses buts personnels(220).

Ainsi est née la réhabilitation psychosociale. W. Anthony avait été l'un des fondateurs de ce mouvement. C'est au début des années 90, dans un appel à ce que le concept de rétablissement devienne la vision phare de la psychiatrie, qu'il insiste sur la nécessité de prendre en compte les préoccupations des personnes malades psychiquement(220).

En 1986, l'Association mondiale de réhabilitation psychosociale (AMPR ou WARP en anglais) officialise les objectifs et les axes de la réhabilitation en les publiant conjointement avec l'Organisation mondiale de la santé :

- réduction des symptômes de la maladie mentale et des éventuels effets secondaires des traitements médicamenteux ;
- développement des compétences sociales ;
- travail d'information et de lutte contre la discrimination dont sont victimes les personnes souffrant de troubles mentaux ;
- organisation des actions autour de la place centrale de l'utilisateur ;
- accompagnement des familles et des proches.

c) Reconnaissance légale de la notion de handicap psychique

La loi du 11 février 2005 « pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » a mis en évidence l'impact négatif que peuvent avoir les troubles psychiatriques sur la vie quotidienne et l'intégration dans la cité des patients. Cette loi a apporté une nouvelle vision du handicap et a permis la

reconnaissance du handicap psychique en tant que tel à l'origine d'un désavantage social majeur(225).

Elle indique que :

« Constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison de l'altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant(225). »

L'évaluation de la notion de handicap psychique mise en place par les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) est un temps crucial pour l'orientation du parcours d'insertion des personnes.

Le plan santé mentale 2011–2015 préconise de prévenir et de réduire les ruptures intervenants dans le parcours de soin des usagers. Parmi les actions aptes à favoriser la réussite de tels objectifs, la réhabilitation psychosociale figure au premier plan, à côté du soutien aux aidants et de toutes les autres mesures susceptibles d'améliorer la continuité des soins(226).

Si les traitements habituellement proposés en psychiatrie contribuent à prévenir et à diminuer le handicap psychique en réduisant les symptômes et la souffrance consécutive, ils n'agissent pas sur les autres facteurs en cause (troubles cognitifs, trouble des compétences sociales, isolement...). La nécessité de développer des soins de réhabilitation découle de ce constat(227).

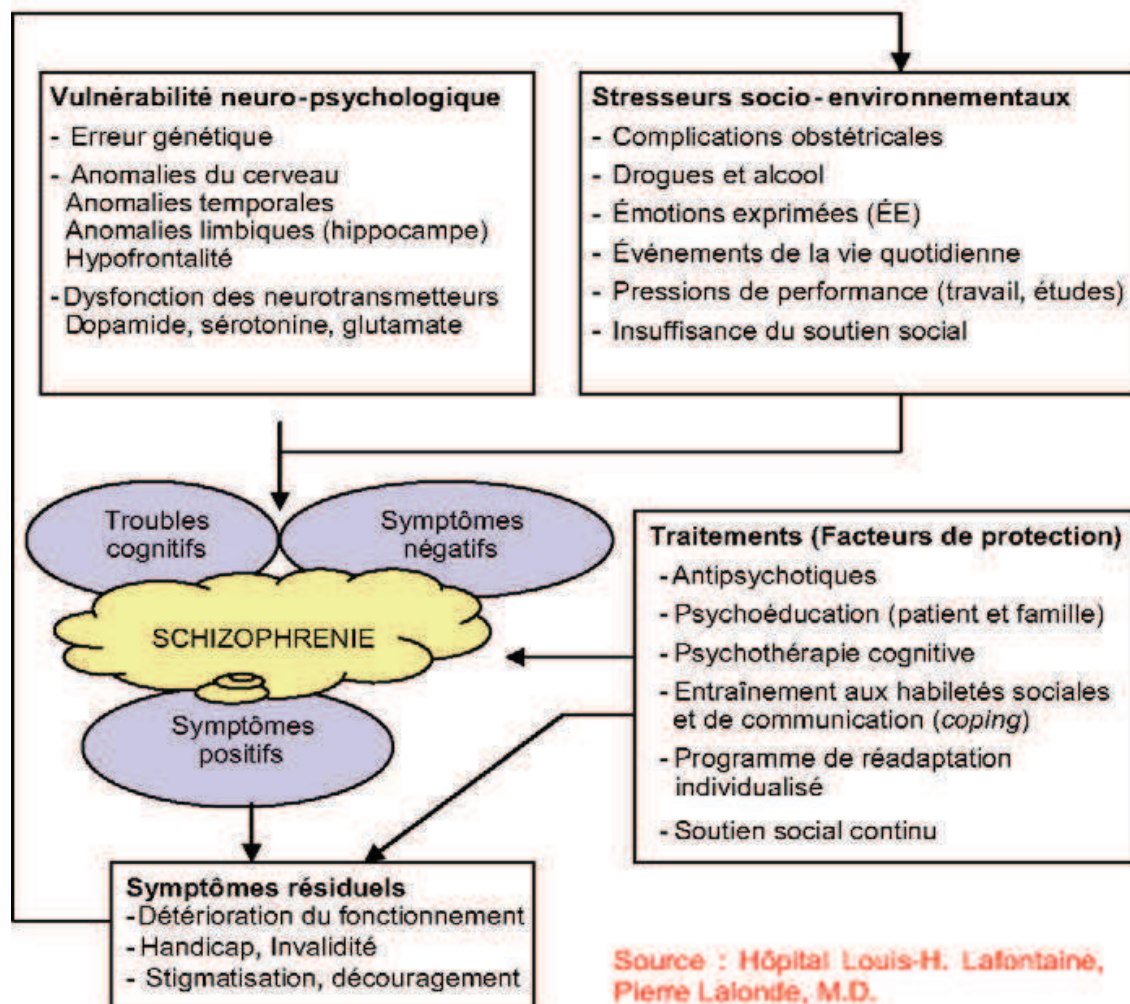
d) Bases théoriques

Il n'existe pas de théorie exclusive comme fondement de cette approche, mais plutôt un ensemble de principes qui guident les professionnels dans leurs actions auprès des personnes souffrants de troubles mentaux sévères. En particulier, les interventions de réhabilitation sont fondées sur deux concepts de base (221) :

-Le modèle pluridisciplinaire de Wood (description des différents plans d'expérience de la maladie: pathologie, déficiences, incapacités, handicap retenue pour l'élaboration de la classification internationale des handicaps)

-le modèle de vulnérabilité / stress de Lieberman qui a élaboré un modèle conceptuel de la réadaptation psychiatrique à partir de concepts d'abord introduits en santé physique (modèle multifactoriel des maladies mentales chroniques et de leurs handicaps issu du modèle neurodéveloppemental de compréhension de la schizophrénie) qui sont déterminants.

Modèle vulnérabilité - stress de la schizophrénie



e) Objectifs

La réhabilitation psychiatrique, pratiquée par des psychiatres, des psychologues, des travailleurs sociaux, des infirmiers, des rééducateurs et les patients eux-mêmes et leurs familles, vise à améliorer autant que possible les capacités des personnes présentant un handicap dans la vie, l'apprentissage, le travail, les relations sociales et l'adaptation.

La cible de la réhabilitation psychosociale est :

- Le fonctionnement social de la personne
- L'amélioration de sa qualité de vie

L'intervention « aidera la personne atteinte de troubles mentaux graves à découvrir ses forces et ses ressources, à choisir ses propres stratégies d'adaptation et à surmonter certaines difficultés, tels les biais ou les déficits cognitifs »(228).

Le modèle stress-vulnérabilité a mis en lumière les facteurs qui contribuent aux variations du pronostic, et a permis la prise en compte de facteurs de protection (prise en charge, développement des compétences, soutien social, programmes de réinsertion, médication psychotrope) qui peuvent atténuer ou neutraliser les effets délétères du stress sur la vulnérabilité, et ainsi limiter le handicap et favoriser la réhabilitation. Les interventions visent donc à développer ces « facteurs de protection ». La réhabilitation psychosociale ne se résume pas à des interventions, c'est un processus qui tend au rétablissement (ou recovery) de la personne et à la reprise de la capacité d'agir (ou empowerment)(84).

Considérer de manière globale le retentissement fonctionnel des troubles psychiques chroniques, requiert tout d'abord de prendre en compte les interactions entre le patient et son milieu. Les conséquences sociales de ces troubles, telles que l'isolement ou les difficultés de participation à la vie sociale, sont au premier plan et peuvent se traduire par une absence d'emploi, un fort taux de célibat, une restriction des loisirs ou encore une faiblesse des relations sociales.

La présence d'aidants, le contexte familial et la situation financière des personnes souffrant de troubles psychiques modulent sensiblement leur capacité à s'investir dans une activité sociale ou professionnelle.

Les troubles cognitifs ont un impact indéniable sur le fonctionnement des patients dans leur vie quotidienne.

Les autres facteurs ayant un retentissement fonctionnel sont multiples, intriqués et centrés sur la personne elle-même.

McGurk et Meltzer (229) ont notamment évoqué l'importante contribution des symptômes négatifs à la restriction de participation aux activités professionnelles.

À côté des troubles de la cognition (neurocognition, métacognition, théorie de l'esprit et cognition sociale) et des difficultés sociales et relationnelles qui en découlent généralement, il faut aussi considérer les difficultés touchant l'estime de soi et l'insight.

Une méconnaissance de sa pathologie, de ses symptômes et de ses traitements peut aggraver les répercussions fonctionnelles de la maladie et, ainsi, entraver le sujet dans sa capacité à investir et mettre en œuvre son projet de réhabilitation.

Enfin, le niveau de formation antérieur à la maladie et les facteurs motivationnels (en lien avec le sentiment d'efficacité personnelle, l'estime de soi et la confiance en soi) détermine également le retentissement fonctionnel.

2. Remédiation cognitive précoce

Les interventions de remédiation cognitive permettent, en facilitant la réussite des interventions de réhabilitation, d'améliorer le pronostic fonctionnel et la qualité de l'insertion et du rétablissement des patients.

C'est donc dans un espace d'articulation entre la phase aiguë de la maladie et la phase de stabilisation, entre les champs sanitaire et médicosocial que se situent ces pratiques.

Elle doit débiter précocement en proposant au sein des structures d'hospitalisation temps plein, un temps de convalescence et de consolidation de leurs compétences avant un suivi ambulatoire(230).

a) Evaluation psychologique

La pratique du programme de remédiation repose sur une évaluation individuelle psychologique qui sera à interpréter en fonction de l'évaluation fonctionnelle globale et du projet poursuivi.

Depuis quelques années, quelques épreuves dites écologiques se sont développées et permettent d'évaluer les patients dans des situations proches d'activités de la vie quotidienne ou dans un environnement réel ; la plupart ont été conçues pour une population cérébro-lésée (231) (232) mais des adaptations récentes ont vu le jour pour des patients souffrant de schizophrénie(233).

Il apparaît essentiel d'intégrer au bilan un examen systématique de la mémoire, des processus attentionnels, des fonctions exécutives et de l'efficacité intellectuelle et il serait aussi souhaitable de pouvoir proposer plus systématiquement des épreuves évaluant la cognition sociale, comme par exemple des tests faisant référence au déficit de théorie de l'esprit ou à la reconnaissance des émotions(67).

b) Outils

Plusieurs outils sont aujourd'hui validés et utilisés principalement. Ils sont listés et décrits dans le *catalogue of clinical training opportunities* en fonction de leur cible thérapeutique ;

De nombreuses versions ont été développées et traduites en langue française dans divers articles(54).

Les programmes se réalisent en groupe ou en individuel et présentent, au-delà d'une base commune de réentraînement des fonctions cognitives, des spécificités permettant d'orienter leur utilisation en fonction des besoins des patients.

Nous pouvons citer, de façon non exhaustive, quelques-uns d'entre eux :

l' IPT (*integrated psychological treatment*) (234)(235), programme de traitement intégratif où la remédiation cognitive est associée à l'entraînement des compétences sociales(236)(237).

RehaCom® (*réhabilitation computerisée*) (238).

RECOS (remédiation cognitive pour patients présentant une schizophrénie ou un trouble associé)(239).

La CRT (*cognitive remediation therapy*)(48).

La remédiation du processus de *source monitoring* (240).

La remédiation de la mémoire autobiographique (241).

Le programme **NEAR** (*neuropsychological educational approach to remediation*) qui utilise des techniques élémentaires de réentraînement cognitif associé à une dimension comportementale encourageant les patients à être acteur de leur réentraînement par un feedback immédiat (242).

Le **CAT** (*cognitive adaptation therapy*) utilise pour la remédiation des techniques et des supports appliqués directement dans l'environnement du patient (243).

D'autres programmes sont en cours de diffusion et /ou font l'objet de validation et concernent la cognition sociale :

ToMRemed (Théorie de l'esprit) cible les déficits d'attribution d'intention et de traitement du contexte en utilisant l'analyse de supports vidéo en groupe (67).

Gaïa (reconnaissance des émotions faciales) s'intéresse au traitement des informations émotionnelles et faciales et fait l'objet d'une étude de validation(244).

c) Les troubles cognitifs au centre de la prise en charge

Les troubles cognitifs liés à la schizophrénie, d'une part, compromettent fortement la capacité des patients qui en souffrent à se prendre en charge et, d'autre part, affectent considérablement leur fonctionnement social. Ils sont, de plus, présents dès le premier épisode psychotique. Ils sont certes moins bruyants que les symptômes positifs, en particulier les hallucinations et le délire ainsi que leurs conséquences comportementales, mais ils sont fréquemment plus invalidants(223).

Les troubles de l'attention et de la mémoire de travail entraînent une altération du fonctionnement professionnel. Les troubles des fonctions exécutives ont un impact sur le comportement relationnel. Les compétences sociales dépendent de la vitesse de traitement, l'attention et la mémoire de travail.

Il est toutefois probable que le déficit cognitif n'entraîne pas directement l'incapacité fonctionnelle, mais que ses effets sont en lien avec d'autres variables telles la capacité du patient à gérer sa vie quotidienne, ses compétences sociales, ses performances en cognition sociale, ses symptômes, sa motivation intrinsèque et ses capacités métacognitives(223).

La remédiation cognitive a été développée pour diminuer les déficits cognitifs ou pallier leurs conséquences par le développement de compétences alternatives. Elle repose sur l'emploi de procédés rééducatifs. L'objectif de la remédiation cognitive est concret. Elle est en effet destinée à favoriser une réinsertion sociale ou professionnelle, en s'appuyant sur la variable intermédiaire que constituent les performances cognitives.

Les cibles cognitives de la remédiation, permettant d'atteindre un tel objectif, sont les processus attentionnels, mnésiques, langagiers et exécutifs, ainsi que les troubles de la cognition sociale. Améliorer les performances dans ces différents domaines permet d'escompter un retentissement positif sur les déficits fonctionnels affectant la vie quotidienne(51).

En pratique, la remédiation cognitive agit sur des processus sous-tendant le contenu des pensées et permet d'obtenir une amélioration du fonctionnement cognitif soit en entraînant

directement les fonctions déficitaires, soit en développant celles qui sont préservées pour obtenir un phénomène de compensation.

La remédiation cognitive doit être utilisée chez des patients dont l'état clinique est stable et dont le traitement médicamenteux a été réduit à la dose minimale efficace.

Il est en effet souhaitable de traiter, dans la mesure du possible, uniquement les troubles cognitifs primaires et non les troubles cognitifs secondaires aux symptômes ou les troubles cognitifs iatrogènes.

Une vaste méta-analyse de Wykes et al. en 2011(245), portant sur 2104 patients, a récemment confirmé l'efficacité de la remédiation cognitive.

La remédiation cognitive permet d'apporter des bénéfices en termes de compétences sociales et de réinsertion des sujets souffrant de schizophrénie(50)(246).

Ce travail a montré que ses effets sur la cognition et le fonctionnement global sont durables et a confirmé la notion d'une meilleure efficacité chez les patients stables et un impact plus important de la remédiation cognitive lorsqu'elle est associée à d'autres techniques de réhabilitation que lors d'une utilisation isolée.

Les techniques de remédiation cognitive auraient à terme, des effets variés sur le fonctionnement social des patients.

En effet, plusieurs études et méta-analyse (49)(51)tendent à montrer que la qualité de la réponse à la remédiation cognitive serait influencée par différents facteurs liés au mode d'intervention et à des données personnelles, subjectives.

Dans ce cadre, Silverstein et al.(247) insistent sur le fait que le lien entre remédiation cognitive et fonctionnement social efficace nécessite la prise en compte, l'étude de facteurs individuels qui entraînent une réponse positive ou non à cette remédiation cognitive.

Le niveau cognitif de base, au moment du début de la remédiation cognitive, ne semble pas influencer la qualité de la réponse, mais on sait cependant, qu'un déficit important entraîne un haut niveau de frustration, une faible motivation, une faible estime de soi qui sont des facteurs qui interfèrent négativement avec l'apprentissage de stratégies alternatives(51) (243).

Le type de programme, son intensité et la participation régulière à celui-ci, semblent faire partie des variables clés dans la prise en charge ; tout comme le degré de motivation et l'expertise du thérapeute qui permettent une sensibilité accrue aux troubles cognitifs et donc une plus grande conviction dans les soins prescrits (104,245).

L'importance de la motivation a été étudiée par différents auteurs qui mentionnent que l'implication active du sujet et l'adhésion au processus de réentraînement semblent être les deux facteurs les plus probants pour une réponse positive(104,243).

D'autres études(248) mettent en avant le rôle de facteurs subjectifs regroupés dans la métacognition .Il apparaît donc essentiel, initialement à toute prise en charge, d'évaluer les fonctions cognitives et les facteurs subjectifs qui contribuent parallèlement à la qualité de la réponse à la remédiation cognitive.

Les effets de la remédiation cognitive sont de courte durée, allant de six mois à deux ans, ces améliorations portent sur les cibles cognitives et l'estime de soi mais des comportements nouveaux peuvent perdurer après la disparition du processus cognitif stimulé initialement (139,245).

La dissipation dans le temps plaide en faveur d'un effet non curatif et suggère une organisation des services offrant un maintien de longue durée (245).

La psychoéducation, l'entraînement des compétences sociales et la remédiation cognitive jouent tous trois un rôle central dans le processus de réhabilitation des patients souffrant de troubles psychiatriques chroniques. Toutefois, la remédiation favorisant l'investissement dans l'entraînement des compétences sociales et dans la psychothérapie, la mise en œuvre de cet outil paraît devoir les précéder afin de permettre aux patients de bénéficier pleinement de ces soins.

La psychoéducation, quant à elle, peut être introduite antérieurement ou conjointement car elle favorise l'investissement des patients dans la remédiation cognitive.

Il est donc plausible d'introduire précocement la remédiation cognitive dans le traitement des troubles psychiatriques chroniques, rapidement après la résolution de la crise, afin de prévenir la détérioration cognitive.

Selon le modèle intégratif des différents niveaux de dysfonctionnement conduisant au handicap dans la schizophrénie qui s'inspire des travaux de Verbrugge et Jette(249) en gérontologie, le postulat principal est que la cognition serait en relation avec le handicap (autonomie, étendue du réseau social etc.) par l'intermédiaire des compétences dans les activités de la vie quotidienne et des compétences sociales

3. Psychoéducation

Le terme de psychoéducation apparaît en 1980 dans un article d'Anderson et Hogarty (86) et renvoie à une intervention familiale à visée didactique et thérapeutique. Onze ans plus tard, ces auteurs démontrent que la psychoéducation est devenue incontournable du point de vue de l'efficacité thérapeutique et tout particulièrement en ce qui concerne la schizophrénie.

Dans certains pays européens, il est aujourd'hui obligatoire de fournir au patient des informations précises sur son diagnostic et son traitement.

Un outil intéressant, le « Medication Management Module » a été élaboré par RP Liberman. L'objectif de ce programme psychoéducatif est de promouvoir l'autonomie des patients dans la gestion de leur traitement antipsychotique. Ce module qui est centré sur le traitement médicamenteux et son observance, combine un contenu informatif sur le traitement et des techniques d'entraînement à la communication(221).

L'ensemble du programme est structuré en quatre domaines de compétences, eux-mêmes organisés en sept étapes successives où le patient a un rôle de plus en plus actif et une autonomie croissante.

Les quatre domaines de compétence sont les suivants :

- Obtenir de l'information sur les traitements.
- Connaître les principes d'une auto administration.
- Connaître les effets secondaires des médicaments.

- Savoir discuter des problèmes de traitement avec les professionnels de santé, et en particulier négocier son traitement avec son psychiatre.

Le programme permet en particulier d'apprendre aux patients à ajuster leur traitement devant des signes évocateurs de rechute, apprentissage guidé par le psychiatre traitant.

Il apparaît ainsi que doivent être explicitement évoqués la maladie elle-même, ses symptômes, les facteurs susceptibles de provoquer leur récurrence ou leur aggravation, ainsi que les signes précoces évocateurs de rechute.

Il est essentiel d'envisager l'action des programmes psychoéducatifs en termes de stratégie psychothérapeutique.

L'objectif de la psychoéducation n'est pas de se substituer aux approches traditionnelles, mais de les compléter. Elle s'intègre à un ensemble plus large, allant de la prescription médicamenteuse aux interventions psychothérapeutiques ou psychosociales.

Ces programmes portent essentiellement sur la reconnaissance des symptômes de la maladie et la gestion des traitements. Cette démarche est particulièrement indiquée dans les unités de soins, où les problèmes liés à la compliance sont manifestes et impliquent, en raison du caractère chronique et du risque de rechute, un degré élevé d'exigence vis-à-vis de l'adhésion au traitement, notamment dans la schizophrénie et le trouble bipolaire.

Si l'éducation peut être définie comme le processus d'apprentissage par lequel une personne acquiert des connaissances et de la compréhension, la psychoéducation ne se résume pas à une simple transmission de l'information. Elle inclut nécessairement des processus cognitifs, affectifs et comportementaux et porte sur un phénomène vécu par le patient.

Le soignant qui délivre des informations au patient et/ou à sa famille ne se contente pas de donner des renseignements sur la maladie, les symptômes et les traitements : il s'assure que cette information est comprise et, surtout, tient compte des réactions de son interlocuteur et explore les représentations sur la maladie et les implications des nouvelles informations pour le patient. L'information fait nécessairement appel à une réflexion, une élaboration qui implique un accompagnement personnalisé et une relation d'aide. Les dimensions du soin sont abordées : les médicaments et leurs effets

secondaires, les formes de prise en charge et les lieux de soins. L'accent est mis sur la gestion des problèmes de la vie quotidienne, les problèmes qui se posent aux patients, aux familles, voire aux soignants.

a) Développer le répertoire des compétences psychosociales

Les habiletés sociales, définies comme l'ensemble des compétences cognitives, comportementales et émotionnelles qui permettent une adaptation à la vie sociale et la réalisation de soi, font défaut chez les personnes souffrant de schizophrénie.

Les premiers programmes psycho-éducatifs comportant des modules d'acquisition d'habiletés sociales ont été développés aux Etats-Unis par l'équipe de **Lieberman** (training modules for Social and Independent Living Skills) dans les années 1970 (250) et adaptés en langue française.

Ils se basent sur l'existence d'un déficit, d'un handicap ou d'un défaut d'apprentissage de ces habiletés.

Les modules d'acquisition d'habiletés sociales ont pour objectifs de permettre l'établissement et le maintien de relations interpersonnelles plus gratifiantes, l'amélioration des relations familiales, la satisfaction des besoins matériels essentiels et, plus généralement, de faire face aux différents stress de la vie quotidienne pour en diminuer l'impact pathogène. Ils impliquent une évaluation préalable des mécanismes à l'origine des difficultés relationnelles, notamment des croyances dysfonctionnelles sur les relations à autrui et soi-même. D'autres démarches permettent d'accroître le répertoire de compétences.

Les modules sociothérapeutiques ont pour objectifs la mise en place d'un réseau social efficace (amis, soignants, services administratifs et sociaux) et le développement de compétences quotidiennes (gérer son argent ou optimiser la recherche d'un emploi) permettant une meilleure intégration dans le tissu social et familial et l'amélioration de la qualité de vie subjective et objective.

La thérapie de résolution de problèmes sociaux vise la prise de conscience des attitudes dysfonctionnelles vis-à-vis des tracas de la vie quotidienne et l'acquisition d'une démarche systématique et rationnelle pour trouver et appliquer les meilleures solutions possibles.

L'outil thérapeutique principal est le jeu de rôle comportemental. Un grand nombre d'études ont permis de valider son efficacité, notamment en termes de réinsertion sociale, d'acquisition des compétences sociales, d'affirmation de soi, de diminution des hospitalisations et de la symptomatologie globale (251)(252).

Qu'elles soient centrées sur les habiletés sociales, sur l'insertion sociétale ou la résolution de problèmes, ces démarches utilisent des évaluations, des techniques diversifiées et une confrontation à des expériences positives nouvelles qui sont de nature à stimuler l'insight.

b) L'éducation à la santé et au traitement

En précisant ses connaissances de la maladie, des médicaments, en apprenant à bien identifier ce que sont les effets secondaires, le patient acquiert une maîtrise et un savoir-faire, il apprend à contrôler ses symptômes et son traitement, et devient alors acteur dans la prévention des rechutes.

Les programmes les plus connus en France sont le :

- Psychose Aider Comprendre Traiter (PACT), sous forme audiovisuelle,
- Schiz'ose dire sous forme de fascicules,
- Soleduc sous forme de transparents.

Les différents supports donnent des repères sur la psychose, la symptomatologie, voire les hypothèses explicatives de la maladie ou encore les textes législatifs. Les dimensions du soin sont abordées : les médicaments et leurs effets secondaires, les formes de prise en charge et les lieux de soins.

L'accent est mis sur la gestion des problèmes de la vie quotidienne, les problèmes qui se posent aux patients, aux familles, voire aux soignants. L'isolement des patients est mis

en lien avec les déficits en compétences relationnelles et cognitives. Les supports permettent de faire référence à des situations très concrètes et le cadre groupal des programmes favorise le partage de témoignages de patients et de parents et les processus d'identification.

Ces démarches psychoéducatives, tout en intégrant des informations sur le traitement, proposent un contenu beaucoup plus complet.

En premier lieu, il s'agit de favoriser un climat de confiance, l'apaisement des relations conflictuelles et l'alliance thérapeutique entre le patient, la famille et l'équipe soignante.

En second lieu, la démarche vise l'acquisition de connaissances sur la maladie et les traitements et permet au patient de comprendre et nommer ses symptômes. Enfin, il s'agit de renforcer le niveau d'autoefficacité du patient et diminuer son sentiment d'incompréhension. Ce type de programme est bien toléré sur le plan émotionnel par les patients qui y participent.

Les objectifs prioritaires sont d'améliorer l'observance médicamenteuse et de permettre au patient de reconnaître et faire face de manière adaptée aux signes annonciateurs d'une rechute. Le patient est censé devenir un acteur autonome du soin par un transfert des connaissances du soignant. L'insight est stimulé par un apport d'informations essentiellement objectives et biomédicales, puis par l'échange ainsi initié avec le soignant et les autres patients. Cet apport est encadré par l'équipe pour optimiser son assimilation et sa généralisation aux situations quotidiennes.

Ainsi, Beauchamp et al. ont réalisé une étude longitudinale (à J -1, J0, M2, M8 et M14) au moyen de diverses échelles cliniques et ont observé une amélioration clinique et une diminution significative du nombre de patients hospitalisés dans le groupe des patients ayant suivi les sessions d'information (12 % versus 31 % dans le groupe témoin).

Une autre étude longitudinale, The Munich Psychosis Information Project (2006)(253) a pour objectif d'évaluer l'effet de la psychoéducation sur le taux de réhospitalisation et l'observance du traitement dans une cohorte de 236 patients ayant un diagnostic de schizophrénie, en contact régulier avec au moins un proche ou une personne significative de leur entourage. Ces patients sont répartis dans deux groupes : l'un dans lequel les patients et leurs proches suivent deux programmes psychoéducatifs séparés

de huit sessions d'une heure sur une période de quatre à cinq mois. Dans l'autre groupe les patients reçoivent un traitement classique. Les patients des deux groupes sont évalués à 12 et 24 mois. Le taux d'hospitalisations est significativement réduit dans le groupe avec psychoéducation. L'observance du traitement est également meilleure dans ce groupe. Ainsi, une intervention relativement brève avec l'implication systématique des proches améliore considérablement le cours de la maladie.

Baüml et al. En 2007 (253) mesurent le taux de réhospitalisations et le nombre de jours d'hospitalisation dans un groupe de 24 sujets ayant bénéficié du groupe thérapeutique de psychoéducation et dans un groupe contrôle, tous deux issus de la cohorte du Munich Psychosis Information Project. Les 48 patients suivent un traitement comparable en extra- hospitalier.

Après sept ans, le taux de réhospitalisations est de 54 % dans le groupe des patients ayant suivi le groupe de psychoéducation, avec une moyenne de 1,5 hospitalisation par patient versus 88 %, avec une moyenne de 2,9 hospitalisations par patient dans le groupe contrôle ($p < .05$). La moyenne des jours d'hospitalisation s'élève à 75 dans le groupe avec psychoéducation versus 225 dans le groupe contrôle.

c) Le suivi intensif dans le milieu

Cela correspond plus à un modèle organisationnel qu'à une stratégie ou une thérapie. Il amène les équipes à accompagner les personnes au plus près, dans leurs multiples activités afin de leur permettre de résoudre les problèmes concrets rencontrés dans leur quotidien et d'utiliser les ressources de leur milieu.

d) Soutien des familles

Leff et Hogarty ont posé les fondements de la psychoéducation familiale, aujourd'hui recommandée dans toutes les guidelines (APA, PORT, NICE) (254)(69)(255).

De nombreuses études montrent que lorsque la famille est associée à la prise en charge, par le biais notamment de sessions de psychoéducation, le risque de rechute et de réhospitalisation du patient est réduit de 10 à 30 % selon les études(129)(257).

L'inclusion de la famille ne fait pas encore partie intégrante du traitement de la schizophrénie, malgré son efficacité prouvée dans la réduction des coûts médicaux. Sur un an, seulement 2% des membres de la famille avaient pris part à une démarche psychoéducative et 8% des patients interrogés ont indiqué que leurs parents avaient déjà participé à des interventions psychoéducatives, les obstacles semblent venir de facteurs organisationnels(258).

La psychoéducation centrée seulement sur les patients semble inefficace même si elle est fréquemment réalisée durant le séjour hospitalier et présente des avantages pratiques(258).

Les familles sont confrontées à d'importantes angoisses et à un sentiment d'isolement. La confrontation quotidienne à des comportements difficilement compréhensibles et à une maladie méconnue est souvent vécue de façon douloureuse par les proches. Elle a pour conséquence de fragiliser l'état de santé de ces derniers, de diminuer leur qualité de vie et peut influencer négativement sur l'état clinique du malade. Il arrive notamment que les familles, par manque d'information, mettent en œuvre des modes de communication et de prises de décision entraînant des tensions familiales chroniques.

La psychoéducation familiale vise en priorité l'amélioration de la qualité de vie des proches, mais elle comporte également une visée de protection des malades. L'effet cumulatif de certains facteurs stressants intrafamiliaux peut avoir comme conséquence d'abaisser le seuil de vulnérabilité et d'augmenter le risque de rechute chez le malade. L'objectif va être, au-delà de la transmission d'informations, de soutenir l'entourage et de lui permettre de faire face plus efficacement aux crises. L'insight étant influencé par l'environnement, la psychoéducation familiale, en modifiant l'attitude des proches, va indirectement modifier l'appréhension que le patient a de ses difficultés(258).

4. La réhabilitation au sein des soins : services sanitaires et sociaux

Le dispositif sanitaire psychiatrique repose sur une organisation fondée sur l'égalité d'accès aux soins et à la proximité. La territorialisation des soins répondant à ces objectifs demeure un point fort, elle a cependant favorisé une vision très généraliste des soins, voire standardisée, pénalisant ainsi l'intégration des interventions plus spécifiques. A ce titre, les interventions de réhabilitation psychosociale ont été fondues dans le suivi conventionnel et ont pris un certain retard pour émerger en tant que ressources spécifiques.

La réhabilitation ne peut vraiment exister que dans un basculement de l'intra vers l'extrahospitalier, l'hospitalisation complète ne pouvant répondre qu'aux besoins de l'acuité et des périodes de décompensation.

Un dispositif efficace de santé mentale doit comporter un certain nombre de composantes permettant une palette d'outils de réhabilitation(259).

a) Les services ambulatoires de soins de moyenne durée

(1) Les services ambulatoires de soins de moyenne durée polyvalents

La gamme sectorielle des unités de soins doit conforter le rôle pivot du CMP, CATTP, hôpitaux de jour, foyers de post-cure, appartements thérapeutiques, hôpital de nuit etc. Leurs projets de soins doivent être réévalués au regard de l'appui qu'ils offrent aux services de courte durée (pré- hospitalisation immédiate, post-hospitalisation immédiate, pré-crise, post-crise, etc.) ou de longue durée (appui thérapeutique de l'accompagnement ou de la réinsertion).

(2) Les services ambulatoires de soins de moyenne durée spécialisés

Entrent, dans ce cadre, des démarches à créer : services d'évaluation et de traitement des troubles cognitifs dans une optique de réadaptation et de rééducation fonctionnelle, d'évaluation conjointe santé mentale/scolarité et travail. Ils peuvent être envisagés dans la proximité d'un plateau technique d'hôpital général (imagerie, neuropsychologie). Les unités (ou réseaux) de détection précoce de la schizophrénie en font partie.

b) Les unités de longue durée à prédominance sanitaire

Ils concernent les services hospitaliers et les services ambulatoires. Ceux-ci sont en nombre insuffisant.

On trouve, tout d'abord, pour les patients les plus dépendants, l'hébergement thérapeutique 24 h/24 sous toutes ses formes, où prédomine le personnel soignant, appuyé largement par du personnel social ou éducatif. Le prototype en est la MAS.

c) Les unités ambulatoires de longue durée, à prédominance sociale

(1) L'hébergement

En dehors des lieux de vie à prédominance thérapeutique, on peut trouver quatre grandes catégories de services d'hébergement ambulatoires :

1) Les services d'hébergement encadrés par du personnel social, fonctionnant 24 h/24, appuyés par du personnel soignant au sein de l'établissement : il s'agit des foyers

d'accueil médicalisé, anciens FDT. De nombreux appartements thérapeutiques collectifs entrent dans cette catégorie.

2) Des établissements bénéficiant d'un encadrement social 24 heures sur 24, l'appui soignant étant apporté de l'extérieur (CHRS, foyers de vie).

3) Les services d'hébergement socialement encadrés, à temps partiel, le personnel étant présent certaines heures et certains jours, une astreinte ou une garde sociale étant souvent adjointe. Cette formule qui devrait se développer offre le plus de variétés et d'intitulés : hôtel social, appartement associatif, pension de famille.

4) Le quatrième groupe concerne des patients plus autonomes qui nécessitent un accompagnement social nettement moins marqué dans la journée ou dans la semaine, l'hébergement étant collectif ou individuel, dédié ou de droit commun. Dans notre expérience, beaucoup de ces accompagnements de longue durée sont considérés comme une prise en charge ordinaire de secteur, ils sont réalisés par du personnel soignant. Ce dernier fournit une partie des prestations essentiellement sociales, ce qui limite sa capacité à fournir des prestations thérapeutiques.

(2) *L'accompagnement*

Intitulés SAVS (service d'aide à la vie sociale) ou SAMSAH (service d'accompagnement médico-social de personnes Adultes Handicapées), ils peuvent prendre d'autres dénominations selon les opérateurs. Ils remplissent des fonctions de soutien au bénéfice de patients semi-autonomes ou proches de l'autonomie. Ils peuvent diminuer leurs prestations en fonction des besoins ou les renforcer, temporairement ou durablement, et donc apporter une graduation flexible pour des patients qui reçoivent, en outre, des services de logement, de travail ou occupationnels.

(3) L'occupationnel et le répit

Parmi les services sociaux ambulatoires qui manquent partout, figurent les services occupationnels de jour et de répit.

Dans la pratique, peu de réponses existent et résultent le plus souvent d'initiatives locales des familles, isolément ou groupées en association (UNAFAM), parfois avec la participation des professionnels.

Dans la pratique, de nombreuses prises en charge de la psychiatrie de secteur, en CMP, hôpital de jour ou CATTP, répondent à ce critère de besoin tout en s'appelant prises en charge thérapeutiques.

(4) l'aide au travail et à la réinsertion.

Le travail représente un objectif important pour de nombreux malades, même ceux qui présentent des troubles graves.

En pratique, peu de CAT sont dédiés aux malades mentaux, encore moins d'ateliers protégés et, lorsqu'ils existent, ils sont souvent liés à l'initiative et au militantisme des associations de familles.

d) Les services d'aide aux prestations administratives, financières et tutélares

Ils concernent les besoins réguliers en contributions civiles et fiscales, ainsi que les mesures de protection qui peuvent en accompagner la mise en œuvre.

5. Prise en charge des addictions

La première difficulté est de repérer le double diagnostic. L'intensité de la symptomatologie schizophrénique peut faire que la toxicomanie n'est pas repérée ou laissée au second plan. Les patients schizophrènes ont aussi tendance à sous-estimer leur consommation de drogues et de façon plus importante que les populations de toxicomanes non schizophrènes.

Par ailleurs, la consommation de drogues est souvent mal tolérée dans les services de soins psychiatriques, entraînant parfois des ruptures de prise en charge sans qu'il y ait forcément une articulation avec des centres spécialisés pour la toxicomanie.

Le premier objectif est de fidéliser le patient à la prise en charge. La fréquence des entretiens est variable et demande plus de souplesse que pour les patients schizophrènes non toxicomanes. La prise de conscience d'une dépendance et des dangers des drogues est plus difficile dans cette population de schizophrènes toxicomanes, notamment en raison d'un déni des troubles plus important que dans la population des toxicomanes. C'est finalement un suivi personnalisé et sur le long terme qui permet aux schizophrènes toxicomanes de mieux comprendre leur maladie et une meilleure adhésion aux soins.

Pour les patients qui continuent de consommer des opiacés ou d'autres toxiques, le pronostic est moins bon que pour les schizophrènes non toxicomanes : augmentation du nombre de rechutes, d'hospitalisations, plus grande désocialisation. À l'inverse, les schizophrènes sevrés ou substitués auraient une meilleure adaptation sociale que les schizophrènes sans antécédents d'addiction(260).

IV. UNE PRISE EN CHARGE INTEGREE VERS UNE AUTONOMISATION

A. DE LA DESINSTITUTIONNALISATION A LA PLURIDISCIPLINARITE

Au cours du siècle dernier, des changements majeurs au niveau de la compréhension, de la perception et du traitement des troubles mentaux sévères et persistants déclenchent des modifications importantes des dispositifs de soins, tant en Europe qu'en Amérique.

Dans la seconde moitié du XXe siècle, une conjoncture politique permet de passer d'une époque asilaire vers un grand mouvement nommé « désinstitutionnalisation ».

Plusieurs facteurs reliés à des préoccupations tant sociales, humanitaires, scientifiques qu'économiques suggérèrent qu'il est souhaitable et possible de favoriser le retour des personnes atteintes de troubles mentaux vers la communauté. Citons en exemple l'émergence d'un discours en faveur des droits et libertés des personnes atteintes de troubles mentaux, l'enthousiasme créé par l'utilisation des premiers neuroleptiques ou encore l'augmentation rapide des coûts associés au maintien des institutions asilaires.

Dans la plupart des sociétés occidentales, le processus de désinstitutionnalisation s'est alors mis en application avec plus ou moins de rapidité et de réussite. Il s'agissait de restreindre la disponibilité des modalités institutionnelles classiques et d'augmenter l'accessibilité aux services ancrés dans la communauté(222).

S'il est maintenant généralement admis que le résultat global de ces changements majeurs est somme toute positif pour la majorité des patients, des conséquences inattendues et parfois malheureuses en illustrent les limites. Dans les faits, la « désinstitutionnalisation » prit souvent la forme d'une « déshospitalisation », les patients atteints de troubles mentaux sévères et persistants étant éventuellement pris en charge par des institutions extra-hospitalières (centres de jour, ateliers protégés, maisons de transition ou encore le milieu carcéral, suite à la judiciarisation) faute de ressources et de moyens d'intervention appropriés pour favoriser une véritable réintégration dans la communauté. De plus, une importante proportion de patients ne sut pas trouver sa place hors du contexte protégé de l'institution et devint une nouvelle population très vulnérable(222).

Ces personnes étaient susceptibles de présenter une importante symptomatologie chronique au fil de rechutes non traitées, en plus d'avoir un accès très limité aux

traitements médicaux de première nécessité. Ce type de situation précaire favorise une marginalisation inexorable (itinérance, sans domicile fixe). La gestion de la médication, l'établissement d'un réseau social supportant, l'autonomie économique, l'intégration à l'emploi sont des exemples d'écueils difficiles à surmonter lors de la sortie de l'hôpital. Après 50 ans, l'évaluation des résultats associés à ces changements majeurs est grandement tributaire des différents contextes sociopolitiques à l'intérieur desquels ils s'inscrivirent et des outils d'évaluation utilisés.

Toutefois, certaines leçons en émergent et valent la peine d'être retenues : la planification des interventions doit se faire en collaboration avec le patient, se doit d'être individualisée pour refléter les forces et les lacunes de chacun et doit être recevable culturellement. Aussi, l'articulation des différents éléments du système de soins doit se faire dans une optique de continuité et faire preuve d'une grande flexibilité, ce qui demande une collaboration continue entre les différents intervenants impliqués.

Par ailleurs, les progrès au niveau de la compréhension du fonctionnement du cerveau et de ses affections ainsi que la prise de conscience des limites des traitements pharmacologiques contribuèrent à un changement de paradigme au niveau des soins. On a longtemps cru en arriver à la cure des maladies mentales sévères. Chaque conception théorique, qu'elle soit issue des courants bio-pharmacologique, psychanalytiques ou sociaux, proposait sa cure en faisant généralement peu de cas des autres points de vue. Tant l'élaboration des modèles théoriques que l'évaluation de l'effet des moyens thérapeutiques proposés se fondait sur l'expérience personnelle de cliniciens, l'opinion de psychiatres chevronnés, la déduction et l'anecdote.

La question centrale qui sous-tend ces débats est de savoir comment peuvent s'articuler des soins médico-psychologiques et des actions sociales qui prennent en compte à la fois la particularité de la maladie mentale et/ou du handicap psychique, l'environnement familial et le contexte socio-économique.

Il devient plutôt concevable d'obtenir une « synergie thérapeutique » grâce à l'utilisation d'une approche intégrée, biopsychosociale.

B. MISE EN PLACE DU PROCESSUS DE REHABILITATION

1. L'articulation des acteurs garantit la cohérence des actions

La formation des personnels des équipes, amenés à pratiquer la remédiation cognitive et la réhabilitation psychosociale, est certainement l'enjeu le plus important pour la réussite du développement de ces pratiques.

L'association francophone de remédiation cognitive propose de nombreuses formations, des journées de « Réh@b » sont proposées par le comité français pour la réhabilitation psychosociale. (CFRP)(230).

Les équipes qui proposent des interventions de remédiation cognitive doivent, pour remplir leurs objectifs d'amélioration de l'insertion, s'intégrer au sein d'un réseau d'articulation sanitaire-médicosocial et favoriser le partage de référentiels y compris avec les MDPH (maison départementale pour le Handicap) qui orientent le parcours des personnes en situation de handicap psychique.

On voit apparaître, de façon encore marginale, des équipes mobiles de remédiation cognitive et réhabilitation psychosociale à valence neuropsychologique et réadaptation validé de longue date chez les cérébrolésés(230).

2. Planification des structures et des moyens humains

Le temps est celui de la stabilisation des symptômes aigus, il paraît logique de dédier aux soins de remédiation cognitive et de réhabilitation un centre d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP) ou un hôpital de jour (HDJ).

L'équipe pluridisciplinaire doit comporter au moins un psychologue formé à la neuropsychologie et des personnels de réadaptation, tels les ergothérapeutes.

Les infirmiers demeurent des personnels ressources importants de par leur possible formation aux programmes mais aussi les liens qu'ils établissent en amont comme en aval avec les autres soignants et acteurs du parcours des personnes(230).

3. Evaluation fonctionnelle des besoins et des ressources personnelles et environnementales disponibles

La réhabilitation psychosociale désigne aussi bien un processus individuel que des techniques.

Cela s'organise selon un schéma individualisé, non linéaire, qui nécessite au préalable une évaluation fonctionnelle (auto et hétéro-évaluation) qui va déterminer les besoins formulés par la personne, évalués objectivement, la présence ou l'absence de compétences adaptatives prémorbides, les stressseurs, les ressources personnelles et environnementales afin de limiter les conséquences des troubles dans le registre social et favoriser l'insertion de la personne.

La place du bilan neuropsychologique est primordiale dans cette évaluation des ressources personnelles

L'accompagnement doit prendre en compte les ressources existantes ou permettre le développement de nouvelles compétences afin d'atteindre les objectifs qui ont été fixés(230).

4. Projet de réinsertion

Intégrer l'ensemble de ces déterminants contribue à placer la personne au centre du processus de réinsertion et permet l'élaboration d'un projet personnalisé, à travers la démarche de réhabilitation.

Les objectifs de la réhabilitation psychosociale sont bien ceux de la réinsertion, réduire les conséquences des troubles psychiatriques dans le registre social et donc améliorer le fonctionnement social.

Ils visent à répondre aux besoins parfois élémentaires en termes d'habiletés sociales afin que le patient puisse avoir les moyens de se bâtir un parcours de vie acceptable dans la cité.

Le projet est construit sur mesure, en collaboration avec la personne, en prenant en compte sa subjectivité, son environnement.

Le soin de réhabilitation participe ainsi au processus de rétablissement dans la mesure où il encourage le patient à se tourner vers le futur et à investir à nouveau le domaine social et professionnel.

Le versant sanitaire doit être mis en place le plus précocement possible dans un objectif de préservation du potentiel fonctionnel et de prévention du handicap ; le versant communautaire se développe dans l'éco système du patient permettant de maintenir la meilleure autonomie possible et la meilleure insertion(222).

Le champ de la réhabilitation psychosociale apparaît donc comme un ensemble cohérent de théories interdisciplinaires et de programmes d'intervention pour les malades mentaux. En reconnaissant que la plupart des troubles psychiatriques vont de pair avec un handicap persistant, les modèles thérapeutiques des phases aiguës se sont enrichis de procédures efficaces pour optimiser le pronostic à long terme des patients. Une prise en charge du handicap psychique ou des incapacités secondaires aux troubles mentaux chroniques centrée sur le retentissement de la maladie et les attentes de la personne requiert impérativement une approche pluridisciplinaire et un travail en réseau. Elle apparaît comme une pratique intégrée, non isolée, prenant en compte les facteurs subjectifs au service d'un objectif présentant un intérêt pour la personne(230).

C. VERS UNE AMELIORATION DE LA QUALITE DE VIE ET UNE INSERTION SOCIALE

Ce travail de réhabilitation psychosociale vise à prévenir l'exclusion.

Il s'agit de reconstruire une identité, de retrouver des relations sociales et de recréer du lien social.

Comme le dit S. Wuhl, sociologue, cité par Arveiller et Bonnet,(219) il s'agit :

« De créer les conditions pour qu'une personne en voie d'exclusion puisse se reconstruire comme sujet, comme acteur et comme citoyen ».

Les schizophrènes représentent le plus gros contingent des patients hospitalisés en milieu spécialisé et consultant dans le service public (un tiers des cas) alors qu'ils ne constituent que 11 % des consultations en psychiatrie libérale. L'impact socioéconomique est très important puisque seuls 10 % des patients schizophrènes exercent une activité professionnelle et que le coût moyen de la prise en charge thérapeutique a été évalué à au moins 15 000 euros/an en moyenne actuellement(261)

Une enquête épidémiologique menée par Rouillon et al. constate que 41 % des schizophrènes reçoivent une AAH, 13, 5 % une pension d'invalidité et 4 % le RSA(262)..

Selon des chiffres européens récents, les sujets souffrant de schizophrénie présentent de graves difficultés d'insertion dans la communauté et une qualité de vie assez faible: en moyenne, 80% sont sans emploi, 65% vivent seuls et seulement 17 % sont mariés(263).

La question de la qualité de vie est une question majeure dans la prise en charge des patients.

A Sydney, une expérience de désinstitutionalisation de patients souffrant de schizophrénie a été suivie pendant six ans. Le principal résultat a été l'amélioration de la qualité de vie des patients qui étaient restés en moyenne huit ans à l'hôpital. Au bout de 6 ans les 36 patients qui vivaient dans la communauté n'avaient plus besoin d'une prise en charge vingt-quatre heures sur vingt-quatre. Leur état clinique s'est stabilisé avec une diminution des doses de traitement. De plus, les patients rapportent leur satisfaction à vivre à l'extérieur de l'hôpital(264).

De la même façon, Priebe et al. en 2002, se sont intéressés à la sortie de patients hospitalisés au long cours à Berlin. Les patients sortis après une longue hospitalisation ont une meilleure qualité de vie et moins de besoins, même s'il n'y a pas de changement du point de vue de leur psychopathologie(265).

Leff et al. en 1996 (264), ont comparé la qualité de vie de patients sortant après une longue période d'hospitalisation à ceux restant à l'hôpital. Les patients sortis de l'hôpital vivent de manière beaucoup moins restrictive, préfèrent leur vie dans la communauté et leur nombre d'amis a augmenté. Mais les auteurs soulignent l'importance qu'une sortie soit bien préparée avec des ressources, nécessaires à celle-ci, disponibles.

En Caroline du Sud, aux Etats-Unis, le « Kiva Project », a montré la diminution de la durée d'hospitalisation après le projet et la bonne insertion dans la communauté de patients très accompagnés(266).

En Australie, Browne et al. (267) se sont intéressés au type d'hébergement à la sortie d'hospitalisation. Ils retrouvent que les patients retournant à leur domicile sont moins ré-hospitalisés que les patients habitant en foyer, et cela, même si les durées d'hospitalisation sont identiques.

Enfin, une revue *Cochrane* menée en 2000 montre que les patients ayant de courtes durées d'hospitalisation ont plus de chance d'être employés que les patients ayant de longues durée d'hospitalisation(268).

En conclusion, la majorité des études montrent une amélioration de la qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie dans ces expériences de désinstitutionalisation.

V. VIGNETTE CLINIQUE : MR M

Patient de 31 ans, hospitalisé dans l'unité de Février 2010 à septembre 2012.

1. Anamnèse :

Prise en charge dans l'unité d'un patient souffrant de schizophrénie paranoïde résistante aux antipsychotiques de première et seconde génération après huit années d'évolution remplissant donc les critères de schizophrénie résistante de Kane.

2. Mode de vie :

Célibataire,

Vivait chez sa mère et son beau-père lors de l'admission dans le service.

Né en Provence où il a vécu avec ses parents jusqu'à leur séparation lorsqu'il avait deux ans, puis a vécu jusqu'à l'âge de dix huit ans chez sa mère et ses grands parents paternels en Normandie.

A deux demi-sœurs et un demi-frère du côté paternel.

Consommation de tabac et de cannabis connue.

A redoublé sa 1^{ère} Scientifique puis est passé en 1^{ère} Technologique sciences et technologies tertiaires, a ensuite obtenu après le baccalauréat un Brevet de Technicien Supérieur (BTS) en action commerciale en 2001.

A travaillé un an à la suite de l'obtention de son diplôme.

3. Histoire de la maladie

Début des symptômes fin 2001 par l'émergence d'idées délirantes de mécanisme interprétatif avec instauration d'un traitement antipsychotique (amisulpride puis olanzapine) par un psychiatre libéral de Rouen avec un suivi ambulatoire au départ. Mr M. présente une anosognosie complète des troubles avec une très mauvaise observance.

- Première hospitalisation en 2005, sous contrainte, pour une bouffée délirante aiguë avec idées suicidaires.
- Diagnostic de schizophrénie paranoïde en 2005.

Il présentait un discours diffluent avec un délire flou, floride, à thèmes multiples (abandon, mort, métaphysiques et cosmiques, persécution, mégalomanie) ainsi qu'un syndrome d'influence et des éléments de dissociation psychique (barrages, rationalisme morbide)

Il a été pris en charge en hôpital de jour, sur son secteur, dès septembre 2005.

- Seconde hospitalisation sous contrainte en fin d'année 2005 pour une recrudescence délirante suite à une rupture thérapeutique et de soins.
- Troisième hospitalisation pour les mêmes raisons en Mars 2006 avec menaces hétéro-agressives envers sa famille.
- Quatrième hospitalisation en décembre 2006, de nouveau sous contrainte suite à une rupture thérapeutique, puis de nombreuses rechutes avec ré-hospitalisations rapides au moment des tentatives de sorties au domicile avec non observance et consommation de cannabis.

Puis s'en suit une succession de sorties d'hospitalisation et de ré-hospitalisations itératives pendant quatre ans suite à de nombreuses ruptures thérapeutiques avec inobservance et non adhésion aux soins.

Un traitement par Clozapine est débuté en 2009 devant la résistance de la symptomatologie, c'est à dire l'échec des antipsychotiques de première et seconde génération avec des clozapinémies < 350ng/ml donc inférieures laissant supposer une mauvaise observance, la même dose administrée plusieurs années après ayant été associée à des clozapinémies beaucoup plus élevées.

4. Hospitalisation dans l'unité de psychoses résistantes

Sur le plan thérapeutique :

- la Clozapine est réintroduite avec surveillance hebdomadaire des taux sériques.
- Dix séances de sismothérapie sont effectuées devant l'intensité du délire, de la désorganisation de la pensée et des conduites automutilatrices (tentative d'immolation).
- Plusieurs essais de potentialisation par antidépresseurs sont effectués (Citalopram) devant une symptomatologie dépressive étant apparue au moment de la diminution des symptômes positifs.
- Essais de potentialisation par Thymorégulateurs : (Lithium et Divalproate de Sodium) qui n'ont pas apporté une franche amélioration de la symptomatologie.

Au sein du service, l'observance et la compliance aux soins sont bonnes, un projet de soins et de sortie voit le jour et Mr M. y adhère, même si il y a persistance d'une anosognosie complète des troubles.

La famille du patient est très étayante et, lors des permissions, nous pouvons constater la bonne prise des traitements, la mère de Mr M. contrôlant la prise médicamenteuse ;

Le traitement par Clozapine permet une amélioration partielle des scores à la PANSS (échelle psychométrique évaluant l'intensité des symptômes positifs et négatifs) six mois après l'introduction, avec des scores de symptomatologie positive passant de 29 à 24 et de symptomatologie négative passant de 23 à 18 par rapport l'introduction.

Mr M. est pris en charge à l'hôpital de jour St Gervais à partir de janvier 2011 de façon tri-hebdomadaire où un travail de psychoéducation et de remédiation cognitive s'effectue, de façon à favoriser l'autonomie et la prise de conscience de la maladie ainsi que le développement des compétences psychosociales.

Un transfert à l'unité de préparation à la sortie se fait, il s'agit d'une unité dédiée de réhabilitation, au sein du centre hospitalier spécialisé du Rouvray.

Mr M. gagne en autonomie dans les activités de la vie quotidienne et un projet d'appartement thérapeutique avec l'association « la clé » voit le jour en septembre 2012.

De nombreux séjours avec sa famille dans le sud de la France s'effectuent durant l'hospitalisation sans complications particulières et permettent au patient de garder un lien avec la communauté et de préserver la qualité de l'étayage familial.

La symptomatologie résiduelle reste néanmoins importante mais est stabilisée sous traitement.

On note la persistance de :

- dissociation psychique avec des troubles du cours de la pensée (barrages, fading), des troubles des associations, un rationalisme morbide.
- dissociation comportementale avec discordance, bizarreries comportementales, propos hermétiques, clinophilie.
- L'anosognosie devient partielle.
- le délire reste présent, floride, mal organisé, flou, non systématisé à thèmes et mécanismes multiples.

5. Devenir après la sortie

Ce patient vit actuellement « en dehors » des murs de l'hôpital, et cela malgré une symptomatologie qui reste encore importante et une anosognosie des troubles.

Un étayage familial de bonne qualité, une bonne observance, lui ont permis de développer son autonomie et le répertoire de ses compétences psychosociales.

Avec un recul de 10 mois, on ne note pas de réhospitalisation ni de rechute, Mr M. honore ses consultations médicales et vit toujours en appartement thérapeutique, il se rend deux fois par semaine à l'hôpital de jour.

VI. L'ETUDE DES PATIENTS

A. OBJECTIFS

Analyse des dossiers de quarante deux patients souffrant de schizophrénie, du service hospitalo-universitaire du Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray dans l'unité régionale pour psychoses résistantes afin d'évaluer les variables suivantes :

- Type de schizophrénie selon le DSM IV.
- Symptomatologie.
- Observance – Compliance - Adhésion étudiée par la présence ou l'absence selon des critères objectifs (dosages plasmatiques) ou subjectifs.
- Profil cognitif.
- Impulsivité selon la présence de passages à l'acte hétéro-agressifs mentionnés
- Traitements actuels et antérieurs (APT (antipsychotiques typiques), APA (antipsychotiques atypiques), associations, potentialisations, nombre d'essais, posologies, ECT, rTMS).
- Nombre et durées cumulées des hospitalisations.
- Mesure des hospitalisations sous contrainte actuelles.
- Mesure des hospitalisations sous contrainte passées.
- Fonctionnement social antérieur évalué selon l'autonomie antérieure.
- Environnement global : aidants familiaux, alliance avec la famille.
- Addictions associées en dehors de la nicotine.
- Insertion antérieure, niveau d'étude (cours préparatoire + X années).
- Début des troubles, âge, rémission complète.
- Prise en charge sur le secteur : suivi CMP, CATTP ou HDJ, alliance du patient, infirmier référent.

Nous chercherons à étudier les liens entre ces facteurs et la dépendance aux soins par l'étude de ces variables ainsi que les stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses mises en place dans un processus global de réhabilitation psychosociale, en vue d'une sortie d'hospitalisation, d'autonomisation et d'amélioration de la qualité de vie.

Nous étudierons ensuite les liens entre ces variables et les possibilités d'autonomisation, par l'étude des patients qui se sont autonomisés et ceux pour lesquels il n'a pas été possible de « re »construire une vie à l'extérieur de l'hôpital.

B. METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers souffrant d'un trouble schizophrénique ou schizo-affectif selon le DSM IV-R et remplissant les critères de résistance selon Kane.

Seul deux dossiers de patients n'ont pu être analysés, non disponibles au moment de l'inclusion dans l'étude.

Les patients ont tous été hospitalisés au moins une fois depuis 2007 dans l'unité régionale pour psychoses résistantes. Cette unité est une unité fermée qui accueille des patients en hospitalisation libre ou sous contrainte, principalement adressés par les urgences générales du CHU et les urgences psychiatriques du CHS mais aussi les patients relevant d'autres secteurs d'hospitalisation au sein du CHS pour qui un diagnostic de schizophrénie résistante en situation d'impasse thérapeutique est posé.

Tous les dossiers de patients répondant à ces critères diagnostiques dans l'unité ont été inclus dans l'analyse.

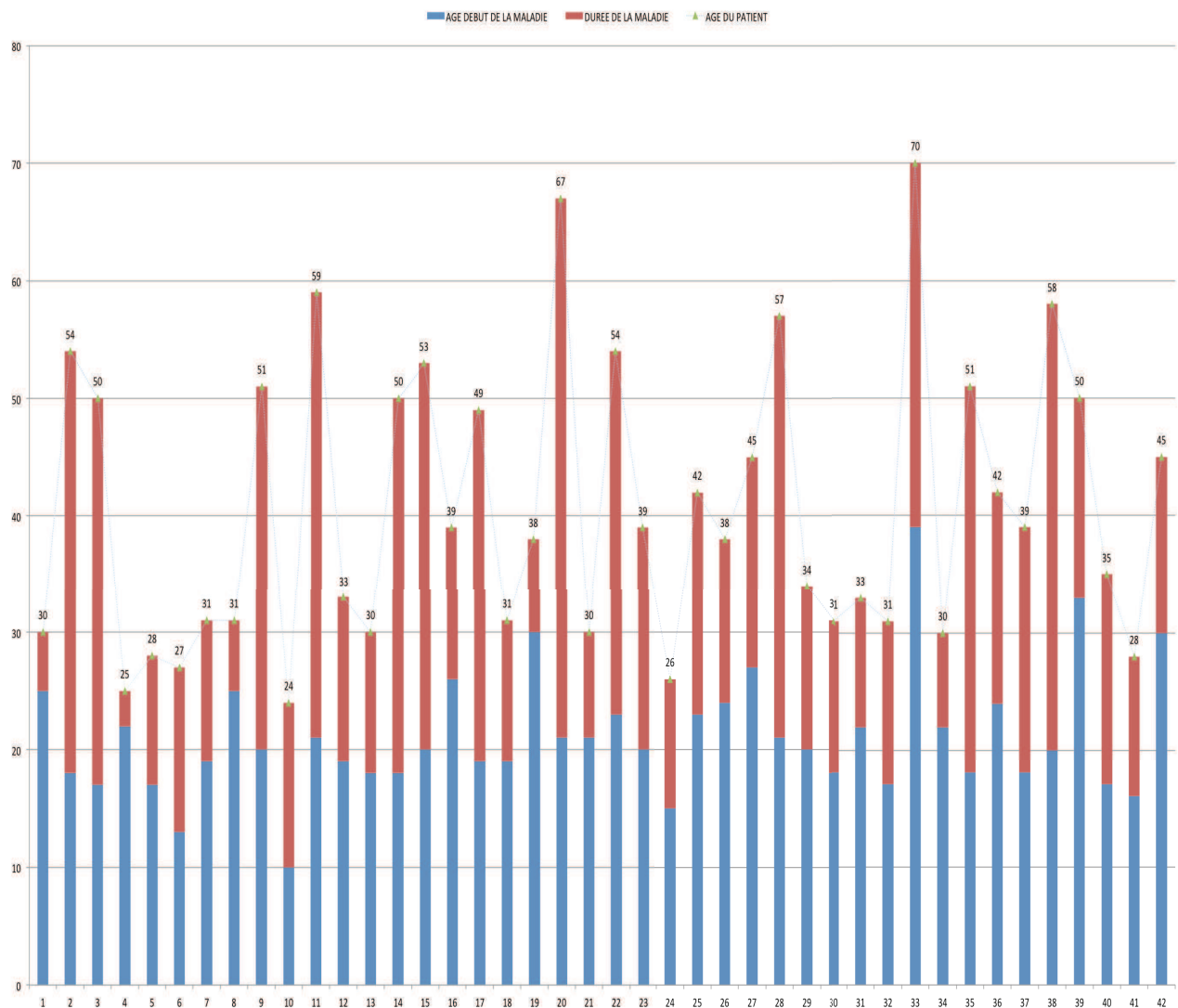
C. RESULTATS

Quarante deux dossiers de patients ont pu être analysés, deux dossiers n'ont pas été retrouvés. Nous avons donc pu mener notre analyse sur 98 % des patients.

1. Données démographiques

- La population de l'étude est composée d'une très grande majorité d'hommes, 39 pour 3 femmes soit 93%.

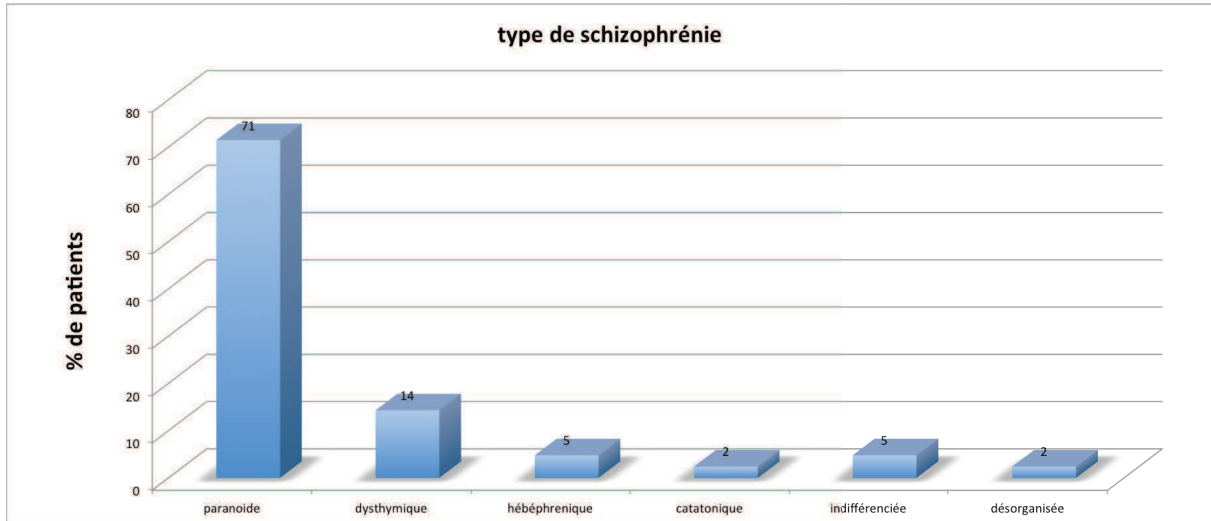
- L'âge moyen actuel est de 40.6 ans (min-max : 24 -70 ans)
- L'âge moyen du diagnostic est de 21 ans (min-max : 10 -39 ans)
- Le diagnostic est ancien avec une moyenne d'ancienneté de la maladie de 19.5 ans (min-max : 3-46 ans)



2. Données cliniques

- Au vu de la sévérité de la symptomatologie clinique des patients, de leur degré de handicap fonctionnel et de leur résistance aux traitements successifs, l'ensemble des patients analysés répond aux critères de schizophrénie résistante de Kane et al.

- Les diagnostics de sous-type de schizophrénie (DSM-IV) portés au moment de leur admission sont répartis en paranoïde ($n=30$), dysthymique ($n=6$), hétéphrénique ou résiduel ($n=2$), pseudonévrotique ou indifférencié ($n=2$), désorganisé ($n=1$) et catatonique ($n=1$).

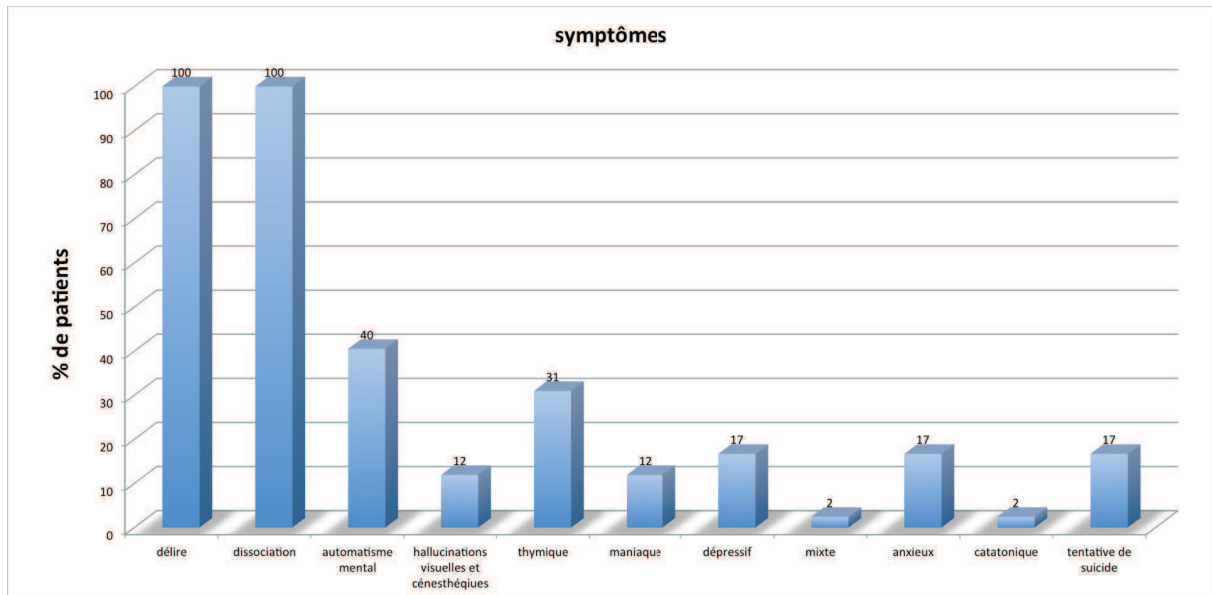


3. Symptomatologie

- Le recueil des symptômes a été réalisé par l'analyse des dossiers médicaux.
- Les 42 patients présentent des antécédents psychiatriques personnels de symptômes délirants, dissociatifs, thymiques de type maniaque ou dépressif.
- Les symptômes décrits au long de l'histoire de la maladie sont les suivants :
- symptômes délirants ($n=42$) à thèmes persécutifs et de mécanismes interprétatifs et hallucinatoires de type acoustico-verbal :
 - automatisme mental ($n=17$)
 - hallucinations visuelles et cénesthésiques ($n=5$)
- symptômes dissociatifs ($n=42$)
- symptômes thymiques ($n=13$)
 - maniaques ($n=5$)
 - dépressifs ($n=7$)
 - mixte ($n=1$)
- symptômes anxieux ($n=7$)

- symptômes d'allure catatonique ($n = 1$)
- tentatives de suicide ($n=7$)

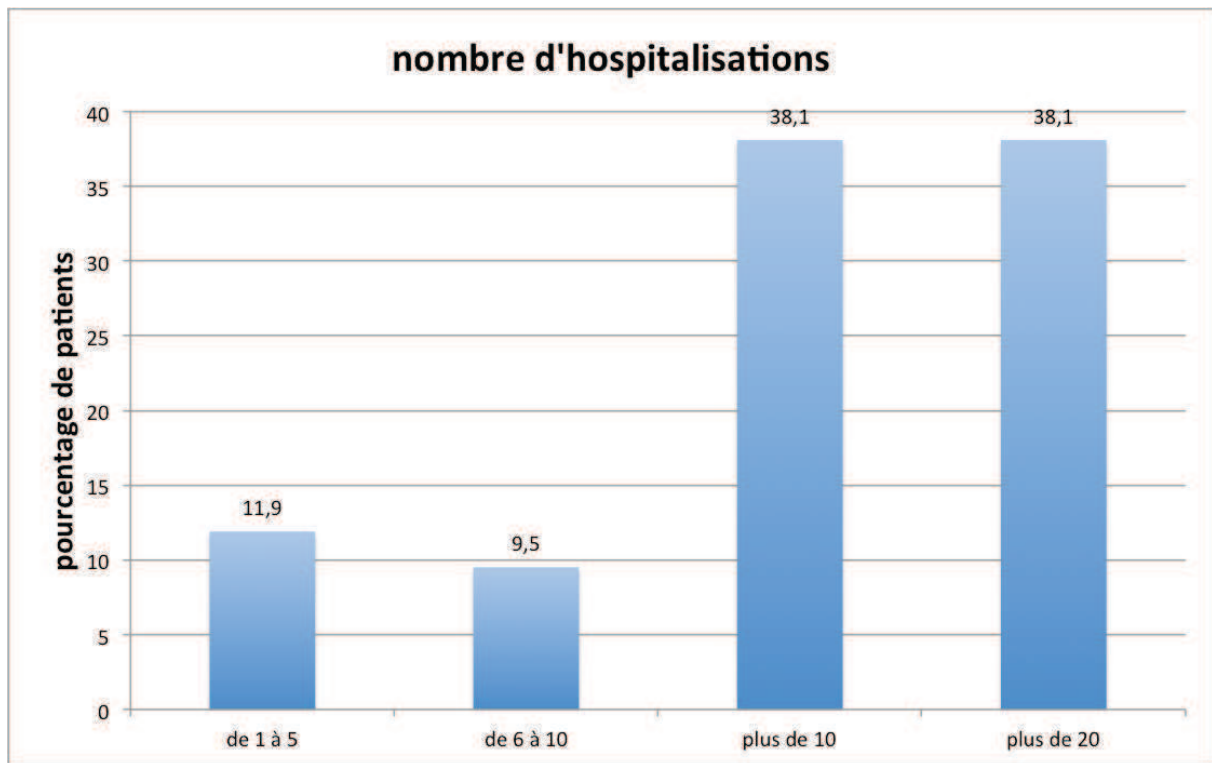
Symptômes retrouvés lors de l'analyse des dossiers médicaux :



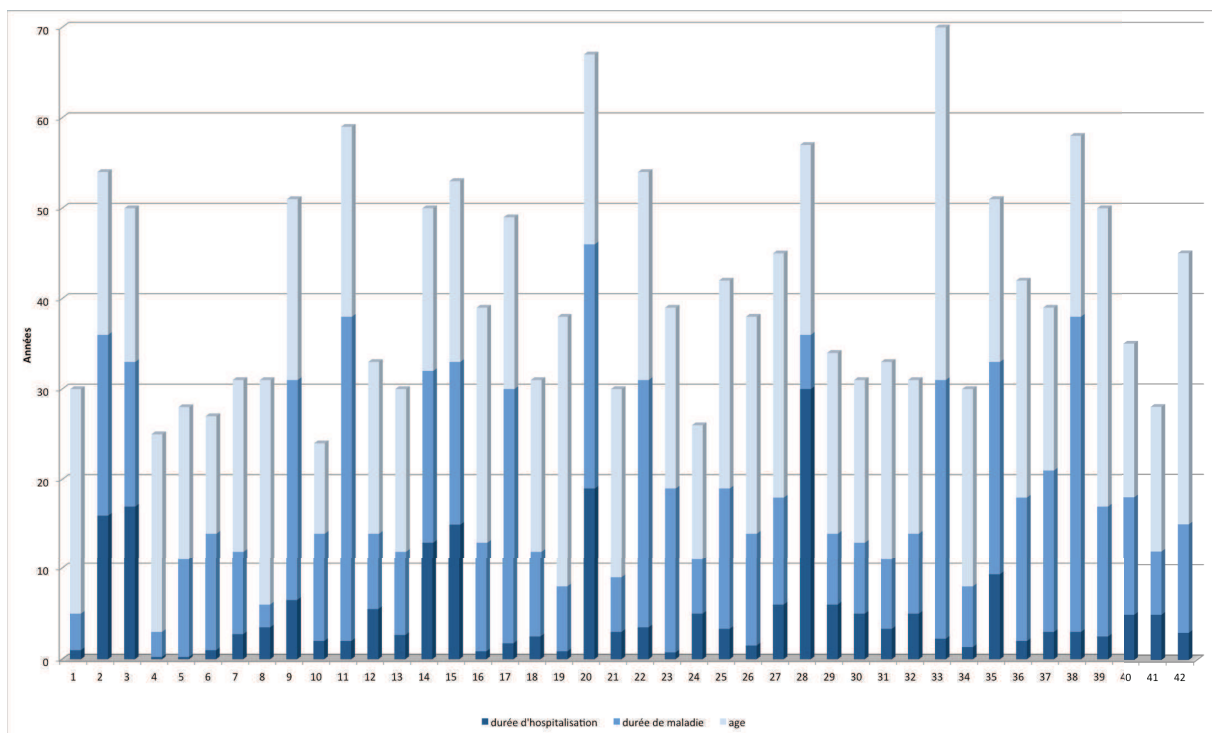
4. Nombre et durée cumulée des hospitalisations

Les 42 patients ont tous été hospitalisés à plusieurs reprises, certains maintenus au long cours, les hospitalisations se répartissant de la façon suivante :

- hospitalisés entre 1 et 5 fois ($n=5$)
- hospitalisés entre 6 et 10 fois ($n=4$)
- hospitalisés plus de 10 fois ($n=16$)
- hospitalisés plus de 20 fois ou au long cours ($n=16$)



Durée cumulée des hospitalisations rapportée à la durée de la maladie :



- la durée moyenne d'hospitalisation cumulée actuelle par patient est de : **5,2** ans (min- max : 0,25 à 30 ans) avec une médiane à 3 ans

La durée d'hospitalisation cumulée rapportée à la durée de la maladie représente:

- Entre 0 et 10 % :(n=9) soit **21,4%** des patients
- Entre 10 et 20 % :(n= 9) soit **21,4 %** des patients
- Entre 20 et 30% :(n=8) soit **19%** des patients
- Entre 30 et 40% : (n=6) soit **14,2%** des patients
- Entre 40 et 50% (n=7) soit **16,6%** des patients
- Entre 50 et 60%(n=2) soit **4,7%** des patients
- Pour un des patients, la durée d'hospitalisation cumulée représente **83 %** de la durée de sa maladie et cette dernière représente 52,6 % de la durée actuelle de sa vie.

Quarante trois pour cent des patients ont une durée d'hospitalisation représentant entre 0 et 20 % de la durée de la maladie, la médiane de la proportion de la maladie passée hospitalisée étant **21%**.

5. Niveau d'études

Nous considérerons le niveau Cours préparatoire + x années lorsque le baccalauréat n'est pas obtenu.

Pour presque la moitié des patients, le niveau d'étude ne dépasse pas la classe de 3^{ème}.

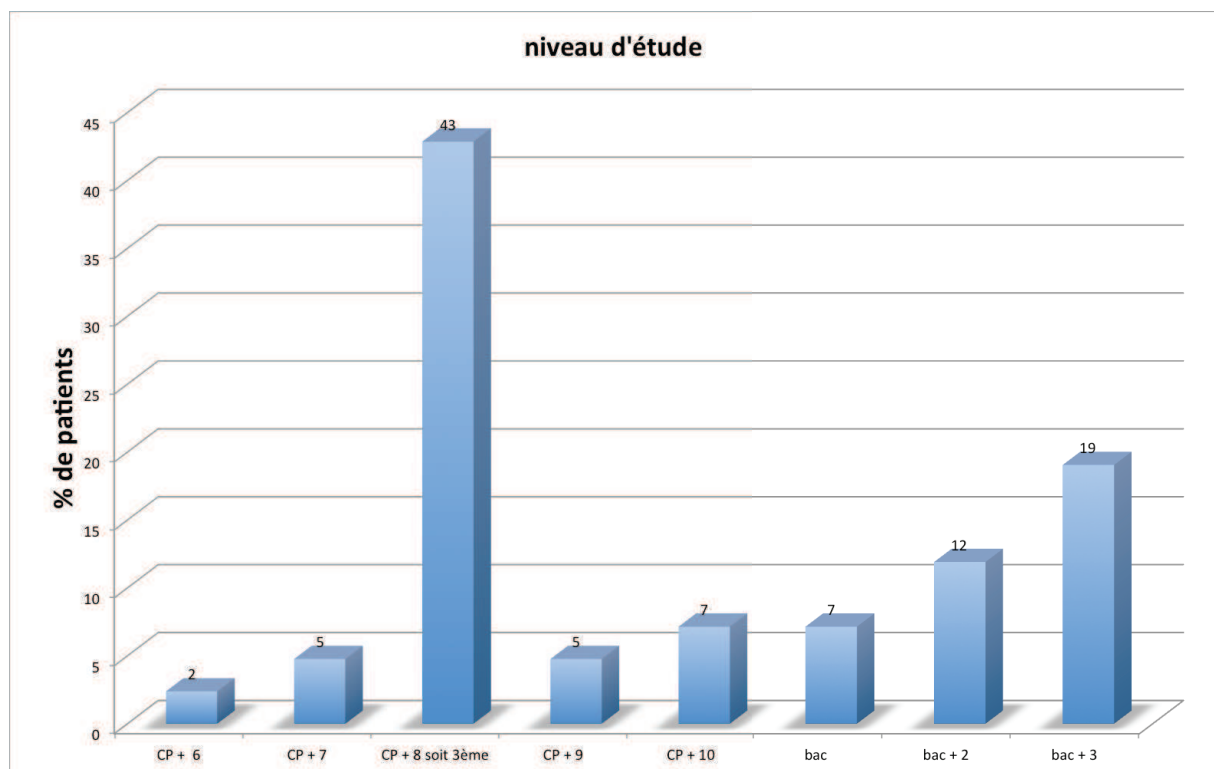
Le niveau d'études des patients sélectionnés se répartie entre le CP+6 jusqu'au Bac+3

Les patients se répartissent de la façon suivante :

- CP + 6 : (n=1) **2%**
- CP+ 7 :(n=2) **4%**

- CP+8 :(n=18) soit niveau 3^{ème} **43%**
- CP+9 :(n=2) **4%**
- CP+10 :(n=3) **7%**
- Baccalauréat :(n=3) **7%**
- Bac+2 :(n=5) **12%**
- Bac+3 :(n=8) **19%**

Répartition du niveau d'étude en pourcentage :



6. Addiction

On prendra en compte toutes les addictions, hormis la nicotine.

Il est retrouvé chez la plupart des patients une comorbidité addictive, la répartition se faisant de la manière suivante :

Dépendance à une substance (n=26) et dépendance à plusieurs substances (n=2).

Au total, **61%** des patients ont une addiction connue hors nicotine.

7. Impulsivité

22 patients soit **53%** des patients ont eu des accès de comportements agressifs sur autrui ayant justifié une hospitalisation

8. Observance

L'observance a pu être évaluée de façon objective lorsque des données sur les dosages sériques des médicaments ont pu être réalisés ou lorsque une évaluation subjective de l'observance a été réalisée.

Le nombre de ré-hospitalisations pour rupture thérapeutique donne une idée de la qualité de l'observance.

Il faut aussi considérer que l'observance peut être bonne chez un même patient en hospitalisation et mauvaise au retour à domicile.

Certains patients sont observants parce qu'ils sont hospitalisés et donc contrôlés dans leur prise médicamenteuse.

La qualité de l'observance en extra-hospitalier peut être évaluée par l'infirmière ou l'équipe du CMP lorsqu'il y a délivrance du traitement ou des injections retard d'antipsychotiques à action prolongée ou bien par l'équipe de l'HDJ ou encore par le psychiatre référent lorsqu'il y a un cahier de surveillance de clozapine.

Nous allons considérer l'observance de façon globale ;

- Patients **observants** :(n=24) soit **57 %** en prenant en compte qu'il y a dans notre étude 38% de patients long cours.
- Patients **non observants** :(n=18) soit **43%**. Parmi les patients non observants, quatre patients hospitalisés soit **22%** avaient des concentrations plasmatiques des thérapeutiques utilisées qui ne pouvaient être expliquées que par une non observance de leur traitement.

9. Mode d'hospitalisation

Nous allons prendre en compte les différents modes d'hospitalisation : libre (SL), à la demande d'un tiers (SDT), sur décision du représentant de l'Etat (SPDRE)

- patients jamais hospitalisés sous contrainte :(n =3) soit **7,1%**
- patients toujours hospitalisés sous contrainte :(n=21) soit **50%** dont certains ont été hospitalisés en SPDRE :(n=7) soit 17% dont un en Unité pour malades difficiles (UMD)
- Patients ayant eu des hospitalisations libres et sous contrainte (n=17) soit **41%**

Seulement 7% des patients n'ont jamais été hospitalisés sous contrainte, la moitié des patients ont toujours été hospitalisés sous contrainte et parmi ces derniers, 17% ont été hospitalisés d'office.

10. Mesure de protection

Sur notre population de 42 patients, plus de **25%** ont une mesure de protection :

- curatelle: (n=3)
- curatelle renforcée: (n=4)
- tutelle: (n=6)

11. L'autonomie pré-morbide

Nous évaluons l'autonomie par la capacité à avoir vécu seul et par la capacité à avoir eu un emploi avant les hospitalisations ou par l'existence d'un handicap physique entravant l'autonomie.

- Patients **autonomes**, ayant vécu seuls :(n=18) **43%** parmi ces derniers, certains ont travaillé:(n=8) 19%
- Patients **non autonomes** : (n=24) **57%** dont deux patients ayant perdu leur autonomie physique, l'un présentant une symptomatologie frontale suite à un accident de la voie publique (n=1), l'autre souffrant d'une myélopathie cervico-arthrosique (n=1)

Nous pouvons constater que moins de la moitié des patients ont été autonomes un jour et plus de **80%** n'ont jamais pu travailler.

12. Environnement

Cette donnée a été difficile à évaluer sur dossier, néanmoins nous avons pu voir que pour la moitié des patients, la famille était étayante :(n=22)

Parents peu présents (n=9), parents décédés (n=2)

13. Le profil cognitif

Le profil cognitif a été évalué par la présence d'un bilan neuropsychologique évaluant les fonctions cognitives dans le dossier clinique du patient, malheureusement seul un petit nombre de patients a pu bénéficier d'une évaluation des fonctions cognitives.

Dans certains cas, le patient n'a pas pu être testé du fait de son état, parfois le bilan est incomplet et donc ininterprétable.

Une évaluation a été retrouvée pour 15 patients sur 42.

- Patients dont l'efficacité cognitive est préservée :(n=3)
- Patients dont l'efficacité cognitive est altérée :(n=12)

Pour les trois patients dont l'efficacité cognitive est préservée :

- le premier a la plus faible ancienneté de la maladie, de 3 ans, est un des plus jeunes de notre cohorte, âgé de 25 ans, est autonome, vit seul, a un niveau bac+2, participe aux séances d'IPT à l'hôpital de jour, l'insight est moyen, travaille à Paris. Il fait parti de ceux qui ont eu le moins de rechutes, comptabilisant au total cinq hospitalisations, il a reçu un diagnostic de schizophrénie paranoïde et on retrouve dans l'anamnèse des éléments thymiques avec un antécédent de tentative d'autolyse. Il est traité actuellement par Aripiprazole et Venlafaxine.
- Le second, a été diagnostiqué schizophrène dysthymique, a travaillé et a été autonome jusqu'à l'âge de 50 ans, ce qui nous donne des informations sur le bon fonctionnement cognitif, il est sorti d'hospitalisation en 2011, pas de suivi à l'hôpital de jour, bon insight. Il est traité par Aripiprazole, Lithium, Oxcarbazépine. Il a fait dans ses antécédents une neutropénie à la clozapine et a eu des séances de psychothérapie.
- La troisième est la plus âgée de notre cohorte 70 ans, avec une bonne observance et un bon insight, l'âge de début de la maladie est le plus tardif à 39 ans, il y a long intervalle libre d'hospitalisation de 16 ans, a vécu de façon autonome, pas de symptomatologie résiduelle entre les épisodes. Elle est traitée par Olanzapine actuellement.

On remarque chez ces trois patients dont l'efficacité cognitive est préservée :

- un niveau d'insight moyen ou bon
- une bonne autonomie pré-morbide avec un fonctionnement social préservé
- une autonomie dans le travail préservée
- une absence de symptomatologie résiduelle entre les hospitalisations
- un nombre de rechutes réduit

Nous pouvons remarquer qu'il semble exister un lien entre fonctionnement cognitif et fonctionnement social.

Nous notons également que deux des trois patients ont des symptômes thymiques.

14. Traitements reçus depuis le diagnostic

Tous les patients ont bénéficié de traitements antipsychotiques de première et seconde génération successifs à dose efficace et répondent tous aux critères de schizophrénie résistante selon Kane.

15. Stratégie médicamenteuse : traitement actuel

Au total, **80,9 %** des patients ont reçu de la clozapine (n=34).

Cinq patients ont fait une neutropénie, agranulocytose ou une mauvaise tolérance qui a motivé un changement de prescription.

Au moment de l'étude, devant la résistance aux différents antipsychotiques, chez la majorité des patients (n= 29, soit **69%**), un traitement par clozapine a été instauré seule ou association avec d'autres psychotropes selon la répartition suivante :

- clozapine seule : (n=12) soit 41%

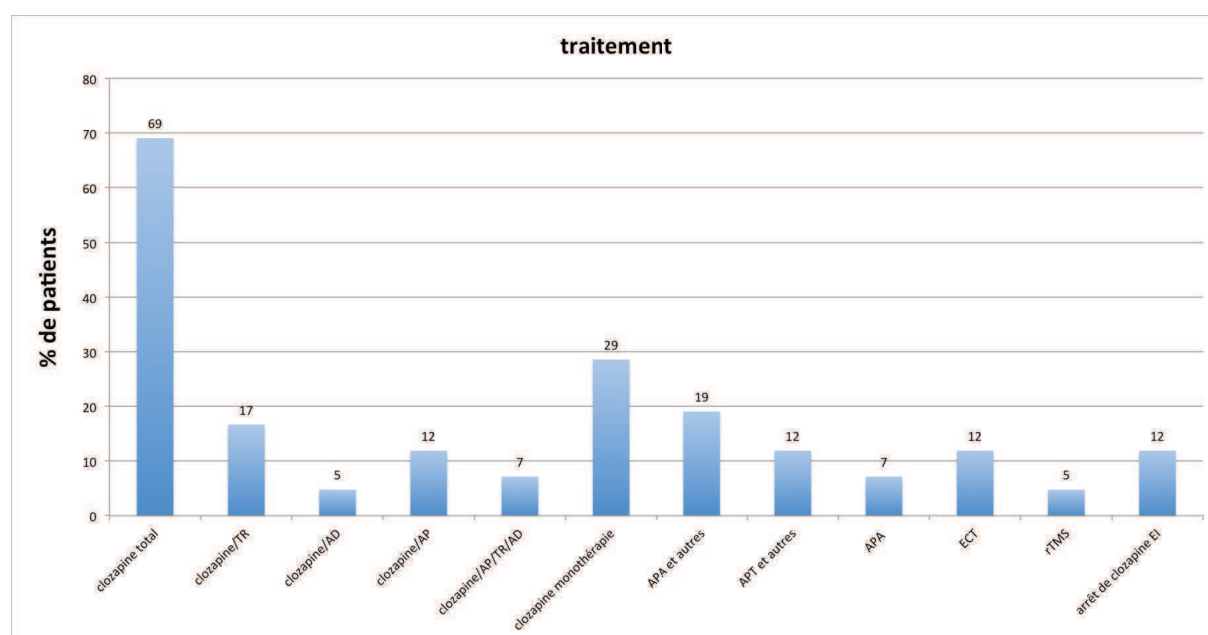
- clozapine/Thymorégulateur : (n=7) 24%
- clozapine/antidépresseur :(n=2) 7%
- clozapine/antipsychotique :(n =5) 18 %
- clozapine/Antipsychotique/Thymorégulateur +/- Antidépresseur :(n=3) 10%

Chez les patients ne recevant pas de clozapine les stratégies utilisées étaient les suivantes :

- Antipsychotique atypique seul : (n=3)
- Antipsychotiques atypique et autre potentialisateur : (n=8)
- Antipsychotique typique et autre association :(n=5)

Les techniques d'électrostimulation ont été utilisées chez 6 patients :

- stimulation magnétique transcranienne (rTMS) :(n=2)
- ECT (n=4)



TR : régulateur de l'humeur, AD : antidépresseur, AP : antipsychotique, APT : antipsychotique typique, APA : antipsychotique atypique.

- Au total 69% des patients reçoivent de la Clozapine dont :
 - 28,5% des patients sont traités en monothérapie par la Clozapine.

- 40% sont traités par clozapine et un autre potentialisateur.

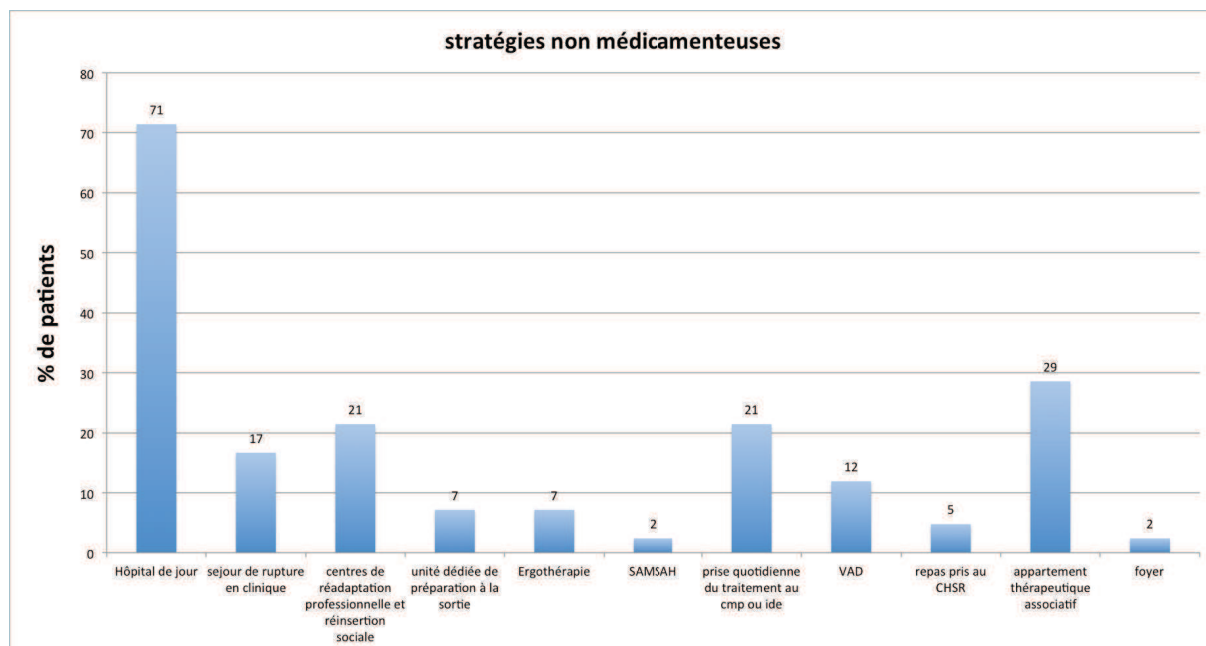
- 30 % reçoivent d'autres combinaisons d'antipsychotiques seuls ou en association parmi eux 11% ont reçu de la clozapine mais il y a eu un arrêt pour effet indésirable.
- 9 % ont bénéficié d'ECT
- 5% ont bénéficié de rTMS

16. Stratégie non médicamenteuse

L'accompagnement du patient se base sur un projet personnalisé de réadaptation avec l'équipe de soins, ce projet émerge durant l'hospitalisation et s'articule avec les possibilités de soins en extra-hospitalier intra ou extra sectorielles.

- 71% des patients ont bénéficié d'une prise en charge globale à l'hôpital de jour: (n=30), de façon pluri-hebdomadaire pour effectuer un travail de réhabilitation psychosociale adapté à chaque problématique en utilisant les ressources personnelles du patient. Les outils thérapeutiques utilisés sont la remédiation cognitive (programmes RehaCom, IPT), de travail ergothérapeutique d'autonomisation, de psychothérapie cognitivo-comportementale, d'éducation thérapeutique et de médiations thérapeutiques classiques.
- Parmi ces derniers, certains ont pu bénéficier d'un appartement thérapeutique associatif : (n= 12) et foyer de vie : (n=1).
- Séjour de rupture en clinique : (n=7).
- Centres de réadaptation professionnelle et de réinsertion sociale en vue d'une reprise d'activité en ESAT :(n=9).
- Unité dédiée de préparation à la sortie (n=3).
- Ergothérapie (gestion du quotidien, apprentissage de l'utilisation des transports en commun) (n=3).
- Accompagnement SAMSAH (n=1).
- Prise quotidienne du traitement au CMP ou par IDE à domicile (n=9).
- Visites à domicile (VAD) par équipe CMP ou HDJ (n=5).

- Aides à domicile (n=2).
- Repas pris au CHSR (n=2).



17. Devenir

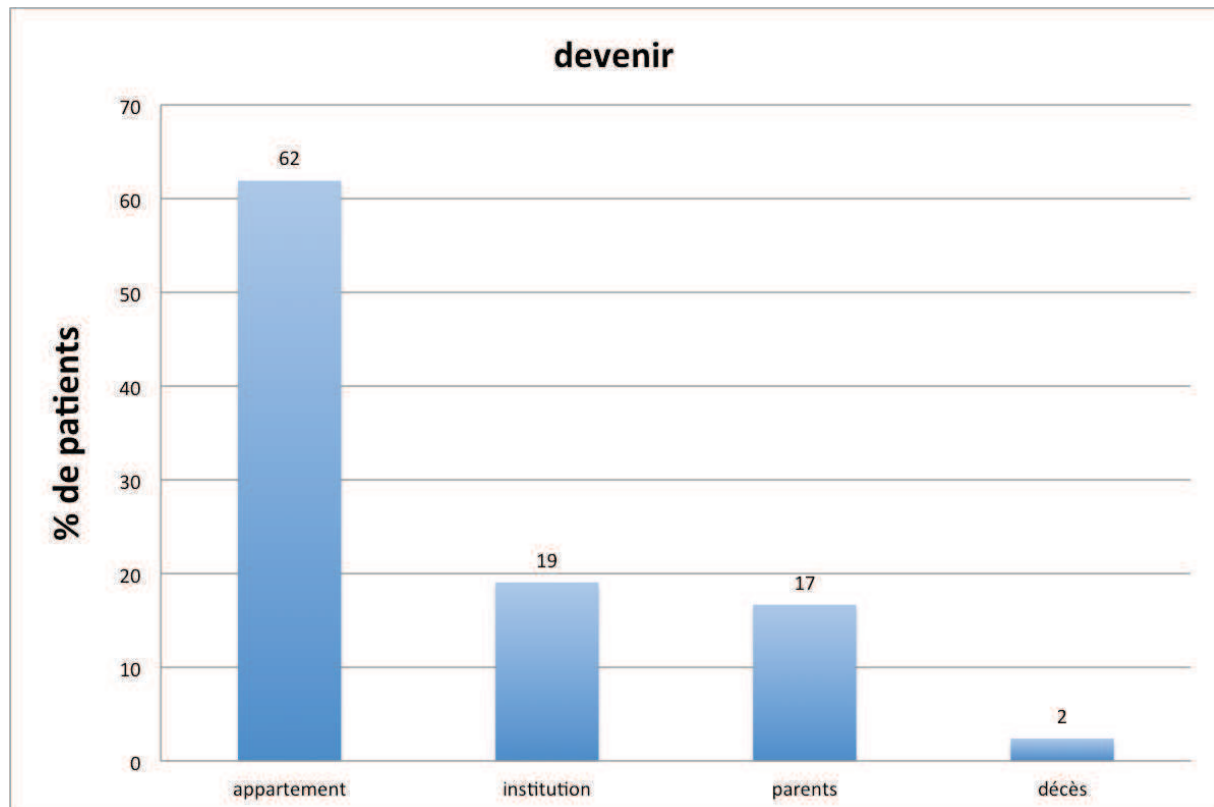
a) Devenir de l'ensemble de l'échantillon

- Nous présentons le devenir des patients en les classant en deux catégories, échec et réussite de la prise en charge. Nous définissons la réussite par la capacité à vivre dans un appartement autonome et un échec lorsque cette condition n'était pas remplie.

Sur le nombre total de patients schizophrènes résistants étudiés (n=42)

- La majorité réside en appartement seul à leur sortie (n=26) soit 62 %, dont 46% en appartement thérapeutique soit (n=12)

- Certains demeurent en institution (n=8) soit 19%
- Un patient est décédé en hospitalisation (n=1)
- Vivent au domicile parental (n=7) soit 16%
- patients ayant repris une activité professionnelle en ESAT ou autre (n=6), patient ayant repris ses études (n=1)



- Sur la totalité des patients inclus on peut considérer qu'il y a échec pour **16** patients sur 42 soit **38%** des patients c'est à dire qu'ils n'ont pas pu s'autonomiser à ce jour.
- Cet échec est cependant à relativiser pour 7 d'entre eux, ils ont réussi à sortir de l'hôpital, mais au prix d'une vie chez leurs parents, ce qui n'est pas en faveur d'une autonomie psychique complète au sens sociologique du terme.
- Il y a donc « réussite » pour **62 %** de l'effectif total et une réussite partielle chez **79%** d'entre eux.

- Pour ceux qui étaient hospitalisés au long cours depuis plus de 2 ans au moment de l'admission ou comptabilisant plus de 20 hospitalisations, cela représente (n=16) 38% du nombre total de patients, ils se répartissent entre « réussite » (n= 8) et « échec » (n= 8) selon les mêmes critères que précédemment..Ces patients n'ont pas été ré-hospitalisés depuis leur sortie définitive qui a eu lieu entre 1 et 4 ans.

D. DISCUSSION

La totalité des patients de l'enquête a bénéficié d'une prise en charge combinant un traitement médicamenteux et des interventions psychosociales. Ces résultats suggèrent que ces mesures font partie intégrante de l'approche thérapeutique, avec pour objectifs principaux de réduire la sévérité des phases symptomatiques, de prévenir les rechutes, d'améliorer le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie des patients.

La première remarque quant à cette étude est la faible part des femmes, alors que le sex ratio de la schizophrénie est de 1 dans les données de la littérature, ce qui nous confirme une sévérité plus importante de la maladie chez les hommes.. Néanmoins, notre recrutement est justifié également pour des troubles du comportement ce qui est plus fréquent chez l'homme.

Soixante dix neuf pourcent de notre cohorte ne sont plus dépendants aux soins intra-hospitaliers et cinquante pour cent des patients hospitalisés au long cours ont pu s'autonomiser, aucun de ces derniers n'ayant été ré-hospitalisé après leur sortie définitive.

Si ces résultats apparaissent encourageants, force est de constater que parmi ces patients, 20% d'entre eux ne sont pas suffisamment améliorés par cette prise en charge dans le sens où ils restent dépendants des soins intra-hospitaliers. Nous pouvons qualifier ces derniers d'«ultra résistants» formant un sous groupe intéressant pour la recherche. Concernant la résistance à la clozapine, il est habituellement estimé que 40 à 70% des patients ne sont pas répondeurs.

Nous retrouvons une proportion plus faible de ce type de patients, ce qui peut être expliqué par le fait que parmi eux, certains patients avaient comme première cause de non-réponse une mauvaise observance.

Malgré les moyens mis en œuvre à savoir un programme de soins intensifs comportant une optimisation thérapeutique et des mesures associées, la schizophrénie reste une maladie à « handicap variable » allant de l'autonomie complète à l'absence totale de cette dernière. Cela illustre le fait que le diagnostic et le pronostic fonctionnel ne sont pas totalement liés.

La résultante de ces données semble être d'intervenir intensivement et le plus précocement possible dans la maladie pour prévenir et anticiper les rechutes, préserver ou développer une autonomie, stimuler les fonctions cognitives en travaillant sur l'insight, l'observance et l'éducation à la maladie et au traitement ; le lien entre sévérité et durée de psychose non traitée nous conforte dans cette idée.

Toutes ces données confirment que la clozapine doit être utilisée précocement. La considérer comme une molécule de la « dernière chance » semble d'ailleurs être une réelle perte de chance pour les patients.

Nous avons vu qu'une prise en charge multifocale permet de réduire très fortement l'utilisation de moyens hospitaliers car ces patients ont cumulé en moyenne 5,2 ans d'hospitalisation.

Au terme de cette étude, il apparaît donc essentiel de développer très tôt les liens avec l'extra-hospitalier, afin que ces lieux de soins et ces soignants deviennent une référence pour les patients ; Cela permet d'éviter au maximum le recours aux hospitalisations, les réajustements thérapeutiques se faisant dans l'environnement naturel du patient.

VII. CONCLUSION

Nous avons pu voir dans cette thèse que différents facteurs cumulés et interagissant entre eux concourent au maintien d'une dépendance aux soins des schizophrènes résistants.

Il peut s'agir en premier lieu d'un défaut d'observance globale avec une compréhension multifactorielle de cette dernière :

- un faible insight
- des troubles cognitifs inhérents à la maladie
- une adhésion limitée du patient, du fait
 - d'effets secondaires à l'origine d'une mauvaise tolérance médicamenteuse
 - une efficacité thérapeutique non ou peu ressentie
 - une alliance thérapeutique réduite dans la relation médecin-malade
- des variables environnementales que sont l'étayage familial ou l'isolement social.

En second lieu, la présence de comorbidités addictives touchant plus de la moitié de cette population complexifient la prise en charge et contribue à la moindre efficacité des traitements et à la dépendance aux soins.

Une donnée moins étudiée semble être l'existence d'un mauvais fonctionnement pré-morbide concernant l'autonomie qui serait également un facteur de risque majeur de cette dépendance aux soins.

Les variables âge-sexe sont des facteurs à prendre en compte car la maladie semble plus sévère chez les hommes et débute plus tôt.

Pour finir, l'intensité de la symptomatologie avec la notion de résistance thérapeutique malgré un traitement adapté est aussi un frein à la réhabilitation psycho sociale.

Par ailleurs, la politique économique du système de santé actuel avec la sur-occupation des lits d'hospitalisation liés à un manque d'autres alternatives est un facteur non négligeable à prendre en compte dans les durées d'hospitalisation.

Après avoir identifié ces différentes variables, plusieurs stratégies permettent de les améliorer. Il paraît nécessaire que cette prise en charge soit globale.

- Une adaptation thérapeutique optimale avec
 - l'utilisation de la clozapine
 - des stratégies potentialisatrices associées
- des mesures non médicamenteuses que sont
 - la remédiation cognitive
 - la psychoéducation,
- des structures spécialisées :
 - qui poursuivent les soins initiés en hospitalisation
 - avec des structures extrahospitalières, sectorielles, cmp, hdj, hébergement à caractère psychosocial
 - des centres dédiés de réadaptation

Ainsi, une prise en charge globale des psychoses résistantes, en prenant en compte l'individu dans sa spécificité et son originalité, tend à aboutir à une stabilisation symptomatique en identifiant ces facteurs et en mettant en place ces stratégies, permettant de diminuer la dépendance aux soins.

C'est cette stabilisation symptomatique qui va permettre d'ouvrir la voie à une autonomisation et une vie en dehors des murs de l'hôpital, même s'il persiste une symptomatologie bruyante ou seulement enkystée.

Cette prise en charge sera tournée vers des structures extra hospitalières qui tiennent une place essentielle aujourd'hui pour porter ces patients physiquement et psychiquement hors de l'institution.

Les secteurs de psychiatrie peuvent avoir des fonctionnements très différents, avec certains « gardant » des patients hospitalisés au long cours, nécessitant que les moyens

humains soient centrés sur l'intra ; et d'autres où les moyens sont essentiellement centrés sur l'extra hospitalier, avec des structures sociales d'hébergement, d'accompagnement, avec une articulation médico-sociale forte, l'intra hospitalier étant seulement le lieu d'optimisation médicamenteuse et d'apaisement de la symptomatologie, associé à l'initiation des différentes stratégies de psychoéducation et de remédiation cognitive.

La politique économique actuelle de la santé semble aller dans le sens de la réhabilitation psycho sociale, du fait de mesures de santé publique allant vers la fermeture croissante des lits ; il est important pour les psychiatres d'aujourd'hui de développer des structures de réadaptation et d'hébergement, avec des équipes soignantes formées aux stratégies de réhabilitation psycho-sociale.

Cette revue de la littérature nous a permis de voir qu'il était possible de « déshospitaliser » le patient schizophrène résistant, afin de lui apporter de l'autonomie et une amélioration de sa qualité de vie, ce qui semble être la base nécessaire à une relation thérapeutique lui permettant d'accepter son statut de malade chronique, nécessitant un traitement au long cours.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bourgeois ML. Les schizophrénies. Paris: Presses universitaires de France; 2008.
2. Dalery J, Amato T d'. Pathologies schizophréniques. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier]; 2012.
3. Haouzir S, Bernoussi A, Pedinielli J-L. Les schizophrénies. [Paris]: Colin; 2005.
4. Vanelle J-M, Brochier T. Les schizophrénies résistantes 3, 3,. Paris: Masson; 1994.
5. Vanelle J-M, Amalric I. Schizophrénies résistantes.
6. Keefe Rs, Mohs Rc, Losonczy Mf , et al. Characteristics of very poor outcome schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1987;144:889–95.
7. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789–96.
8. Brambilla P, Barale F, Caverzasi E. Clozapine-treated subjects with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review of experimental and observational studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:189–95.
9. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S, et al. Olanzapine vs placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:111–23.
10. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:538–46.
11. Smith TE, Docherty JP. Standards of care and clinical algorithms for treating schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1998;21:203–20.
12. Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bacchetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv*. 1995;46:801–6.
13. May PRA, Dencker SJ, Hubbard JW, Midha KK, Liberman RP. A systematic approach to

treatment resistance in schizophrenic disorders. Treatment resistance in schizophrenia. Dencker SJ, Kulhanek F, eds. Braunschweig/Wiesbaden:: Vieweg Verlag; 1988.

14. Andreasen N, Carpenter W, Kane J, Lasser R, Marder S, Weinberger D. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162:441–9.
15. Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. Remission in prognosis of functional outcome: a new dimension in the treatment of patients with psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2007 Jul;93(1-3):160–8.
16. Koenig M, Castillo M-C, Blanchet A, Bouleau J-H. Ce que nous apprennent les patients atteints de schizophrénie en rémission. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2011 avril;169(3):179–83.
17. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA et coll (1997). Age at onset and gender in schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psy*,. 1997;154(4):475–82.
18. Delaunay V. Les schizophrénies résistantes : définitions et conduite à. *L'Encéphale*. 2006;32:925–6.
19. Petit M, Dollfus S. Facteurs individuels et familiaux prédictifs de l'évolution d'un état schizophrénique traite. *Psychol Med*. 1988;20:960–2.
20. Vanelle Jm, Amalric I, Brochier T, Olie Jp, Loo H. Concept de schizophrénie résistante. *Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française 90e session*. Masson. saint etienne , Paris; 1992.
21. Bleuler M. The long-term course of the schizophrenic psychoses. *Psychol Med*. 1974;4:244–54.
22. Ciompi M, Müller C. L'évolution des schizophrénies. *Evol Psy*. 1977;7:1219–43.
23. Huber G, Gross G, Schüttler R. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophrenia bull*. 1980;4:592–605.
24. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: Pharmacotherapeutic intervention. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2008

Jan;34(1):61–71.

25. Foti, kotov, guey, bromet. cannabis use and the course of schizophrenia :10-year follow- up after first hospitalisation. *Am J Psychiatry*. 2010;167:987–93.
26. Gonzales –pinto , alberich, barbeito et al. cannabis and first episodepsychosis :different long term outcomes depending on continued or discontinued use. *Schizophrenia bulletin*. 2011;37:631–9.
27. Zammit hitsman beckam et al. tobacco use and cessation in psychiatric disorders :national institute of mental health report. *nicotine tob res*. 2008;10:1691–715.
28. Swendsen j ,ben-zeev d, granholm e. real-time electronic ambulatory monitoring of substance use and symptom expression in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011;168:202–9.
29. Favre jd. schizophrenia and alcohol abuse : clinical data. *L'Encéphale*. 2003;29(supp2):20–2.
30. Bowie CR, Serper MR RiggioS Harvey PD. neurocognition, symptomatology and fonctionnal skills in older alcohol-abusing schizophrenia patients. *Schizophrenia bulletin*. 2005;175–82.
31. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry*,. 2000;15::115–122.
32. Dervaux A,Bayle FJ,Laqueille x et al. Validity of the Cage questionnaire ine schizophrenic patients withalcohol abuse and dependance. *Schizophrenia Research*. 2006;81:151–5.
33. Rasanen P,Tihonen J,Isohanni M et al. Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior :a 26 years followup study of an unselected birth cohort. *Schizophrenia bulletin*. 1998;(24):437–41.
34. Ringen PA, Melle I,Birkenaes AB et al. Illicit drug use in patients with psychotic disorders compared xith that in the general population :a cross-sectionnal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008;117:133–8.
35. PoitvinS, Sepehry AA,stip F. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia . *Psychol Med*. 2006;36:431–40.

36. Swartz Ms,Wagner HR,Swanson JW et al. Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE study. *Psychiatr Serv.* 2006;57:1110–6.
37. Karila I, , troubles psychiatriques et addictions. phase 5. Paris; 2011.
38. Zammit S,Moore TH,Lingford-Hughes A et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders :systematic review. *Br J Psychiatry.* 2008;193:357–63.
39. De leon j,diaz fj. a meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research.* 2005;76:135–7.
40. Aubin Hj,Karila I,Reynaud M. Pharmacotherapy for smoking cessation :present and future . *Curr Pharm Des.* 2011;17(14):1343–50.
41. Drake, R.E., Osher, F.C., Noordsy, D.L., Hurlbut, S.C., Teague, G.B., Beaudett, M.S.,. Diagnosis of alcohol use disorders in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin.* 16:57–67.
42. Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd,L.L.,Goodwin,F.K.,. Comorbidityofmentaldis- orderswithalcoholandotherdrugabuse.Resultsfromthe epidemiological catchment area(ECA) study. *JAMA.* 1990;264:2511 ± 2518.
43. Swofford, C.D., Kasckow, J.W., Scheller-Gilkey, G., Inderbitzin, L.B.,. Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 1996;20:145–51.
44. Buckley,P.F.,. Substanceabuseinschizophrenia:areview. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 SUPP 3:26–30.
45. Dixon,L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophrenia Research.* 35:S93±S100.
46. LeDuc, P.A., Mittleman, G.,. Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology.* 1995;121:407±427.
47. Linszen, D.H., Dingemans, P.M., Lenior, M.E.,. . Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:273±279.

48. Hall, W. Cannabis use and psychosis. *DrugAlcolRev.* 1998;17:433 ± 444.
49. Herz, M.I., Liberman, R.P., Lieberman, J.A., Marder, S.R., McGlashan, T.H., Wyatt, R.J., Wang, P.,. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1±63.
50. Brunette, M.F., Rosenberg, S.D., Goodman, L.A., Mueser, K.T., Osher, F.C., Vidaver, R., Auciello, P., Wolford, G.L., Drake, R.E.,. HIV risk factors among people with severe mental illness in urban and rural areas. *PsychiatrServ.* 1999;50:556±558.
51. Scott, H., Johnson, S., Menezes, P., Thornicroft, G., Marshall, J., Bindman, J., Bebbington, P., Kuipers, E. Substance misuse and risk of aggression and offending among the severely mentally ill. *Br J Psychiatry.* 1998;172:345±350.
52. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophrenia Research.* 2002 avril;54(3):253–64.
53. Cohen CI, Sokolovsky J. Schizophrenia and social networks : ex-patients in the inner city. *Schizophr Bull.* 1978;4((4)):546–60.
54. Ankri J., Le disert D., Henrard J.C. Comportements individuels face aux médicaments de l'observance thérapeutique à l'expérience de la maladie, analyse de la littérature Santé publique. 1995;4:: 427–441.
55. Chesney M., Morin M., Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sei Med.* 2000;50:1599–605.
56. Kampan O., Lehtinen K. Compliance in psychoses. *Acta psychiatr Scand.* 1999;100:167–75.
57. Dahan R., Dahan A , Cadranel J., Caulin C. La compliance : mesure de l'adhérence au traitement et au suivi thérapeutique *Thérapie.* 1985;40:17–23.
58. Murphy J., Coster G. Issues in patients compliance *Drugs.* 1997;54(6):797–800.
59. Olivier-Martin R. Facteurs psychologiques, observance et résistance aux traitements antidépresseurs. 1986;XII:197–203.

60. Blackwell B. Treatment adherence. 1976;129:513–31.
61. Breen R., Thorhnull Jt. Noncompliance with medication for psychiatric disorder. CNS Drugs. 1998;9(6):457–71.
62. Uldry Ch., Leuenberger Ph. De l'observance à l'adhésion thérapeutique dans l'asthme ; 1997;55:2316–9.
63. Lahlou-Laforet K. Observance du traitement anti-rétroviral A propos de sa dimension psychologique. Presse Med. 2000;29(22):1227–30.
64. Fawcett J. Compliance : definitions and key issues. J Clin Psychiatry. 1995;56(SUPP 1):4–10.
65. Lieberman JA, Stroup TS, Mcevoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005;353:1209–23.
66. Charpentier A, Goudemand M, Thomas P. L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la schizophrénie. L'Encéphale. 2009 Feb;35(1):80–9.
67. Velligan DI, Lam YW, Glahn DC, Barrett JA et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics : a review of the literature. Scz Bull. 2006;32:724–42.
68. Osterberg, L. et al. N Engl J Med. 2005;353:487–97.
69. SALZMAN c. Medication Compliance in the Elderly. J Clin Psychiatr. 1995;56(SUPP 1):18–23.
70. The essence of effective treatment and compliance is simplicity. Am J Hypertens. 1999;12:105S–110S.
71. Deyo Ra, Inui Ts. Dropouts and broken appointments : a literature review and agenda for futur research. MedCare. 1980;18:1146–57.
72. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, et al. Patient adherence in the treatment of depression. Br J Psychiatry. 2002;182:104–9.
73. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur la santé dans le monde 2001 : la santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs. OMS; Genève;; 2001.

74. March JS, Silva SG, Compton S, et al. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2005;5:836–46.
75. J. Palazzolo , L. Weibel N. Midol, P. Dunezat. Study on the perception of compliance in schizophrenia. *Annales Médico Psychologiques*. 2007;165:313–24.
76. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new medication adherence rating scale (MARS) for the psychoses. *Schizophrenia Research*. 2000;3:241–7.
77. Olfson M, Mechanic D, Hansell S. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2000;2:216–22.
78. Weiden PJ, Rapkin B, Mott T, et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1994;20:297–310.
79. . Watzlawick P. . *Les cheveux du baron de Münchhausen*. PARIS: SEUIL;
80. Bottai T, Cotton I, Drigeard A, Vaglio V. Les prodromes des rechutes schizophréniques. *L'Encéphale*. 2009 Jan;35, Supplement 1:S33–S40.
81. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among medical aid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;4(692-9).
82. Hofer A, Kemmler G, Eder U, et al. Attitudes toward antipsychotics among outpatient clinic attendees with schizophrenia. *J Clin Psychiatr*. 2002;1:49–53.
83. Fenton W, Blyler C, Heinssen R. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophrenia bulletin*. 1997;23:637–51.
84. Mitchell AJ . Adherence behaviour with psychotropic medication is a form of self-medication. *Med Hypotheses*. 2007;68:12–21.
85. Markova IS. *l'insight en psychiatrie*. DOIN. PARIS; 2009.
86. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Flaum MM, Endicott J, Gorman JM. Assessment of insight in psychosis. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150:873–873.

87. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry*. 1990;156:798–808.
88. Birchwood M, Smith J, Drury V, Healy J et al. A self-report insight scale for psychosis :reliability, validity and sensitivity to change. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008;49:70–7.
89. Osatuke K, Ciesla J, Kasckow JW, Zisook S et al. Insight in schizophrenia : a review of etiological models and supporting research. *compr Psychiatry*. 2008;49:70–7.
90. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Flaum MM. Assessment of insight in psychosis. *Am J Psychiatry*. 1993;;150 :873–9.
91. Mutsatsa SH, Joyce EM, Hutton SB, Webb E et al. Clinical correlates of early medication adherence :West London first episode schizophrenia study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;108:439–46.
92. Mohamed s, rosenheck r, mcevoy j, swartzm et al. cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2009;35:336–46.
93. Day JC, Bentall RP, Roberts C, Randall F et al. Attitudes toward antipsychotic medication : the impact of clinical variables and relationships with health professionals . *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:717–24.
94. Droulout T, Liraud F, Verdoux H. Relationships between insight and medication adherence in subjects with psychosis. *L'Encéphale*. 2003;5:430–7.
95. Johnstone EC, Geddes J. How high is the relapse rate in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1994;6–10.
96. Benkert O, Graf-Morgenstern M, Hillert A, et al. Public opinion on psychotropic drugs: an analysis of the factors influencing acceptance or rejection. *j nerv Ment Dis*. 1997;185:151–8.
97. Borrás L, Mohr S, Brandt PY, et al. Religious beliefs in schizo- phrenia: their relevance for adherence to treatment. *Schizophrenia bulletin*. 2007;
98. Palmer BW, Jeste DV. Relationship of individual cognitive abilities to specific

components of decisional capacity among middle-aged and older patients with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2006;32(1):98–106.

99. Prouteau, Verdoux. Characteristics and impact of metacognitive deficits in schizophrenia. *L'Encéphale*. 2013;39(2):123–9.

100. Green, M. F., Kern, R. S. & Heaton, R. K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*. 2004;72:41–51.

101. Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., et al. Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2003;61:163–74.

102. Green, Kern, Braff, Mintz. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2000;26(1):119–36.

103. Susan R. McGurk, Ph.D.; Elizabeth W. Twamley, Ph.D.; David I. Sitzer, Ph.D.; Gregory J. McHugo, Ph.D.; Kim T. Mueser. Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1791–802.

104. Alice Medalia, Jimmy Choi. Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2009;19:353.

105. Green, M. F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 1996;153:321–30.

106. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral cortex*. 2000;10(3):295–307.

107. Franck N. Remédiation cognitive chez les patients souffrant de schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2007. p. 187–90.

108. André Aleman, M.A.; Ron Hijman, Ph.D.; Edward H.F. de Haan, Ph.D.; René S. Kahn, Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1358–66.

109. Heinrichs RW, Zakzanis KK. neurocognitive deficit in schizophrenia : a quantitative review of the evidence. *Neuropsychol Rev*. 1998;12(3):426–45.

110. Tyson PJ, Laws KR, Flowers KA, Mortimer AM, Schulz J. Attention and executive function in people with schizophrenia: Relationship with social skills and quality of life. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2008;12(2):112–9.
111. Ludewig K, Geyer MA, Vollenweider FX. Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2003;54(2):121–8.
112. Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American journal of medical genetics*. 2001;105(1):11–5.
113. Ventura J, Helleman GS, Thames AD, Koellner V, Nuechterlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2009;113(2):189–99.
114. Camus J-F. *La psychologie cognitive de l'attention*. A. Colin; 1996.
115. Kahneman D. *Attention and effort*. 1973 [cited 2013 Jun 26];
116. Minassian A, Granholm E, Verney S, Perry W. Visual scanning deficits in schizophrenia and their relationship to executive functioning impairment. *Schizophrenia research*. 2005;74(1):69–79.
117. Gray JR. Emotional modulation of cognitive control: Approach-withdrawal states double-dissociate spatial from verbal two-back task performance. *Journal of Experimental Psychology General*. 2001;130(3):436–52.
118. Georgieff N, Jeannerod M. Beyond Consciousness of External Reality: A “Who” System for Consciousness of Action and Self-Consciousness. *Consciousness and Cognition*. 1998 Sep;7(3):465–77.
119. Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 1995;17(1):5–13.
120. Bazin N, Passerieux C, Hardy-Bayle M-C. ToMRemed: une technique de remédiation cognitive centrée sur la théorie de l'esprit pour les patients schizophrènes. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*. 2010;20(1):16–21.

121. Place EJ, Gilmore GC. Perceptual organization in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*. 1980;89(3):409.
122. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. *Am J Psychiatry*. 2004;161((Suppl 2):):1–114.
123. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*. 2008;34(3):408–11.
124. Koren D, Harvey PD. Closing the gap between cognitive performance and real-world functional outcome in schizophrenia: The importance of metacognition. *Current Psychiatry Reviews*. 2006;2(2):189–98.
125. Carruthers P. How we know our own minds: The relationship between mindreading and metacognition. *Behavioral and brain sciences*. 2009;32(2):121.
126. Lysaker PH, Warman DM, Dimaggio G, Procacci M, LaRocco VA, Clark LK, et al. Metacognition in schizophrenia: Associations with multiple assessments of executive function. *The Journal of nervous and mental disease*. 2008;196(5):384–9.
127. Alia-klein, o'rouke tm, golgstein rz, malaspina d. insight into illness and adherence to psychotropic medications are separately associated with violence severity in a forensic sample. *agress Behav*. 2007;33:86–96.
128. Essock SM, Covell NH, Davis SM, et al. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2006;12:2090–5.
129. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, et al. New generation antipsychotics versus low-potency conventional anti- psychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;9369:1581–9.
130. Gopalakrishnan R, Jacob KS, Kuruvilla A, et al. Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, two-way crossover trial. *Am J Psychiatry*. 2006;3:494–9.
131. Bai YM, Lin C-C, Chen J-Y, et al. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry*. 2006;7:1276–9.

132. Ngermeyer MC, Matschinger H. . Neuroleptics and quality of life. A patient survey. *PSYCHIATR PRAX.* 2000;2:64–8.
133. Hofer A, Kemmler G, Eder U, et al. Attitudes toward antipsychotics among outpatient clinic attendees with schizophrenia. *J Clin Psychiatr.* 2002;1:49–53.
134. Lambert M, Conus P, Eide P, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *European Psychiatry.* 2004;7:415–22.
135. Kampman O, Laippala P, Vaananen J, et al. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. *Psychiatry Research.* 2002;1:39–48.
136. John M. Davis, Md; Nancy Chen, Ms; Ira D. Glick, Md. A Meta-Analysis Of The Efficacy Of Second-Generation Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):553–64.
137. Barbès-Morin G, Lalonde P. La réadaptation psychiatrique du schizophrène. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2006 Aug;164(6):529–36.
138. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie.* 2005 Nov;2(4):300–39.
139. Anderson C, Hogarty G, Reiss D. Family treatment of adult schizophrenic patients. *Schiz Bull.* 1980;6:490–505.
140. Balint M. *Le médecin, son malade et la maladie.* PARIS: PAYOT; 1996.
141. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;8:1296–310.
142. Glynn SM, Cohen AN, Niv N. New challenges in family interventions for schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2007;1:33–43.
143. Robinson D, Woerner MG, Alvir JMJ. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:241–7.
144. S.J. Keith, J.M. Kane. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia:

our patients can do better. *J Clin Psychiatry*,. 2003;64:pp. 1308–1315.

145. Hopko DR, Lachar D, Bailey SE, et al. Assessing predictive factors for extended hospitalization at acute psychiatric admission. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2001;52:1367–73.

146. Oshima I, Mino Y, Inomata Y. Institutionalisation and schizophrenia in Japan: social environments and negative symptoms: Nationwide survey of inpatients. *Br J Psychiatry*. 2003;183:50–6.

147. Durbin J, Goering P, Pink G, et al. Classifying psychiatric inpatients: seeking better measures. *Med Care*. 1999;37:415–23.

148. Huntley DA, Cho DW, Christman J, et al. Predicting length of stay in an acute psychiatric hospital. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 1998;49:1049–53.

149. Gordon JH, Borison RL, Diamond BI. Modulation of dopamine receptor sensitivity by estrogen. *Biol Psychiatry*. 1980;15:389–96.

150. Gupta S, Hendricks S, Kenkel AM, et al. Relapse in schizophrenia: is there a relationship to substance abuse ? *Schizophrenia Research*. 1996;20:153–6.

151. Ries RK, Russo J, Wingerson D, et al. Shorter hospital stays and more rapid improvement among patients with schizophrenia and substance disorders. *PsychiatrServ*. 2000;51:210–5.

152. Renkel S, Rasmussen K. Antipsychotic medication and length of stay at a psychiatric maximum-security unit in Norway (1987–2000). *Nord J Psychiatry*. 2006;60:132–6.

153. Ahn YM, Chang JS, Kim Y, et al. Reduction in hospital stay of chronic schizophrenic patients after long-term clozapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;157–61.

154. Kropp S, Linchtinghagen R, Winterstein K, et al. Cytochrome P- 450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry. *Clin Lab*. 52:237–40.

155. Wyatt RJ, Henter I, Leary MC, et al. An economic evaluation of schizophrenia — 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1995;30::196–205.

156. Knapp M. Costs of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997;171:509—18.
157. Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, et al. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics*. 1997;;11:578—94.
158. Sytema S, Burgess P, Tansella M. Does community care decrease length of stay and risk of rehospitalization in new patients with schizophrenia disorders ? A comparative case register study in Groningen, The Netherlands; Victoria, Australia; and South- Verona, Italy. *Schizophr Bull*. 2002;;28:273—81.
159. Thompson EE, Neighbors HW, Munday C, Trierweiler S. Length of stay, referral to aftercare, and rehospitalization among psychiatric inpatients. *Psychiatric services*. 2003;54(9):1271—6.
160. B. Beaufils, C. Guérin, C. Lagathu. Nouvelles stratégies psychothérapeutiques en matière de schizophrénies. *Ann Méd Psychol*. 2001;159:208—11.
161. J.R. Bustillo, J. Lauriello, W.P. Horan, S.J. Keith. The psychosocial treatment of schizophrenia: An update. *Am J Psychiatry*,. 2001;158:163—75.
162. Vacheron-Rystram MN, Caroli F. L'environnement du patient schizophrène. In: « Schizophrénie ». Éditions PIL. Paris; 2004.
163. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie*. 2005 Nov;2(4):282—99.
164. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000 Dec 2;321(7273):1371—6.
165. Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, Ahokas A, Joffe G, Rimón R. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: A randomized pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2000 août;24(6):911—22.
166. Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bradford, D., Sheitman, B.,. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta- analysis of randomized trials.*J. Am J Psychiatry*. 2001;158:518—526.

167. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009 Jan;373(9657):31–41.
168. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9369):1581–8.
169. National Institute for Clinical Excellence. 2002. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Technology Appraisal Guidance No. 43*, London.
170. Kraemer, H.C., Glick, I.D., Klein, D.F. Clinical trials design lessons from the CATIE study. *Am J Psychiatry*. 2009;166:1222–8.
171. Jones, P.B., Barnes, T.R., Davies, L., et al.,. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second vs. first generation antipsychotic drugs in schizophrenia: cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 63, 1079–1087. 2006;
172. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, Galderisi S, et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: An open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophrenia Research*. 2009 décembre;115(2–3):97–103.
173. Lejoyeux M, Leon E, Rouillon F. Prévalence et facteurs de risque du suicide et des tentatives de suicide. *L'Encéphale*. 1994;XX:495–503.
174. Meltzer, H.Y., Burnett, S., Bastani, B., Ramirez, L.F.,. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry*. 1990;41:892–897.
175. Kronig, M.H., Munne, R.A., Szymanski, S., Safferman, A.Z., Pollack, S., Cooper, T., Kane, J.M., Lieberman, J.A.,. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995;179–82.
176. Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta*

Psychiatrica Scandinavica. 2011;123(6):411–22.

177. Potkin, S.G., Bera, R., Gulasekaram, B., Costa, J., Hayes, S., Jin, Y., Richmond, G., Carreon, D., Sitanggan, K., Gerber, B., et al.,. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatr.* 1994;55(SUPP B):133–6.

178. Fleischhacker, W.W., Hummer, M., Kurz, M., Kurzthaler, I., Lieberman, J.A., Pollack, S., Safferman, A.Z., Kane, J.M.,. Clozapine dose in the United States and Europe: implications for therapeutic and adverse effects. *J Clin Psychiatry.* 1994;55 (Suppl B):78–81.

179. Carpenter Jr., W.T., Conley, R.R., Buchanan, R.W., Breier, A., Tamminga, C.A.,. Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1995;152:827–32.

180. Lieberman, J.A., Safferman, A.Z., Pollack, S., Szymanski, S., Johns, C., Howard, A., Kronig, M., Boostein, P., Kane, J.M.,. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1744–1752.

181. Rosenheck, R., Evans, D., Herz, L., Cramer, J., Xu, W., Thomas, J., Henderson, W., Charney, D.,. How long to wait for a response to clozapine: a comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1999;25:709–19.

182. Buckley, P., Miller, A., Olsen, J., Garver, D., Miller, D.D., Csernansky, J.,. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophrenia Bulletin.* 2001;27:615–28.

183. Potter, W.Z., Ko, G.N., Zhang, L.D., Yan, W.W.,. Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;99 (Suppl), S87–S91.

184. Taylor, C.G., Flynn, S.W., Altman, S., Ehmann, T., MacEwan, G.W., Honer, W.G.,. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophrenia Research.* 2001;48:155–8.

185. Sommer, I.E., Begemann, M.J., Temmerman, A., Leucht, S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophrenia Bulletin.* 2011;

186. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: Augmentation strategies. *European Neuropsychopharmacology*. 2012 Mar;22(3):165–82.
187. Chang, J.S., Ahn, Y.M., Park, H.J., Lee, K.Y., Kim, S.H., Kang, U.G., Kim, Y.S., 2008. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 69:720–731.
188. Bachmann, C.J., Lehr, D., Theisen, F.M., Preiss, M.,. Aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a retrospective chart review. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42:, 153–157.
189. Benedetti, A., Di Paolo, A., Lastella, M., Casamassima, F., Candiracci, C., Litta, A., Ciofi, L., Danesi, R., Lattanzi, L., Del Tacca, M., Cassano, G.B.,. Augmentation of clozapine with aripiprazole in severe psychotic bipolar and schizoaffective disorders: a pilot study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2010;6:30–5.
190. Mitsonis, C.I., Dimopoulos, N.P., Mitropoulos, P.A., Kararizou, E.G., Katsa, A.N., Tsakiris, F.E., Katsanou, M.N.,. Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: an open-label pilot study. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:373–7.
191. Ziegenbein, M., Wittmann, G., Kropp, S.,. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig*. 2006;26:117–24.
192. Assion, H.J., Reinbold, H., Lemanski, S., Basilowski, M., Juckel, G.,. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41:24–28.
193. Shiloh, R., Zemishlany, Z., Aizenberg, D., Radwan, M., Schwartz, B., Dorfman-Etrog, P., Modai, I., Khaikin, M., Weizman, A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1997;171:569–73.
194. Anil Yagcioglu, A.E., Kivircik Akdede, B.B., Turgut, T.I., Tumuklu, M., Yazici, M.K., Alptekin, K., Ertugrul, A., Jayathilake, K., Gogus, A., Tunca, Z., Meltzer, H.Y.,. A double-blind

controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J. 2005;66:63–72.*

195. Honer, W.G., Thornton, A.E., Chen, E.Y., Chan, R.C., Wong, J.O., Bergmann, A., Falkai, P., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P.J., Stip, E., Williams, R., MacEwan, G.W., Wasan, K., Procyshyn, R., Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med. 2006;(354):472–82.*

196. Giegling, I., Drago, A., Schafer, M., Moller, H.J., Rujescu, D., Serretti, A., Interaction of haloperidol plasma level and antipsychotic effect in early phases of acute psychosis treatment. *J Psychiatr Res. 2010;44.*

197. Cipriani A, Accordini S, Nosè M, Purgato M, Girlanda F, Tansella M, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: a 12-month, randomized, naturalistic trial. *J Clin Psychopharmacol. 2013 Aug;33(4):533–7.*

198. Silver, H., Kushnir, M., Kaplan, A., Fluvoxamine augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: an open pilot study. *Biol Psychiatry. 1996;40., 671–4.*

199. Wetzel, H., Anghelescu, I., Szegedi, A., Wiesner, J., Weigmann, H., Harter, S., Hiemke, C., Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol. 1998;18:2–9.*

200. Delle Chiaie, R., Salviati, M., Fiorentini, S., Biondi, M., Add-on mirtazapine enhances effects on cognition in schizophrenic patients under stabilized treatment with clozapine. *Exp. Clin Psychopharmacol. 2007;15:563–568.*

201. Dursun, S.M., Deakin, J.F., Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol. 2001;15,:297–301.*

202. Muscatello, M., Bruno, A., Pandolfo, G., Mico, U., Bellinghieri, P., Scimeca, G., Cacciola, M., Campolo, D., Settineri, S., Zoccali, R., Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol. 2011;*

203. Tiihonen, J., Halonen, P., Wahlbeck, K., Repo-Tiihonen, E., Hyvarinen, S., Eronen, M.,

- Putkonen, H., Takala, P., Mehtonen, O.P., Puck, M., Oksanen, J., Koskelainen, P., Joffe, G., Aer, J., Hallikainen, T., Ryy- nanen, O.P., Tupala, E.,. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1012–1015.
204. Small, J.G., Klapper, M.H., Malloy, F.W., Steadman, T.M. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:223–228.
205. Bender, S., Linka, T., Wolstein, J., Gehendges, S., Paulus, H.J., Schall, U., Gastpar, M.,. Safety and efficacy of combined clozapine–lithium pharmacotherapy. *Int. J Neuropsychopharmacol*. 2004;7:59–63.
206. Kelly, D.L., Conley, R.R., Feldman, S., Yu, Y., McMahon, R.P., Richardson, C.M.,. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Q*. 2006;77:81–95.
207. Emsley, R., Myburgh, C., Oosthuizen, P., van Rensburg, S.J.,. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1596–8.
208. Peet, M., Horrobin, D.F.,. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res*. 2002;36:7–18.
209. Fink, M.,. ECT and clozapine in schizophrenia. *J ECT* . 1998;14:223–6.
210. Kupchik, M., Spivak, B., Mester, R., Reznik, I., Gonen, N., Weizman, A., Kotler, M.,. Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23:14–6.
211. Frankenburg, F.R., Suppes, T., McLean, P.E.,. Combined clozapine and electroconvulsive therapy. *ConvulsTher*. 1993;9:176–80.
212. Kho, K.H., Blansjaar, B.A., de Vries, S., Babuskova, D., Zwinder- man, A.H., Linszen, D.H.,. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizo- phrenia — an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* . 2004;254:372–9.

213. Masoudzadeh, A., Khalilian, A.R., Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak J Biol Sci.* 2007;10:4287–4290.
214. Newman, M.E., Gur, E., Shapira, B., Lerer, B., Neurochemical mechanisms of action of ECS: evidence from in vivo studies. *J ECT.* 1998;14:153–71.
215. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated ““voices””. *Biol Psychiatry.* 1999;;46:130–2.
216. Bouaziz N, Benadhira R, Sidhoumi D, Januel D. Transcranial magnetic stimulation (rTMS) concerning the treatment of schizophrenia: Interests and perspectives. *Annales Medico-Psychologiques.* 2011. P. 192–5.
217. Montagne-Larmurier A, Etard O, Maïza O, Dollfus S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory hallucinations in schizophrenic patients. *Current Opinion in Psychiatry.* 2011;24(6):533–40.
218. Messier MJ. Réadaptation. In: Lalonde P, Aubut J, Grunberg F, editors. *Psychiatrie clinique: approche biopsychosociale.* 3e édition. Gaëtan Morin éditeur; Montréal;; 2001.
219. Arveiller JP, Bonnet C. *L’insertion du malade mental.* Toulouse:: Editions Eres;; 1994.
220. Anthony WA, Cohen M, Farkas M, Gagné C. *La Réhabilitation psychiatrique.* Socrate Éditions Promarex; Charleroi;; 2004.
221. Anthony WA, Liberman RP. Anthony WA, Liberman RP. The Practice of Psychiatric Rehabilitation: Historical, Conceptual and Research Base. *Schizophr Bull.* 1986;12:542–59.
222. Giraud-Baro E. Réhabilitation psychosociale en France. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2007 avril;165(3):191–4.
223. Goyet V, Duboc C, Voisinet G, Dubrulle A, Boudebibah D, Augier F, et al. Enjeux et outils de la réhabilitation en psychiatrie. *L’Évolution Psychiatrique*
224. Bockoven JS. *Moral Treatment in American Psychiatry.* Springer. New York;; 1963.

225. LOI n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. 2005-102 février, 2005.
226. Bénézec M, Sage S, Degeilh B, Le Bihan P, Ferré M. À propos de la loi du 5 juillet 2011 relative aux droits et à la protection des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et aux modalités de leur prise en charge: réflexions psychologiques et médico-légales critiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* [Internet]. 2012]. p. 216–9.
227. Chapiro F. Évolution du concept de handicap. Analyse critique de la notion de handicap. *Pratiques en santé mentale*. 2005;1:7–13.
228. Lecomte T, Leclerc C, et al. Manuel de réadaptation psychiatrique. Sainte-Foy: Université du Québec ;; 2004.
229. Meltzer H.Y., McGurk S.R. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schiz Bull*. 1999;25(2):233–55.
230. N.Franck. Remédiation cognitive. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier Masson; 2012.
231. Baguena N, Thomas-Antérion C, Sciesse K, Truche A, Extier C, Guyot E, et al. Apport de l'évaluation de la cognition dans une tâche de vie quotidienne chez des patients cérébrolésés : génération et exécution d'un script de cuisine. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2006 juin;49(5):234–41.
232. Shallice T, Burgess P. Higher-order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. *Frontal lobe function and dysfunction*. 1991;125–38.
233. Stip, E., Corbière, M., et al. Intrusion Errors in Explicit Memory: Their Differential Relationship with Clinical and Social Outcome in Chronic Schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2007;12(2):112–177.
234. Brenner HD, Roder V, Hodel B, Kienzle N, Reed D, Liberman RP, et al. Integrated psychological therapy for schizophrenic patients (IPT). Hogrefe & Huber Seattle; 1994
235. Briand C, Bélanger R, Hamel V, Nicole L, Stip E, Reinharz D, et al. Implantation

multisite du programme Integrated Psychological Treatment (IPT) pour les personnes souffrant de schizophrénie. Élaboration d'une version renouvelée. Santé mentale au Québec. 2005;30(1):73–95.

236. Roder V, Mueller DR, Mueser KT, Brenner HD. Integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia: is it effective? Schizophrenia bulletin. 2006;32(suppl 1):S81–S93.

237. Roder V, Mueller DR, Franck N. Programmes de traitement de la schizophrénie intégrant remédiation cognitive et entraînement des compétences sociales: l'IPT et l'INT. EMC-Psychiatrie [Internet]. 2011 [cited 2013 Jun 24];37. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/282637>

238. Cochet A, Saoud M, Gabriele S, Broallier V, Daléry J, d' Amato T. Impact de la remédiation cognitive dans la schizophrénie sur les stratégies de résolution de problèmes et l'autonomie sociale: utilisation du logiciel REHACOM®. L'Encéphale. 2006;32(2):189–95.

239. Vianin P. Remédiation cognitive de la schizophrénie. Présentation du programme RECOS. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 2007 [cited 2013 Jun 24]. p. 200–5.

240. Rangaraj J, Benarbia F, Bothorel A, Burtin J-M. L'entraînement aux habiletés sociales (jeu de compétence selon Favrod) chez des patients schizophrènes. Journal de thérapie comportementale et cognitive. 2006;16(4):146–50.

241. Boulanger M, Pauly M, Nachtergaele H, Bellanger C, Nutthals F, Tomat D, et al. Une thérapie destinée aux patients schizophrènes-Self-Awareness Therapy (SAT): Résultats préliminaires. 2011

242. Medalia A, Freilich B. The Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) model: practice principles and outcome studies. American Journal of Psychiatric Rehabilitation. 2008;11(2):123–43.

243. Velligan DI, Prihoda TJ, Ritch JL, Maples N, Bow-Thomas CC, Dassori A. A randomized single-blind pilot study of compensatory strategies in schizophrenia outpatients. Schizophrenia Bulletin. 2002;28(2):283–92.

244. Martin B, Franck N. La remédiation cognitive: un nouvel outil de soin pour la

schizophrénie. *Perspectives Psy.* 2012;51(1):7–13.

245. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry.* 2011 May;168(5):472–85.

246. Penadés R, Catalán R, Salamero M, Boget T, Puig O, Guarch J, et al. Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia: a controlled and randomized study. *Schizophrenia research.* 2006;87(1):323–31.

247. Silverstein SM, Wilkniss SM. At issue: the future of cognitive rehabilitation of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2004;30(4):679–92.

248. Lysaker PH, Dimaggio G, Buck KD, Carcione A, Nicolò G. Metacognition within narratives of schizophrenia: Associations with multiple domains of neurocognition. *Schizophrenia research.* 2007;93(1):278–87.

249. Verbrugge LM, Jette AM. The disablement process. *Soc Sci Med.* 1994;;38(1):1–14.

250. Liberman RP, Corrigan PW. Designing new psychosocial treatments for schizophrenia. *Psychiatry.* 1993;56(3):238–49.

251. Corrigan PW. Social skills training in adult psychiatric populations: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 1991;;22::203–210.

252. Pfammatter M, Junghan UM, Brenner HD. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophr Bull.* 2006 Oct;32 Suppl 1:S64–80.

253. Bäuml J, Pitschel-Walz G, Volz A, Engel RR, Kessling W. Psychoeducation in schizophrenia: 7-year follow-up concerning rehospitalization and days in hospital in the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):854–61.

254. National Institute for Clinical Excellence, Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. (update of NICE clinical guideline 1 (published December 2002). NICE clinical guideline. Abba Litho Sales, London.; 2009.

255. Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: the Schizophrenia

- Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull.* 1998;24:1–10.
256. Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel R. The effect of Family Interventions on Relapse and Rehospitalization in schizophrenia : a Meta Analysis. *Schizophr Bull.* 2001;27:73–92.
257. Pekkala ET, Merinder LB. Psychoeducation for schizophrenia. *The Cochrane Library* 2007 [cited 2013 Jun 24];
258. Rummel-Kluge C, Kissling W. Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families. *Expert Rev Neurother.* 2008 Jul;8(7):1067–77.
259. Petitjean F, Leguay D. Sectorisation psychiatrique : évolution et perspectives. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2002 décembre;160(10):786–93.
260. . Kristal JH, D’Souza DC, Madonick S, Petrakis IL. Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1999;;35:35–49.
261. Hautecouverture S, Limosin F, Rouillon F. Épidémiologie des troubles schizophréniques. *La Presse Médicale.* 2006 Mar;35(3, Part 2):461–8.
262. Rouillon F. et le GEP. Enquete epidemiologique sur les troubles psychiatriques en consultation specialisee. *Encephale.* 1992;V:739–42.
263. Thornicroft G, et a. The personal impact of schizophrenia in Europe. *Schizophr Res.* 2004;;69:125—32.
264. Hobbs C, Newton L, Tennant C, et al. Deinstitutionalization for long-term mental illness: a 6-year evaluation. *Aust N Z J Psychiatry.* 2002;36:60—6.
265. Priebe S, Hoffmann K, Isermann M, et al. Do long-term hospitalised patients benefit from discharge into the community ? *soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;;37::387—92.
266. Cardona FA, Davis ER, Switzer PK. The Kiva project. *JSC Med Assoc.* 1996;92:220—4.
267. Browne G, Courtney M, Meehan T. Type of housing predicts rate of readmission to hospital but not length of stay in people with schizophrenia on the Gold Coast in

Queensland. Aust Health Rev. 2004;;27::65—72.

268. Johnstone P, Zolese D. Length of hospitalisation for people with severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev 2000.

Résumé :

La question des conditions de sortie de l'hôpital des malades psychiatriques, sujet d'actualité par sa judiciarisation récente a suscité de vives réactions dans la communauté médicale.

En effet, de nombreux schizophrènes résistants sont hospitalisés au long cours ou ré-hospitalisés très fréquemment dans les hôpitaux psychiatriques.

Plusieurs variables que nous avons étudiées dans cette thèse semblent intervenir dans cette dépendance aux soins notamment les difficultés d'observance au sens large en lien avec l'insight souvent altéré et les troubles cognitifs inhérents à l'évolution de la maladie, ainsi que le niveau de fonctionnement sur le plan de l'autonomie pré-morbide antérieure souvent médiocre. Se rajoute à cela l'importance des comorbidités essentiellement addictives ainsi que l'intensité de la symptomatologie psychotique nécessitant souvent le recours à la clozapine, antipsychotique de référence dans la prise en charge de la résistance aux différents antipsychotiques usuels. Malgré cela certains patients restent à un haut niveau de symptomatologie.

La réhabilitation psychosociale regroupant les interventions de remédiation cognitive et de psychoéducation articulée avec les différents acteurs sanitaires et sociaux réalisant un projet individualisé de soins et de réinsertion permet à ces malades chroniques de pouvoir acquérir une autonomie, même relative et d'améliorer ainsi leur qualité de vie.

Mots clés : schizophrénie, résistance, observance, insight, addiction, antipsychotiques, clozapine, troubles cognitifs, réhabilitation

