



HAL
open science

Progrès et perspectives dans la prise en charge thérapeutique du trouble schizophrénique de l'adulte et implication du pharmacien

Alexa Pandelle

► **To cite this version:**

Alexa Pandelle. Progrès et perspectives dans la prise en charge thérapeutique du trouble schizophrénique de l'adulte et implication du pharmacien. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01615896

HAL Id: dumas-01615896

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01615896>

Submitted on 12 Oct 2017

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.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

Thèse n°74

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Alexa, Hélène, Julia, PANDELLE**

Née le 18 Novembre 1991 à Lateste-de-Buch (33164)

Le Vendredi 29 septembre 2017 à Bordeaux

**Progrès et perspectives dans la prise en charge thérapeutique
du trouble schizophrénique de l'adulte et implication du pharmacien**

Directeur de thèse

Anne-Laure DEBRUYNE

Jury

Président	Isabelle FORFAR	Maître de Conférences
Directeur	Anne-Laure DEBRUYNE	Docteur en Pharmacie
Examineur	Yves COIGNOUX	Docteur en Médecine
Examineur	Gilles ROUMEGOUX	Docteur en Pharmacie

*« Ars longa,
vita brevis,
occasio praeceps,
experimentum periculosum,
iudicium difficile. »*

Hippocrate (460 avant J.-C – 370 avant J.-C), *Aphorismes*

Remerciements

«Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries.»

Marcel Proust (10 Juillet 1871 – 18 Novembre 1922),
Les Plaisirs et les Jours, Ephémère efficacité du chagrin

Je vous suis infiniment reconnaissante de votre présence et je souhaite rendre hommage et adresser mes remerciements à Mesdames et Messieurs les Membres du Jury de soutenance de ma thèse, ainsi qu'à toutes les personnes de mon entourage qui m'ont accompagnée pendant mes études et qui ont contribué à leur aboutissement:

- **Isabelle FORFAR, Maître de Conférence de l'Université de Bordeaux**, qui a accepté de présider le Jury de soutenance de ma thèse. Elle fait partie des intervenants universitaires qui ont participé activement à ma formation et je la remercie pour la patience et la générosité dont elle a fait preuve pendant mes études.

- **Anne-Laure DEBRUYNE, Directrice de Thèse, Pharmacien Hospitalier à l'Hôpital Charles PERRENS à Bordeaux**, qui m'a accompagnée et guidée dans la rédaction de ma thèse. Je lui sais gré de sa patience, de son écoute et de sa disponibilité. La rigueur et l'investissement dont elle fait preuve au quotidien dans son travail demeureront un modèle d'inspiration que je souhaite continuer à développer à l'avenir. Son expérience professionnelle, sa détermination et le perfectionnisme resteront pour moi un exemple à suivre dans la pratique de mon futur métier. Je lui suis extrêmement reconnaissante pour tout ce qu'elle m'a apporté durant mes stages hospitaliers en psychiatrie, lorsque j'étais encore étudiante.

- **Yves COIGNOUX, Médecin spécialiste en Psychiatrie**, qui a accepté de m'accompagner dans l'élaboration de ma thèse et de faire partie du Jury de soutenance. Son extrême gentillesse et le dévouement dont il fait preuve dans sa pratique professionnelle ne cessent de m'inspirer. Je lui suis reconnaissante de m'avoir fait partager sa passion pour la psychiatrie et de m'avoir orientée justement durant la rédaction de ma thèse. Je tiens à le remercier grandement pour sa disponibilité, sa patience et son écoute malgré son emploi du temps très chargé; il restera pour moi un exemple de professionnel ambitieux et compétent à suivre tout au long de ma future pratique professionnelle.

- **Gilles ROUMEGOUX, Docteur en Pharmacie, ancien Maître de Stage et employeur**, qui a accepté d'être Membre du Jury de soutenance de ma thèse. Je lui suis reconnaissante pour la patience dont il a fait preuve chaque jour et sa grande générosité. Je le remercie sincèrement pour sa bienveillance, son équité et pour avoir été présent quand j'avais besoin de lui.

- **Yannick et Martine PANDELLE, mes Parents**, sans qui je ne serais pas là où je suis désormais. Je les remercie très sincèrement pour leur constante présence et tout le soutien qu'ils m'ont apporté pendant mon parcours universitaire et bien en amont de cela. Je connais tout l'Amour qu'ils m'ont donné et je suis consciente de leur dévouement sans nom à la réalisation de mes projets, qu'ils soient professionnels ou autres. Je leur sais gré des sacrifices qu'ils ont fait pour ma réussite et d'être tout simplement des modèles pour moi au quotidien.

- **Joanna, ma soeur aînée**, qui a été présente à chaque moment de mon cursus universitaire jusqu'à sa fin et a toujours été une grande soeur aimante et généreuse. Joanna est pour moi un exemple permanent de perfectionnisme et d'indépendance qui sera source d'inspiration dans l'avenir.

- **Georges et Stéphane, mes Oncles**, pour leur soutien chaleureux pendant de longues années et leur présence durant mes études de pharmacie.
- **Alain et Marie-France, ma Marraine et son époux**, pour leur présence à mes côtés, leur accompagnement protecteur et leur générosité au quotidien tout au long de mes études.
- **Mention spéciale à Axelle et Anaïs, Amies fidèles**, qui m'ont toujours encouragée à aller au bout de mes ambitions et de mes rêves. Elles n'ont cessé d'être présentes à chaque instant et je leur dois beaucoup.
- Merci à mes **Amis** de s'être toujours montrés à l'écoute et présents malgré la distance.
- L'ensemble des **Professeurs de l'U.F.R de l'Université de Bordeaux** qui ont contribué à ma formation au-delà de la transmission des savoirs.
- **Marion LENOIR et Arnaud DELOGE, Médecins spécialistes en Psychiatrie à l'Hôpital Charles PERRENS**, qui m'ont accompagnée durant six mois dans leur service clinique et m'ont permis de confirmer ma passion pour le domaine médical de la Psychiatrie.
- Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont conseillée et soutenue dans l'élaboration et la rédaction de ma thèse.
- Enfin, je remercie chacun d'entre vous, qui à travers votre engagement et votre présence autour de moi, m'ont permis de poursuivre et confirmer que seul un travail régulier et une volonté d'acier permettent d'accomplir les efforts nécessaires pour atteindre les objectifs fixés.

Avant-propos

Aborder un sujet comme la schizophrénie dans son exhaustivité est une tâche ardue à bien des égards.

Il est indéniable qu'au cours des dernières années, de nombreux progrès ont permis de mettre en lumière des théories diverses et variées tentant d'expliquer les mécanismes d'une maladie psychique qui reste encore aujourd'hui une énigme de la psychiatrie.

L'histoire de cette maladie est intimement liée à celle de la psychiatrie et ne saurait se défaire des différents courants de pensées, dogmatismes et révolutions qui ont traversés avec elle différentes périodes de l'histoire et dont elle tire incontestablement ses origines.

La recherche à ce sujet s'est montrée riche et complexe mais a aussi connu des périodes d'errances où sont restées pour acquises des hypothèses trop simplistes concernant une maladie qui au contraire ne l'est point.

La naissance du terme «*schizophrénie*», étymologiquement introduit par le psychiatre suisse Eugen Bleuler en 1908, est le point de départ d'une redéfinition clinique de la maladie dépassant les concepts de «*démence précoce*» et la vieille dichotomie Kraepelinienne. Cependant, le diagnostic de la schizophrénie fait se confronter différentes approches cliniques : critériologique, dimensionnelle et compréhensive. Ce niveau supplémentaire de complexité clinique laisse supposer que la schizophrénie est bien plus qu'une simple «*étiquette diagnostique*».

Les avancées dans le domaine de l'imagerie, des neurosciences et des sciences cognitives ont remis l'accent sur l'étiologie de la schizophrénie. La recherche biomédicale a permis d'établir une hypothèse neurodéveloppementale de la maladie; mettant en relief l'importance de l'embryogenèse et des interactions mère/enfant pouvant s'établir dès la vie intra-utérine. De même, une meilleure connaissance du génome humain et des lois fondamentales de la génétique ont étayé l'hypothèse d'un modèle de vulnérabilité de la schizophrénie où il est admis que l'environnement présente une influence prépondérante dans les modalités d'expression des gènes. L'étiopathogénie se montre plus enrichie dans ses concepts mais demeurent encore des incertitudes.

La psychiatrie biologique s'est imposée comme un tournant révolutionnaire dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie en mettant sur le devant de la scène le dysfonctionnement des voies de neurotransmission pouvant alors faire l'objet d'un traitement pharmacologique en apportant de nouvelles cibles thérapeutiques. L'étude des voies de neurotransmission a permis d'élaborer l'hypothèse dopaminergique, longtemps supportée par le mécanisme d'action des neuroleptiques classiques. Aujourd'hui, on admet que la schizophrénie est une maladie où différentes voies de neurotransmission étroitement intriquées dysfonctionnent ce qui multiplie les potentialités thérapeutiques et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques médicamenteuses.

La psychopharmacologie essentielle de la schizophrénie a profondément modifié la prise en charge thérapeutique ne serait-ce qu'en offrant la possibilité à certains malades de retrouver une partie de leur autonomie et de sortir des murs des hôpitaux psychiatriques mais elle ne saurait se suffire à elle-même.

Dans les années 1960, une réorganisation de la psychiatrie se met en marche donnant naissance à une pratique communautaire visant à consolider autour des patients atteints de schizophrénie un réseau social s'inscrivant dans une continuité des soins. La prise en charge de la maladie se conçoit dans un esprit pluridisciplinaire où cohabitent thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses dans l'esprit premier de soigner.

Encore aujourd'hui, des questionnements persistent mettant en exergue la complexité d'une maladie qui est à la recherche d'une identité la fois sur le plan scientifique et social.

Il reste encore à certifier qu'on a affaire à plusieurs pathologies avec une neurobiologie et une clinique propres, amenant à parler de schizophrénies et non pas de schizophrénie dans sa singularité.

Malgré l'arrivée des nouveaux antipsychotiques sur le marché et un regain d'intérêt pour la recherche sur de telles molécules capables d'agir sur une diversité de récepteurs aux monoamines, il nous faut encore évaluer leur bénéfice au long terme sur les troubles déficitaires et les fonctions cognitives.

D'autre part, que pouvons-nous penser des profils d'évolution de la maladie qui ne convergent pas dans un seul et même sens ? Et enfin, quel est le sens des interactions qui existent entre la génétique et l'environnement ?

Par souci de clarté, le propos de cette thèse se limitera à une approche pragmatique du trouble schizophrénique en mettant en lumière les domaines d'intervention du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique des patients souffrant de schizophrénie.

Table des matières

Liste des tableaux.....	12
Liste des figures.....	13
Introduction.....	14
Première partie - Le trouble schizophrénique: une entité psychiatrique hétérogène et complexe.....	15
<u>I- Définition du trouble schizophrénique: délimitation des frontières de la maladie.....</u>	15
1- <u>Histoire de la découverte de la schizophrénie: individualisation d'une maladie psychiatrique.....</u>	15
1-1- <u>De la folie à l'invention de la psychiatrie: reconnaissance de l'entité «folie-maladie».....</u>	15
a- Les héritages de l'Antiquité: de l'art de traiter les fous.....	16
b- Le Moyen-Âge et la Renaissance: de l'art de considérer les fous.....	16
c- Naissance d'une médecine spécialisée: la psychiatrie.....	17
1-2- <u>De la folie à l'invention du concept de schizophrénie.....</u>	18
a- Des premières classifications nosographiques aux prémices de la schizophrénie.....	18
b- La schizophrénie de Bleuler à nos jours.....	19
c- Le DSM-V: nécessité d'adoption d'un langage médical commun.....	20
2- <u>Approches cliniques de la schizophrénie: une maladie aux dimensions multiples.....</u>	22
2-1- <u>Clinique critériologique: élaboration des critères diagnostiques de la schizophrénie.....</u>	22
a- Symptômes positifs ou productifs.....	22
b- Symptômes négatifs ou déficitaires.....	24
c- Désorganisation.....	24
d- Altérations des fonctions cognitives.....	26
e- Symptômes thymiques.....	26
2-2- <u>Clinique dimensionnelle: les sous-types cliniques de la schizophrénie.....</u>	27
a- Sous-types paranoïde, catatonique et désorganisé.....	27
b- Sous-type indifférencié.....	28
c- Sous-type résiduel.....	28
d- Apparté sur la schizophrénie dysthymique ou trouble «schizo-affectif».....	28

II- Épidémiologie et facteurs de risques de la schizophrénie.....	29
1-Épidémiologie de la schizophrénie: considérations générales.....	29
1-1- Histoire naturelle de la maladie schizophrénique.....	29
a- Adaptation prémorbide et phase prodromique.....	29
b- Modes de début.....	30
c- Âge de début.....	30
d- Modes évolutifs et pronostics.....	31
e- Comorbidités.....	32
f- Morbi-mortalité.....	32
g- Quelques caractéristiques liées au sexe.....	33
1-2- Prévalence et incidence de la schizophrénie: impact sociodémographique et économique d'une maladie psychiatrique.....	34
a- Prévalence et incidence de la schizophrénie.....	34
b- La schizophrénie dans le monde.....	34
c- L'importance de l'éthnopsychiatrie.....	35
d- Coût pour la société.....	35
2- Facteurs de risque et schizophrénie: corrélations entre génétique et environnement.....	36
2-1- Facteurs génétiques de la schizophrénie.....	37
a- Quelques études épidémiologiques.....	37
b- Processus génétiques impliqués dans la schizophrénie.....	38
c- Approche endophénotypique.....	39
2-2- Facteurs environnementaux de la schizophrénie.....	39
a- Facteurs psychosociaux.....	39
b- Facteurs biologiques.....	40
c- Rôle du stress comme facteur déclenchant du premier épisode.....	41
d- Consommation de toxiques.....	42
III- Mécanismes physiopathologiques sous-jacents de la schizophrénie.....	43
1- Anomalies structurales et neurochimiques de la schizophrénie.....	43
1-1- Anomalies structurales de la schizophrénie: apports de l'imagerie cérébrale des psychoses schizophréniques.....	43
a- Anomalies neurologiques structurales macroscopiques.....	44
b- Anomalies neurologiques structurales histologiques.....	45
c- Anomalies moléculaires.....	46
1-2- Anomalies neurochimiques de la schizophrénie: dynamique d'implication de voies de neurotransmissions multiples.....	48
a- Anomalies de la transmission dopaminergique.....	48
b- Anomalies de la transmission sérotoninergique.....	51
c- Anomalies des autres voies de neurotransmission.....	51
d- Interrelations des voies de neurotransmission.....	53
et liens établis avec la schizophrénie	

2- <u>Étiopathogénie intégrative de la schizophrénie</u>	56
2-1- <u>Approche neurodéveloppementale de la schizophrénie</u>	56
a- <u>Altération du développement cérébral périnatal</u>	56
b- <u>Phase maturationnelle pubertaire et processus dégénératifs tardifs</u>	57
2-2- <u>Modèles de vulnérabilité de la schizophrénie</u>	58
a- <u>Modèles de la vulnérabilité</u>	58
b- <u>Marqueurs potentiels de la vulnérabilité</u>	60

Deuxième partie - Domaines d'intervention du pharmacien dans la prise en charge médicamenteuse du trouble schizophrénique de l'adulte..... 61

I- Les neuroleptiques: des médicaments d'intérêt majeur.....61

1- <u>La formidable histoire d'une révolution thérapeutique</u>	61
1-1- <u>Tentatives de réponses curatives à la schizophrénie: entre méconnaissance et hasard</u>	61
a- <u>Les premiers traitements de la folie</u>	61
b- <u>Les méthodes de choc historiques</u>	63
1-2- <u>Découverte des neuroleptiques: un nouvel espoir se profile</u>	66
a- <u>Un peu d'histoire</u>	66
b- <u>Définition d'un neuroleptique</u>	67
c- <u>Classifications des neuroleptiques</u>	68
d- <u>Apports considérables des neuroleptiques</u>	70
2- <u>Description des profils pharmacologiques des neuroleptiques: mise en évidence de l'hétérogénéité inter- et intra- générationnelle</u>	71
2-1- <u>Neuroleptiques de «première génération»</u>	71
a- <u>Caractéristiques communes</u>	71
b- <u>Particularités</u>	73
2-2- <u>Neuroleptiques de «seconde génération»</u>	76
a- <u>Caractéristiques communes</u>	76
b- <u>Particularités</u>	77
3- <u>Limites thérapeutiques des neuroleptiques: légitimité de l'antonymie «neuroleptique» / «anti-schizophrénique»</u>	80
3-1- <u>Neuroleptiques typiques versus neuroleptiques atypiques: un conflit sémantique encore d'actualité ?</u>	80
a- <u>La catalepsie comme déterminisme restreint d'un neuroleptique</u>	80
b- <u>Concept novateur de l'atypie: dépasser les anciens postulats scientifiques</u>	81
c- <u>Intérêts et limites des générations de neuroleptiques</u>	82

3-2- <u>Les autres médicaments utilisés dans la schizophrénie</u>	83
a- Les antidépresseurs.....	83
b- Les anxiolytiques.....	84
c- Les thymorégulateurs.....	84
d- Les correcteurs.....	85

II- Pratique clinique de l'utilisation des neuroleptiques et perspectives médicamenteuses d'avenir.....86

1- <u>Critères de choix d'un traitement neuroleptique idéal: vers une approche thérapeutique personnalisée</u>	86
--	----

1-1- <u>Critères médicament/maladie</u>	86
---	----

a- Pharmacodynamie des neuroleptiques: cibles pharmacologiques et pléiotropie d'effets.....	86
b- Effets thérapeutiques: hétérogénéité des dimensions de la maladie et modification de son cours évolutif.....	86

1-2- <u>Critères médicament/malade</u>	87
--	----

a- Tolérance des neuroleptiques et modalités d'administration.....	87
b- Recherche du rapport bénéfices/risques optimal.....	88

2- <u>Bon usage des neuroleptiques</u>	88
--	----

2-1- <u>Maniement des neuroleptiques</u>	88
--	----

a- Recommandations thérapeutiques actuelles.....	88
b- Rôles des prescripteurs.....	90

2-2- <u>Observance médicamenteuse des patients atteints de schizophrénie</u>	93
--	----

a- Définitions.....	93
b- État des lieux.....	94
c- Déterminants de l'observance.....	95
d- Leviers pour favoriser l'observance.....	96
e- Quid des formes retardes de neuroleptiques : point d'information sur le Trevicta®.....	97

3- <u>Point sur les perspectives médicamenteuses d'intérêt</u>	98
--	----

3-1- <u>Quid du traitement préventif de la schizophrénie</u>	98
--	----

a- Une pratique controversée.....	98
b- Identification des sujets à risque.....	98
c- Traitement précoce de la schizophrénie: rapport bénéfices/risques et mesures de prévention.....	99

3-2- <u>Vers d'autres pistes médicamenteuses</u>	101
--	-----

a- Agonistes D1.....	101
b- Antagonistes cannabinoïdes.....	101
c- Antagonistes sigma et agonistes NMDA.....	101
d- Autres molécules en cours de développement.....	102

III- Implication du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie.....	103
1- <u>Éducation thérapeutique des patients atteints de schizophrénie.....</u>	103
1-1- <u>Considérations générales.....</u>	103
a- Historique.....	103
b- Définition de l'éducation thérapeutique.....	103
c- Modalités de mise en oeuvre de l'éducation thérapeutique.....	104
d- Rationnel de l'éducation thérapeutique dans la schizophrénie.....	105
1-2- <u>Importance du pharmacien dans l'éducation thérapeutique.....</u>	105
a- Missions du pharmacien.....	105
b- L'atelier du médicament.....	106
c- L'éducation thérapeutique à l'officine: des possibilités d'actions aux contraintes de réalisation.....	106
2- <u>Le pharmacien d'officine: un interlocuteur privilégié du parcours de soins des patients atteints de schizophrénie.....</u>	107
2-1- <u>Relations du pharmacien d'officine avec son entourage professionnel.....</u>	107
a- Participation à la conciliation médicamenteuse.....	107
b- Formation du pharmacien et de son équipe.....	109
c- Rôles de veille et de surveillance.....	110
2-2- <u>Relations du pharmacien d'officine avec les patients atteints de schizophrénie.....</u>	112
a- L'acte de dispensation des médicaments.....	112
b- Orientation dans le parcours de soins.....	113
3- <u>Quelques cas de comptoirs.....</u>	114
3-1- <u>Situations particulières.....</u>	114
a- Femmes en âge de procréer.....	114
b- Périodes de canicule.....	115
c- Périodes de grand froid.....	116
d- Délivrance de clozapine.....	117
e- Gestion des oublis médicamenteux.....	118
f- Conversion formes buvables/formes sèches.....	118
3-2- <u>Principaux conseils associés à la délivrance d'antipsychotiques.....</u>	118
a- Conseils hygiéno-diététiques.....	118
b- Conduite à tenir devant les effets indésirables.....	120
c- Conservation des antipsychotiques.....	121
d- Auto-médication.....	122
Conclusion.....	124
Bibliographie.....	125
Table des annexes.....	136

Liste des tableaux

Tableau 1: Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-V.....	20
Tableau 2: Symptômes déficitaires de la schizophrénie.....	24
Tableau 3: Syndrome de désorganisation schizophrénique.....	25
Tableau 4: Caractéristiques des principaux sous-types cliniques de la schizophrénie.....	27
Tableau 5: Facteurs de risque psychosociaux de la schizophrénie.....	39
Tableau 6: Facteurs de risque biologiques de la schizophrénie.....	40
Tableau 7: Anomalies neurologiques structurales macroscopiques.....	44
Tableau 8: Anomalies neurologiques structurales histologiques.....	45
Tableau 9: Anomalies moléculaires.....	46
Tableau 10: Récepteurs dopaminergiques et localisations cérébrales.....	49
Tableau 11: Récepteurs sérotoninergiques 5-HT1 et 5-HT2 et localisations cérébrales.....	51
Tableau 12: Anomalies des autres voies de neurotransmission dans la schizophrénie.....	51
Tableau 13: Interrelations des voies de neurotransmission et liens établis avec la schizophrénie.....	53
Tableau 14: Marqueurs de vulnérabilité selon Zubin et Spring.....	59
Tableau 15: Facteurs de vulnérabilité selon Nuechterlein et Dawson.....	59
Tableau 16: Exemple de relation structure chimique/effets cliniques des phénothiazines.....	69
Tableau 17: Effets des neuroleptiques de 1ère génération sur les récepteurs.....	74
Tableau 18: Particularités pharmacologiques des neuroleptiques atypiques.....	78
Tableau 19: Conseils à prodiguer aux patients face aux principaux effets indésirables des antipsychotiques.....	120
Tableau 20: Conditions de conservation des antipsychotiques.....	121

Liste des figures

Figure 1: Modes évolutifs de la schizophrénie.....	31
Figure 2: Différences sexuelles dans la schizophrénie.....	33
Figure 3: Modèle «vulnérabilité-stress».....	42
Figure 4: Historique de l'hypothèse dopaminergique.....	50
Figure 5: Intrication des rôles des voies de neurotransmission du système nerveux central.....	53
Figure 6: Mécanisme d'action des neuroleptiques atypiques.....	76

Introduction

«La vérité, dont la mémoire est l'histoire, émule du temps, dépôt des actions humaines, témoin du passé, exemple et connaissance du présent, avertissement pour l'avenir».

Miguel de Cervantes Saavedra (1547-1616)
L'ingénieux hidalgo Don Quichotte de la Manche

Plus d'un siècle après sa découverte et l'invention de son étymologie par le psychiatre suisse Eugen Bleuler, le trouble schizophrénique demeure encore aujourd'hui, selon le neuropsychiatre Pierre Pichot, «*la grande énigme de la psychiatrie*». [1]

Si les progrès réalisés dans la compréhension de ce trouble sont manifestes il n'en demeure pas moins qu'il soulève encore bon nombre de questions notamment quant à son étiologie. Les apports combinés des neurosciences, sciences cognitives et médicales, de la génétique et de la biologie ont permis de formuler des hypothèses plausibles et de présenter un modèle cohérent de la pathologie sur la base de l'ensemble des données actuelles.[2][3]

D'autre part, des progrès qualifiés d'«*indiscutables*» par le Professeur J. Daléry[2][4] ont été réalisés dans la prise en charge médicamenteuse du trouble schizophrénique. Avec la découverte des antipsychotiques de seconde génération, les neuroleptiques ont été progressivement remplacés en raison d'une meilleure tolérance sur le plan neurologique et la découverte de cibles thérapeutiques diversifiées.

Finalement, quelle place tient le pharmacien dans la prise en charge de ce trouble dont les scientifiques et le médecin psychiatre Alain Bottéro s'accordent à dire que «*nous ne savons pas grand chose encore*»...? [5]

Afin de répondre à cette question et de mettre en lumière la profession de pharmacien dans une pathologie telle que la schizophrénie, cette thèse sera composée de deux parties.

La première mettra en évidence l'hétérogénéité et la complexité du trouble schizophrénique au travers des données issues de champs conceptuels différents (médecine, épidémiologie, biologie, génétique, neurosciences et sciences cognitives) regroupés de façon «simplifiée» afin de présenter les dernières connaissances actualisées disponibles sur la maladie.

La seconde sera centrée sur la prise en charge thérapeutique médicamenteuse de la schizophrénie en insistant sur les différentes générations de neuroleptiques qui se placent au cœur du propos et en abordant les perspectives médicamenteuses d'avenir. Les domaines d'intervention du pharmacien y figureront par le biais des différents rôles et missions qu'il est à même d'accomplir au vu de son statut de professionnel de santé expert des médicaments.

Première partie - Le trouble schizophrénique: une entité psychiatrique hétérogène et complexe

Cette partie vise à apporter les principaux éléments actuels de compréhension de la maladie qui mettent d'eux-mêmes en évidence son incroyable complexité et hétérogénéité. Il s'agit d'un préalable indispensable pour aborder ensuite la question des moyens thérapeutiques où le pharmacien aura toute sa place.

Dans un premier temps, sera abordée l'histoire du concept de la schizophrénie à travers l'histoire de la folie et de la psychiatrie, depuis l'invention de son terme par Bleuler jusqu'aux tentatives d'élaboration de ses limites sémiologiques. Puis, seront développées les approches cliniques de la maladie pour rendre compte de son hétérogénéité symptomatologique et clinique.

Dans un second temps, les aspects épidémiologiques de la maladie seront développés afin d'en comprendre l'impact tant du point de vue sociodémographique qu'économique. D'autre part, les études épidémiologiques nous permettent de comprendre quels seraient les sujets à risque de développer la schizophrénie au travers de l'étude des facteurs génétiques et environnementaux et de l'impact du stress.

Enfin, dans un dernier temps, les principales hypothèses étiologiques seront décrites sur la base des anomalies qui ont été mises en évidence (structurales et neurochimiques) et la prise en compte intégrative de l'ensemble des données sur la maladie.

I- Définition du trouble schizophrénique: délimitation des frontières de la maladie

La schizophrénie est définie actuellement, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), comme un «*trouble mental qui se caractérise par des distorsions de la pensée, des perceptions, du langage, du sentiment de soi et du comportement*». [6]

Elle appartient aux troubles psychotiques chroniques et se caractérise par une altération du contact avec la réalité. [7]

Cliniquement, elle se manifeste par des épisodes aigus associant délires, hallucinations et troubles du comportement et se chronicise par la persistance de divers symptômes pouvant constituer un handicap. [7]

1- Histoire de la découverte de la schizophrénie: individualisation d'une maladie psychiatrique

1-1- De la folie à l'invention de la psychiatrie: reconnaissance de l'entité «folie-maladie»

Depuis l'Antiquité jusqu'à nos jours, pendant près de 2000 ans d'histoire dans nos sociétés occidentales, la folie a suscité des réponses sociales diverses et variées, philosophiques, religieuses, morales ou encore thérapeutiques avant que la psychiatrie (étymologiquement: «*médecine de l'esprit*» du grec «*psyche*» qui signifie «*âme*» ou «*esprit*» et «*iatros*» qui signifie «*médecin*») se démarque véritablement comme une médecine à part entière, «*spéciale*», et prenne son nom dans le monde entier qu'au début du 19^{ème} siècle. [8]

a- Les héritages de l'Antiquité : de l'art de traiter les fous [8]

La Grèce classique considérait déjà les fous comme des êtres humains qu'il fallait guérir et avec lesquels il était nécessaire d'entamer une démarche thérapeutique. L'histoire des civilisations qui l'ont précédé, comme l'Égypte ancienne, nous rapporte l'existence de véritables temples à vocation médicale où les fous présumés curables étaient amenés à passer une nuit. Tout un cérémonial précédant cette nuit thérapeutique avait lieu, où l'on faisait subir aux fous plusieurs jours auparavant, des purifications ou encore des périodes de jeûne. Le malade raconte alors au «*prêtre-médecin*» ses rêves au cours de la nuit passée dans le temple afin que ce dernier les interprète et puisse prescrire en conséquence un régime et des remèdes adaptés.

À cette époque, l'influence divine est prépondérante et seuls les fous considérés comme aptes à guérir sont admis dans les temples afin de faire perdurer la réputation des lieux.

Des tentatives de médicalisation de la folie étaient déjà mises en place, révélant ainsi la conceptualisation de cette dernière au sens de pathologie. La médecine Babylonienne faisait par exemple appel au chaman (*Asipu*) ou au médecin (*Asu*): ce dernier était un apothicaire qui disposait de différentes drogues constituant une véritable pharmacopée.

Cependant, il n'en reste pas moins que la médecine en vigueur repose sur un modèle «*magico-religieux*» en ne s'intéressant que rarement à l'étiologie des folies, laissant les prêtres s'occuper de la santé des hommes au sein des sanctuaires dédiés à Asclépios (Dieu de la médecine chez les Grecs).

La réponse médicale à la folie était belle et bien présente dès l'Antiquité même si nous ne sommes pas en mesure d'affirmer si guérison il y a eu. Néanmoins, cette période historique est le témoin de la reconnaissance de la folie en tant qu'entité pathologique, comme l'affirme l'historien français Claude Quézel.

b- Le Moyen-âge et la Renaissance : de la manière de considérer les fous [8]

À cette époque, on se préoccupe des fous et de leur surveillance, tantôt qu'ils perturbent l'ordre public ou importunent leurs voisins laissant leur famille ou la communauté d'habitants où ils vivent en être responsables.

Ils sont considérés comme un exutoire à la communauté, où il est admis de rire d'eux ou encore, de les poursuivre en leur lançant des pierres...

D'un point de vue économique, où les temps sont difficiles, les fous «*sans aveu*» sont expulsés tandis que les plus dangereux, meurtriers, sont enfermés à vie.

Néanmoins, leur irresponsabilité est reconnue et les fous, comme le souligne Claude Quézel, «*ne sont pas jugés comme les autres, car ils savent pas ce qu'ils font*». Cette coutume du Beauvaisis préfigure qu'il existait déjà une sorte d'article 64 du Code pénal avant que n'apparaisse la lettre de cachet royale; reconnaissant les fous comme des personnes non responsables de leurs actes nécessitant une investigation médicale et juridique précisant la décision concernant leur sort.

Aussi étrange que cela puisse paraître, le fou n'a pas toujours eu un statut dépréciatif au sens premier où on l'entend. Claude Quézel le rappelle : «*Très tôt, les princes ont pris l'habitude de s'entourer, outre d'animaux familiers, d'êtres disgracieux : nains, bossus, fous [...] ayant pour fonction d'amuser le maître de céans et ses invités autour des longues tablées d'hiver*».

Dans les premiers siècles du Moyen-âge, la spécialité de bouffon est reconnue, c'est un être qui amuse, à la fois jongleur ou montreur d'animaux savants, il est capable de discourir sur tous les sujets et de faire rire les seigneurs.

À la fin du 12ème siècle, leur place est enviée. Est-il véritablement fou ou s'agit-il d'imposture pour être gracié par la Royauté? Toujours est-il que le roi et le fou figurent face à face sur les enluminures de l'époque, opposant deux pouvoirs : celui de la raison et celui de la déraison.

À la fin du Moyen-Âge, la mort est la hantise du peuple qui connaît guerres, épidémie et famines; La foi en Dieu devient le dernier recours et la folie s'assimile au pêché.

Le fou devient vite considéré, d'après Claude Quétel, comme «*celui qui vit dans le blasphème et le pêché*» et dont le sort qui l'attend est tout aussi tragique que celui qu'ont connu *les Vierges folles* dans l'Évangile selon Saint Matthieu. À l'opposé, le fou est aussi celui qui sans contester se dévoue à Dieu, «*vivant en ermite dans sa forêt, dépouillé de tout*». Souvent faux-prophètes ou véritablement fous, ils vont prédire la fin des temps allant parfois jusqu'à se considérer comme les propres fils de Dieu les condamnant à brûler pour sacrilège.

Depuis la fin du Moyen-âge jusqu'à la première moitié du 17ème siècle, la démonologie va prendre une place considérable dans les croyances populaires. L'insensé sera désigné par synonymie comme «*démoniaque*», habité par le démon, comme «*possédé*». Plusieurs récits évoqueront le miracle de leur guérison opérée au cours des pèlerinages, forçant le démon à quitter le corps des malades.

La montée de l'hérésie chrétienne renforcera puissamment la théorie démoniaque de la folie, où seront brûlés vifs ceux qui ont nié la médiation de l'Église par ordre de l'Inquisition. Les inquisiteurs reconnaissaient l'absence de libre arbitre chez le fou et son incapacité à pactiser avec Satan. Pour eux, il n'est pas question d'assimiler folie et sorcellerie.

Malheureusement, ils enverront bon nombre de fous sur le bûcher ne sachant pas distinguer la véritable part de folie chez leurs condamnés.

c- Naissance d'une médecine spécialisée : la psychiatrie

La psychiatrie est la spécialité médicale qui se consacre au diagnostic, à la prévention et aux traitements des maladies mentales. Littéralement, il s'agit de la médecine de l'âme. [9]

Le terme «*psychiatrie*» fut introduit pour la première fois en Allemagne en 1808 par Johann Christian Reil (1759-1813) qui affirmait que les méthodes de traitement psychique étaient parmi les méthodes médicales les mieux étudiées. Ce n'est qu'à partir du 20ème siècle que ce terme sera utilisé dans le reste du monde. [9]

Ainsi, il est coutume d'estimer la naissance de la psychiatrie dans les années 1800 mais comme le disait très justement Gladys Swain, c'est qu'elle ne correspond pas à «*une émergence radicale ou à la production d'un pur nouveau. Elle n'est pas assimilable à la création d'un discours d'inspiration médicale sur la folie. Celui-ci lui préexiste, et de fort loin*». [10]

Cette discipline médicale résulte des différents courants de pensées attirés à la folie et ses causes ainsi qu'à la manière de la soigner; qui ont considérablement fait évoluer sa place et sa pratique au sein de notre société actuelle. [8][9]

Notons la reconsidération du statut des «*aliénés*» au siècle de Pinel et d'Esquirol: les aliénés sont avant tout des êtres humains qu'il faut alors traiter comme tels en oeuvrant pour l'instauration de lieux et des méthodes de prise en charge plus adéquats. Le statut du «*fou*» a progressivement évolué et s'est affirmé comme celui de «*malade*», individualisant alors la pratique de la psychiatrie comme spécialité médicale répondant à la prise en charge des maladies mentales. [8][11]

La psychiatrie est pourtant menacée depuis longtemps par les courants antipsychiatriques qui évoluent avec elle.

Les pouvoirs de l'aliéniste sont souvent remis en cause avec pour cible la loi de 1838 qui conféra le droit aux médecins d'interner les aliénés en outrepassant l'autorité du juge. Les limites de ce pouvoir sont contestées, on dénonce allègrement les abus d'internement et la privation de liberté individuelle. [8][9]

Outre le statut du médecin, ce sont les lieux où ont transité les aliénés au cours de l'histoire qui sont dénoncés où vont bon train les caricatures, les articles et les reportages notamment au cours du 20ème siècle. [8]

De nos jours, les psychiatres sont présents pour conseiller les familles et les guider dans la prise en charge optimale de leurs proches.

La psychiatrie travaille aussi en parallèle avec la psychanalyse et toutes les thérapies comportementales qui visent à apporter une prise en charge globale aux patients. [9]

1-2- De la folie à l'invention du concept de schizophrénie

La classification des maladies mentales est un des aspects clés de la psychiatrie et de la psychopharmacologie, comme le précise le psychiatre Jean Garrabé. Elle reflète un des niveaux de complexité de cette médecine spécialisée.

Différents systèmes de classifications se sont succédés, pour ne laisser actuellement que deux principaux systèmes de classification : le DSM-V rédigé par l'Association Américaine de Psychiatrie et le chapitre 5 de la Classification Internationale des Maladies ou CIM-10 rédigé par l'Organisation Mondiale de la Santé.

a- Des premières classifications nosographiques aux prémices de la schizophrénie

La nosographie consiste en l'identification des signes cliniques et en leur regroupement au sein d'une maladie définie. Cette tâche ne fut pas aisée notamment par l'existence d'un biais d'interprétation des troubles mentaux au sein de la société et la non unanimité de considérer la folie comme une entité pathologique. [12][13]

Depuis toujours, on tente de soigner les fous et on s'interroge sur le caractère pathognomonique de la folie. Des descriptions des maladies de l'âme existaient déjà depuis longtemps, où on reconnaissait pour certains fous la capacité à retrouver des intervalles libres de tout symptômes, ou pour d'autres, le fait d'être habité par des images au sens d'hallucinations. [8]

Il faut cependant attendre la découverte de l'inconscient et la mise en place des premiers traitements psychiques pour que les névroses et les psychoses représentent les deux grandes divisions de la psychiatrie. [9]

On doit le terme de «*psychose*» (du Grec «*psyche*» signifiant «*l'âme*» et «*osis*» signifiant «*l'anomalie*») au philosophe et psychiatre autrichien Ernst von Feuchtersleben (1806-1849) qui, en 1845, était employé au sens très global de «*maladie de l'esprit*». [14]

L'Allemand Emil Kraepelin (1856-1926) fut longtemps considéré comme le père de la psychiatrie moderne. Il divisa la psychose en deux catégories distinctes que sont la «*psychose maniaco-dépressive*» en lien avec les troubles affectifs (manie, dépression) et la «*démence précoce*» caractérisée par une détérioration cognitive et essentiellement retrouvée chez le sujet jeune. [8]

Kraepelin distinguait dans la démence précoce l'hébétéphrénie, la catatonie et la démence paranoïde. Il différenciait déjà la nature des délires selon leur degré de structuration en opposant ceux qui s'organisaient en une véritable histoire cohérente, de ceux qui, comme chez les patients souffrant de démence précoce, finissaient par évoluer vers un véritable affaiblissement intellectuel. [8][9]

Cette «*dichotomie Kraepelinienne*» sera amenée à perdurer et bien que le terme de «*démence précoce*» était déjà remis en question par sa discordance au sens où ce processus n'amène pas systématiquement à la démence tout comme il n'est pas forcément précoce; [8] il faut attendre l'intervention du psychiatre suisse Eugen Bleuler pour qu'il fasse place à celui de «*schizophrénie*».

b- La schizophrénie de Bleuler à nos jours



Le vendredi 24 avril 1908, Eugen Bleuler saisit l'opportunité de présenter sa propre version de la démence précoce lors de la réunion annuelle de l'association allemande de psychiatrie en employant pour la première fois le terme de «*schizophrénie*». [8][15]

Du grec «*schizein*» signifiant «*fendre, séparer*» et «*phrênos*» renvoyant à «*l'âme, l'esprit*», ce terme médical met en avant le caractère dissociatif de la psychose chronique comme une maladie où s'opère un processus de dislocation mentale. [15]

Image 1 : Portrait d'Eugen Bleuler [16]

Il s'agit en réalité d'une dissociation entre l'esprit et le réel bien que le terme médical fasse encore l'objet d'interprétations erronées au sein de nos sociétés où le schizophrène est perçu comme un être humain aux multiples personnalités. [15]

La démence précoce décrite par Kraepelin, quant à elle, renvoyait au syndrome déficitaire de dissociation. [8][15]

L'apport de Bleuler reste encore majeur aujourd'hui dans l'histoire de la psychiatrie car il introduisit, dans l'approche psychopathologique des psychoses, le principe de dissociation de la conscience. Bien que respectant le travail d'observation clinique de Kraepelin, il réinterpréta les symptômes qu'il avait décrit dans l'optique d'un «*affaiblissement associatif pathologique*». [15]

Ainsi, la démence précoce, considérée comme une maladie avec une destruction irréversible de l'esprit devenait la schizophrénie, une maladie où prédominait la scission du patient. [15]

Pour les patients, une véritable vie psychique schizophrénique allait être définie, dénuée d'affects et de possibilités d'empathie envers autrui. [15]

Henri Ey disait : «*le processus de dissociation détruit progressivement le système de réalité, les relations de la personne et de son monde, pour l'ensevelir dans un monde autistique refermé sur lui-même*». [17]

De façon involontaire, Bleuler, qui voulait modifier le sort de ces patients, allait les plonger, selon Alain Bottéro, dans une sorte «*d'étrange impénétrable*». [15]

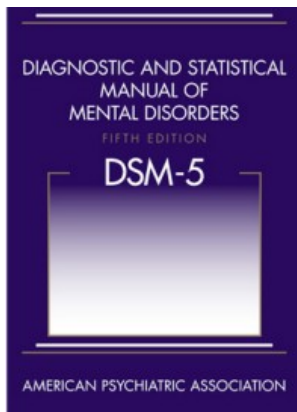
L'approche dissociative bleulérienne allait devenir déterminante, notamment en France et aux États-Unis, si bien que le nombre de cas de schizophrénies allait augmenter de façon très contrastée par rapport à d'autres pays qui privilégiaient d'autres approches diagnostiques. Déjà, il fallait se poser la question des limites sémiologiques de la maladie. [15]

Aujourd'hui, on retrouve des définitions de la schizophrénie dans divers systèmes diagnostics tels que les critères de l'OMS, les critères de Feighner et ceux du DSM qui mettent en relief que la maladie n'est plus uniquement conçue comme une «*dissociation mentale généralisée*».

Néanmoins, ces définitions actuelles de la maladie sont évocatrices de la recherche d'un compromis entre les différents héritages historiques de la clinique de la schizophrénie: l'approche déficitaire de Kraepelin, les symptômes de premier rang de Schneider (mettant en relief les idées délirantes) et le relâchement des associations de Bleuler. [5]

À l'heure actuelle, la schizophrénie est définie de façon consensuelle comme une psychose chronique qui s'organise autour de trois catégories de symptômes: les symptômes positifs ou productifs, les symptômes négatifs ou déficitaires et la désorganisation. [2]

c- Le DSM-V : nécessité d'adoption d'un langage médical commun



Le DSM, abréviation de l'anglais *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, est un outil diagnostique précieux et consensuel pour les médecins psychiatres qui leur permet d'éviter toute interprétation subjective des signes cliniques et de posséder une base de langage commun entre les cliniciens et chercheurs de différents pays. [2]

Sa prééminence est due à la promotion que l'Association Américaine de Psychiatrie a faite de lui, mais avant tout; à l'incroyable rigueur avec laquelle il a été élaboré et revisité au travers de ses différentes versions. [2][17]

Image 2 : DSM-V [20]

À l'heure actuelle, les deux outils diagnostiques les plus récents et les plus utilisés que sont le DSM-V et la CIM-10 ont simplement modifié quelques items par rapport à leurs prédécesseurs : ils ont tenté de rééquilibrer les signes négatifs par rapport aux signes positifs et d'introduire de nouveau les symptômes de désorganisation de la schizophrénie. [2][17]

Les troubles du spectre de la schizophrénie, selon le DSM-V, répondent aux critères répertoriés dans le tableau suivant [19]:

<p>Critère A: Symptômes caractéristiques</p>	<p>Deux (ou plus) des symptômes suivants sont présents, pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins si traités avec succès). Au moins l'un des symptômes doit être (1), (2) ou (3):</p> <p>(1): Idees délirantes (2): Hallucinations (3): Discours désorganisé (4) Comportement excessivement désorganisé ou catatonique (5): Symptômes négatifs</p>
<p>Critère B</p>	<p>Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).</p>

Critère C	Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois . Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c'est-à-dire, symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (par exemple, croyances bizarres, perceptions inhabituelles).
Critère D	Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit: 1) Parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit; 2) Parce-que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.
Critère E	La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale.
Critère F	En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance , le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

Tableau 1 : Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-V

Pour résumer, le diagnostic est basé sur un ensemble de signes jugés caractéristiques (critère A) qui doivent avoir été présents pendant au moins 1 mois (mais moins que cela si le patient a reçu un traitement), certains signes devant persister au moins 6 mois (critère C). Il est à noter que ces signes doivent être associés à des perturbations fonctionnelles sociales ou occupationnelles marquées (critère B). Le médecin psychiatre doit également s'assurer que les perturbations observées ne sont pas liées à un état dépressif concomitant ni à un traitement médicamenteux voire à des problèmes intercurrents (critères D et E). Enfin, pour les sujets qui relevaient auparavant d'un diagnostic de trouble autistique ou d'un trouble envahissant du développement, le diagnostic de schizophrénie ne pourra être porté qu'en présence d'un délire ou d'hallucinations manifestes qui doivent être présents pendant plus d'un mois (critère F).

2- Approches cliniques de la schizophrénie: une maladie aux dimensions multiples

L'approche critériologique définit les critères diagnostiques de la maladie en essayant d'homogénéiser du mieux possible l'approche diagnostique entre les différents pays.

Des travaux de recherche récents démontrent qu'un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée sont associés à une meilleure réponse au traitement, ainsi qu'à des taux accrus de rémissions et de réinsertion sociale à long terme : 15 à 20% des schizophrénies débutantes évoluent favorablement lorsqu'elles sont prises en charge rapidement [2][3]. Il devient donc indispensable de pouvoir porter ce diagnostic de schizophrénie en tenant compte des données actuelles.

L'approche dimensionnelle permet, quant à elle, de définir les sous-types cliniques de la maladie mais aussi l'ensemble de ses dimensions pour mettre en évidence son hétérogénéité clinique.

2-1- Clinique critériologique : élaboration des critères diagnostiques de la schizophrénie

Dans les années 60, la clinique critériologique se met en place par la volonté et la nécessité de parler un langage médical commun tant le diagnostic de schizophrénie et d'autres maladies mentales est établi de manière différente d'un pays à l'autre selon le seul regard du clinicien, à l'origine de dérives évidentes. [18]

Elle exclut l'intuition du clinicien qui est source d'erreurs en mettant en avant les signes les plus précis et les plus objectivables. [18]

Les symptômes les plus fréquents seront privilégiés et définis avec rigueur afin d'établir le diagnostic. [18]

a- Symptômes positifs ou productifs

Les symptômes productifs regroupent les idées délirantes et les hallucinations.

On les appelle ainsi car il s'agit de manifestations symptomatologiques très parlantes et facilement repérables par le clinicien. Le terme «*positif*» renvoie à une catégorie de symptômes qui viennent «*s'ajouter*» aux perceptions ordinaires. [2]

- Les idées délirantes

Les idées délirantes correspondent à des altérations du contenu de la pensée entraînant une altération du contact avec la réalité. Elles font l'objet d'une conviction inébranlable, inaccessible au raisonnement ou à la constatation par les faits comme le décrivait déjà Karl Jaspers au 20ème siècle. [21]

Dans la schizophrénie, la prévalence des idées délirantes est estimée à plus de 90%. [21]

En psychiatrie, les idées délirantes sont décrites par rapport à leur thème, leur mécanisme, leur degré de systématisation et d'adhésion et leur retentissement émotionnel et comportemental. [2][21]

***Thèmes** [21]

Le thème de l'idée délirante correspond au sujet principal sur lequel elle porte. Les thématiques peuvent être uniques ou multiples et s'associer entre elles de façon plus ou moins logique (cf. Annexe 1: «*Thèmes délirants les plus fréquemment retrouvés dans la schizophrénie*», page 137).

***Mécanismes** [21]

Le mécanisme de l'idée délirante est le processus par lequel elle s'établit et se construit. C'est le mode d'élaboration et d'organisation de l'idée délirante (cf. Annexe 2: «*Principaux mécanismes délirants retrouvés dans la schizophrénie*», page 138).

***Systematisation** [21]

La systématisation évalue l'organisation et la cohérence des idées délirantes. Dans la schizophrénie, les idées délirantes sont dans la majorité des cas non systématisées, floues, sans logique et incohérentes.

***Adhésion** [21]

L'adhésion aux idées délirantes correspond au degré de conviction qui leur est attaché. L'adhésion est totale si la conviction est inaccessible au raisonnement et aux critiques. Elle n'est que partielle quand le patient est capable de critiquer ses propres idées délirantes.

***Retentissement émotionnel et comportemental** [21]

Il concerne le niveau d'anxiété, le risque suicidaire et le risque de passage à l'acte hétéroagressif. La dangerosité pour le patient lui-même ou autrui peut être la conséquence directe des idées délirantes (échapper au complot, se venger d'un persécuteur...).

- **Les hallucinations**

L'hallucination est définie par Henri Ey comme «*la perception sans objet à percevoir*». Dans la schizophrénie, 75% des patients présentent des hallucinations notamment en phase aiguë. [21]

***Hallucinations psychosensorielles** [2][21]

Les hallucinations psychosensorielles relèvent de manifestations sensorielles: dans la schizophrénie, tous les sens peuvent être touchés (vue, odorat, goût, toucher, ouïe) (cf. Annexe 3: «*Hallucinations psychosensorielles retrouvées dans la schizophrénie*», page 139).

***Hallucinations intrapsychiques**

Les hallucinations intrapsychiques correspondent à un phénomène psychique vécu par la propre pensée du patient sans manifestation sensorielle. Contrairement aux précédentes, elles ne présentent pas de caractère de spacialité ou de sensorialité. [21]

Le patient peut souffrir de «*perte de l'intimité psychique*»: il peut entendre ses pensées comme si elles venaient d'autrui et a l'impression de vol, de divulgation, de devinement, de transmission de la pensée voire de pensées imposées. Parfois, il entend ses propres pensées répétées à voix haute (écho de la pensée). [21]

Les expériences psychotiques sont également bien présentes dans la population générale. En 2000, une étude sur un échantillon de 7076 hommes et femmes âgés de 18 à 64 ans issus de la population générale avait révélé que «4,2% de ces personnes avaient des symptômes hallucinatoires ou délirants authentifiés par un psychiatre».

La prévalence vie entière des hallucinations sans substratum organique évident atteindrait «10% chez les hommes et 15% chez les femmes». [22]

En France, Verdoux et al. ont mené une étude sur des patients consultant leur médecin généraliste via un autoquestionnaire laissé dans la salle d'attente. Seulement «1,2% d'entre eux relevaient d'un diagnostic caractérisé de psychose».

Pour les autres, qui étaient considérés comme non psychotiques, «25% se déclaraient persécutés, 21% se sentaient particulièrement proches de Dieu, 18% se sentaient bizarrement regardés par les gens et 5% avaient entendu des voix hallucinatoires converser entre elles». [23]

b- Symptômes négatifs ou déficitaires [21]

Ces symptômes consistent en un affaiblissement des capacités psychologiques normalement présentes chez chaque individu.

Niveau atteint	Répercussions	Traductions cliniques
Affectif	Émoussement des affects	Pas de réaction aux événements extérieurs: absence d'émotions dans l'expression du visage et dans l'intonation de la voix
		Regard fixe, sourire rare
		Anhédonie (perte de capacité à éprouver du plaisir)
Cognitif	Pauvreté du discours (=alogie)	Difficultés à converser: réponses brèves, évasives, parfois interrompues
Comportemental	Apragmatisme	Incapacité à entreprendre et planifier des actions → clinophilie (rester assis ou au lit), incurie (négligence de l'hygiène)
	Aboulie	Incapacité à mettre en œuvre et maintenir une action → diminution marquée de la motivation
	Retrait social	Vie relationnelle appauvrie, sans recherche de contact Perte de l'intérêt social

Tableau 2 : Symptômes déficitaires de la schizophrénie

c- Désorganisation [21]

La désorganisation dont peuvent faire preuve les patients schizophrènes se traduit à la fois au niveau du discours et du comportement. Elle correspond à la perte de l'unité psychique entre idées, affectivité et attitude et se caractérise par des manifestations qui affectent à la fois les cognitions, les émotions et les comportements.

Niveau atteint	Répercussions	Traductions cliniques
Cognitif	Altérations du cours de la pensée	Discours diffluent (sans idée directrice), propos décousus, parfois incompréhensibles
		Barrages (brusque interruption du discours en pleine phrase suivie d'un silence plus ou moins long)
		Fading (ralentissement du discours et réduction du volume sonore)
	Altérations du système logique (=illogisme)	Ambivalence (tendance à éprouver ou manifester 2 sentiments opposés simultanément à l'égard d'un même objet)
		Rationalisme morbide (logique incompréhensible, raisonnement à partir d'arguments ne reposant sur aucun élément de réalité)
		Raisonnement paralogique (qui s'appuie sur des intuitions, des mélanges d'idées, des analogies).
		Incapacités d'abstraction (interprétations des propos au 1er degré)
	Altérations du langage	Débit verbal variable: de très lent à très rapide, parfois avec un bégaiement intermittent
		Forme du langage modifiée: néologismes (nouveaux mots), paralogismes (nouveau sens donné à des mots connus)
Dans les cas les plus extrêmes → jargonophasie ou schizophasie totalement incompréhensible («salades de mots»)		
Affectif	Ambivalence affective (= discordance idéo-affective)	<p>Co-existence de sentiments et d'émotions contradictoires</p> <p>Expression d'affects inadaptés aux situations (sourires discordants, rires immotivés = incohérence entre le discours et les émotions exprimées)</p>
Comportemental	Absence de relation entre les différentes parties du corps, les pensées et le comportement	<p>Maniérisme gestuel: mauvaise coordination des mouvements</p> <p>Parakinésies: décharges motrices imprévisibles, paramimies (mimiques qui déforment l'expression du visage)</p> <p>Syndrome catatonique: syndrome psychomoteur associant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - catalepsie: flexibilité cireuse des membres avec maintien des attitudes imposées

		<p>- négativisme: attitudes de résistance voire d'opposition active (refus de s'alimenter dans les cas extrêmes)</p> <p>- stéréotypies, impulsions, écholalies (répétition non volontaire de la fin des phrases, mots ou sons de l'interlocuteur), échopraxie (imitation non volontaire en miroir des gestes de l'interlocuteur)</p>
--	--	--

Tableau 3 : Syndrome de désorganisation schizophrénique

d- Altérations des fonctions cognitives

À partir du 19ème siècle, on décrivait déjà les troubles cognitifs présents dans la schizophrénie. Kraepelin associait au concept de «*démence précoce*» un «*désordre cognitif primaire et une évolution vers un déclin fonctionnel et intellectuel d'évolution quasiment inéluctable*». [2][8]

Les altérations cognitives sont fréquentes (environ 70% des patients) et souvent sévères dans la schizophrénie. [21]

Parmi les fonctions les plus perturbées on peut citer l'attention et la vitesse de traitement de l'information, la mémoire épisodique verbale et les fonctions exécutives. [2][21]

Les altérations cognitives précèdent souvent le début de la maladie. Se majorant au moment de l'émergence des troubles psychotiques, elles restent relativement stables au cours de l'évolution de la maladie. [21]

Leur retentissement fonctionnel est important sur la vie socio-professionnelle, à l'origine d'un handicap important. [2][21]

e- Les symptômes thymiques

Les symptômes thymiques sont fréquents dans la schizophrénie: 80% des patients présentent ces symptômes lors d'un premier épisode psychotique. [21]

Ils correspondent à des symptômes maniaques (excitation psychomotrice, tachypsychie, impulsivité) souvent observés pendant les épisodes aigus de la maladie. Au décours de l'épisode aigu, la complication la plus fréquente est un épisode dépressif «*post-psychotique*». [2][21]

La classification des troubles mentaux selon l'approche critériologique connaît ses limites: elle privilégie la fréquence plutôt que la spécificité. [2][18]

Outre les perfectionnements qui peuvent être apportés ou de nouvelles subdivisions de catégories qui peuvent être réalisées en fonction des découvertes scientifiques, témoignant de nombreuses révisions des systèmes diagnostics, il devient indispensable d'explorer d'autres méthodes en lien avec la compréhension de l'étiologie de la schizophrénie qui se fera dans les années à venir. [18]

2-2- Clinique dimensionnelle: les sous-types cliniques de la schizophrénie

Selon l'approche dimensionnelle, les symptômes peuvent être regroupés en plusieurs dimensions cliniques indépendantes les unes des autres et coexistant à des degrés divers d'un malade à l'autre. [2]

Au début des années 1980, les échelles d'Andreasen décrivaient trois dimensions cliniques de la schizophrénie: dimension positive, dimension négative et la désorganisation. Puis, en 1989, la PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*) proposa une approche plus complète de la maladie en incluant la dimension «dépression» ou «anxiété/dépression» et la dimension «excitation» ou «impulsivité».

Enfin, en 2004, la structure clinique de la schizophrénie en 5 dimensions (manie, positive, désorganisation, dépressive et négative) fut confirmée par une analyse factorielle de Serretti et Olgiati portant sur un grand échantillon de patients schizophrènes. [2]

L'hétérogénéité clinique de la schizophrénie a souvent été structurée par les sous-types de la maladie : définis par la symptomatologie prédominante rencontrée chez le patient au cours de l'évolution de son trouble, ils ne sont pas valables pour la vie entière et les symptômes prédominants peuvent évoluer au cours du temps. Ils ont, de plus, disparu du DSM-V: seule la catatonie y est retrouvée. [21]

a- Sous-types paranoïde, catatonique et désorganisé [21][24][25]

Sous-types	Clinique	Âge de début	Pronostic/Évolution et Impact social
Paranoïde (Forme la plus fréquente)	Distorsions de la réalité ++: - Idées délirantes de tout types (référence, persécution, jalousie...); - Hallucinations acoustico-verbales ou auditives simples; - Hallucinations autres (olfactives, gustatives, visuelles, cénesthésiques...).	Début plus tard dans la vie que les autres sous-types (généralement au début de la vie adulte).	Pronostic plus favorable que celui des autres sous-types, notamment sur le fonctionnement professionnel et la capacité à vivre de façon indépendante. Peu ou pas de perturbation de l'affect, du langage et de la volonté. Possible reprise d'une vie personnelle et professionnelle satisfaisante.
Catatonique (La catatonie n'est pas un syndrome rare mais les patients schizophrènes représentent une minorité)	Troubles de la psychomotricité++: - Stupeur ou mutisme; - Excitation; - Posture catatonique; - Négativisme; - Flexibilité cirreuse; - Suggestibilité, persévération des mots ou des phrases - Écholalie, échopraxie.	Chez les jeunes patients, le plus souvent lors des premiers épisodes de la maladie.	Risque de danger vital à court terme (survenue possible de périodes d'immobilité et de mutisme total). Chez les adolescents: syndrome psychiatrique le plus grave (risque 60 fois plus élevé de décès prématuré, y compris de suicide par rapport à la population générale de même âge et de même sexe). Forme de schizophrénie rare dans nos pays industrialisés. Troubles de la psychomotricité très handicapants dans la vie quotidienne.

<p>Désorganisé (sous-type hétérophrénique, représente 20% des schizophrénies)</p>	<p>Discours désorganisé; Comportement désorganisé; Affects inappropriés; Appauvrissement des symptômes positifs de la schizophrénie (idées délirantes, hallucinations).</p>	<p>Chez l'adolescent/l'adulte jeune avec une personnalité prémorbide à type de timidité et de tendance à la solitude (signes de difficultés précoces)</p>	<p>Assez défavorable, avec présence continue des symptômes sans possibilité de diminution.</p> <p>Sévères perturbations des aptitudes à réaliser les activités de la vie quotidienne (prendre une douche, se faire un repas...): relativement handicapant</p> <p>Mise à l'écart par l'entourage (en raison des discordances idéo-affectives, de l'incompréhension du discours).</p>
--	--	---	---

Tableau 4 : Caractéristiques des principaux sous-types cliniques de la schizophrénie

b- Sous-type indifférencié [2][21]

On parle de schizophrénie indifférenciée si elle ne répond à aucune des autres formes de schizophrénie (selon la CIM-10) ou qu'elle répond simultanément à deux sous-types parmi les sous-types paranoïdes, hétérophréniques et/ou catatoniques.

c- Sous-type résiduel [2][21]

Il s'agit d'un diagnostic sur la durée que l'on retient devant la présence de symptômes schizophréniques durables si des critères de schizophrénie sont toujours présents mais sous une forme atténuée.

La présence d'un symptôme «*néгатif*» au premier plan pendant au moins 1 an est requise. Durant cette même année, il est attendu que l'intensité et la fréquence des symptômes «*positifs*» (idées délirantes, hallucinations) aient été négligeables ou nettement atténués.

d- Apparté sur la schizophrénie dysthymique ou trouble «schizo-affectif»

Les symptômes thymiques sont présents et constituent un épisode thymique (dépressif ou maniaque) pendant une partie conséquente de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie. [2][21]

Le trouble schizo-affectif n'est pas un sous-type de schizophrénie mais bien un état pathologique différencié (cf. Annexe 4: «*Critères diagnostiques du trouble schizo-affectif*», page 140).

Le pronostic de cette affection est relativement favorable dans la mesure où elle est sensible aux thérapeutiques préventives (thymorégulateurs) des accès maniaques ou dépressifs. D'autre part, l'adaptation socio-familiale est souvent conservée et le pronostic à long terme moins défavorable que celui de la schizophrénie. [21]

II- Épidémiologie et facteurs de risques de la schizophrénie

L'ensemble des données épidémiologiques collectées sur la schizophrénie permettent de relater son histoire naturelle mais aussi de rendre compte de son impact sociodémographique et économique par le biais des études de prévalence et d'incidence.

La recherche tente de mieux comprendre l'influence des facteurs génétiques et environnementaux dans le déclenchement et l'évolution de la maladie: une meilleure compréhension des facteurs de risques permettrait de mettre en place des mesures préventives. [2][3]

Le modèle «*vulnérabilité-stress*» intègre l'ensemble des connaissances actuelles sur la schizophrénie: l'association entre une vulnérabilité génétique et des stressseurs de l'environnement serait responsable de la décompensation d'un état «*latent*» de la maladie. [2][3]

1- Épidémiologie de la schizophrénie: considérations générales

1-1- Histoire naturelle de la maladie schizophrénique (cf. Annexe 5, page 141)

a- Adaptation prémorbide et phase prodromique

La schizophrénie n'apparaît pas brutalement chez les jeunes adultes mais viendrait plutôt se positionner comme l'aboutissement d'une série de troubles psychologiques déjà révélés lors de la petite enfance. [25]

L'adaptation prémorbide concerne essentiellement l'enfance et l'adolescence. Dans cette période, on observe déjà souvent une symptomatologie psychiatrique «*frustrée*»: difficultés psychologiques avant l'âge de 5 ans (troubles du sommeil, difficultés alimentaires, énurésie et troubles du comportement) et une tendance à l'isolement, de la timidité et de l'anxiété entre 6 et 12 ans. [3]

Des recherches basées sur une méthodologie «*prospective/rétrospective*» utilisant les données recueillies pendant l'enfance suggéraient qu'avant l'âge de 5 ans, des difficultés étaient présentes chez 1/3 des enfants souffrant de schizophrénie à l'âge adulte comme des accidents périnataux, des retards à la marche, des difficultés du langage ou encore des troubles du comportement.

Chez 2/3 des enfants atteints de schizophrénie à l'âge adulte, de 6 ans à la puberté, ont été retrouvés des troubles du langage, des troubles psychomoteurs, un retard du développement affectif et des idées bizarres. [26]

La phase prodromique est définie par la CIM-10 comme «*la période durant laquelle s'installe une détérioration nette du fonctionnement par rapport au niveau de fonctionnement antérieur*». [27]

Cette période peut s'étendre de 1 à 5 ans pendant laquelle une importance détresse psychosociale est retrouvée: le psychiatre Frédéric Sorbara précise qu'«*elle débute avant les premières modifications dans le comportement perçues dans l'entourage ou par le patient et se termine lors de l'émergence du trouble psychotique constitué*». [3]

Souvent, les proches ont la sensation qu'un changement s'opère dans la façon d'être de la personne donnant la sensation de ne plus la reconnaître. [3]

Diverses perturbations psychiques peuvent être retrouvées: laisser-aller général, tendance à l'isolement, comportement inhabituel auxquelles peuvent se surajouter des difficultés à se concentrer sur une tâche ou un travail précis, une plus grande nervosité face à une situation imprévue voire un sentiment d'angoisse ou de crainte injustifiée. [3]

Peu spécifiques, ces signes seront souvent considérés à tort par la famille comme une banale crise d'adolescence et l'apparition d'un détachement du sujet vis-à-vis de ses centres d'intérêts posera des problèmes de diagnostic différentiel avec une symptomatologie dépressive. [3]

b- Modes de début

- Début aigu [21]

La schizophrénie commence dans environ 1 cas sur 2 par un épisode psychotique aigu. Des événements stressants peuvent précéder l'épisode (rupture sentimentale, examen, problème de santé, consommation de cannabis...) et des signes peu spécifiques avant-coureurs de la maladie sont retrouvés (angoisses, sentiment de dépersonnalisation, idées suicidaires...).

Au niveau clinique, le syndrome positif et la désorganisation sont, en général, très marqués. Le syndrome négatif deviendra, quant à lui, plus apparent au décours de l'épisode.

Parfois, certaines formes de schizophrénie à début aigu prennent la forme de troubles de l'humeur (épisode dépressif caractérisé ou accès maniaque) associés à des bizarreries, des préoccupations à thème sexuel ou hypocondriaque, des hallucinations et des stéréotypies.

Les formes aiguës de début de la maladie peuvent se manifester également par des troubles du comportement : gestes auto ou hétéro agressifs impulsifs ou bizarres, sans explications, des fugues...

- Début insidieux

Dans la moitié des cas, le début de la maladie a été précédé de manifestations parfois très discrètes ayant pu évoluer sur plusieurs mois voire plusieurs années. [21]

Le diagnostic est dans ce cas souvent porté tardivement retardant considérablement l'accès aux soins : «*une rémission plus lente et moins complète du premier épisode psychotique et un taux de rechutes beaucoup plus important*» seraient alors observés; d'après Jean Daléry. [3]

Un retrait social progressif est au premier plan: désintérêt et désinvestissement des activités habituelles (sports, loisirs, cercle d'amis), fléchissement de l'activité scolaire ou professionnelle. [21]

Des modifications des traits de personnalité peuvent aussi être retrouvées: agressivité, hostilité envers les proches ou au contraire une indifférence et un isolement. [21]

- Syndrome de début [28][29]

Des auteurs ont observé que dans «*environ 70% des cas, la schizophrénie débute par des symptômes négatifs, dans 20% des cas par des symptômes positifs et négatifs qui apparaissent à peu près en même temps et dans seulement 10% des cas, par des symptômes positifs qui précèdent les symptômes négatifs*». (Häfner et al., 1992)

La schizophrénie débute essentiellement par un syndrome de type déficitaire et les manifestations productives seraient secondaires.

c- Âge de début [21]

La schizophrénie débute classiquement chez l'adulte jeune entre 18 et 25 ans.

Il existe cependant des schizophrénies à début précoce se développant avant l'âge de 18 ans voire avant celui de 13 ans: elles sont rares, touchant 1 enfant sur 40 000 et concernent 1/5 des schizophrénies.

À l'inverse, il existe des schizophrénies à début tardif se manifestant après l'âge de 35 ans. Cette forme est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes avec un sex-ratio de 7/1 et est marquée par une symptomatologie hallucinatoire riche touchant toutes les modalités sensorielles ainsi qu'une absence (ou peu) de désorganisation.

d- Modes évolutifs et pronostics

Il était majoritairement admis qu'une évolution péjorative et déficitaire du tableau clinique constituait un des éléments essentiels permettant de poser le diagnostic de schizophrénie. En réalité, ces idées se sont ancrées par l'observation sélective qui était portée sur les patients les plus gravement atteints, qui, à l'époque étaient les seuls à rencontrer les psychiatres du fait de leur internement, comme le précise Thierry d'Amato. [3]

Aujourd'hui, on sait que la schizophrénie s'exprime de différentes façons et que son évolution varie selon les individus.

Trois études de grande envergure ont été menées au 20ème siècle permettant de cerner l'évolution de la schizophrénie à très long terme.

Les informations qu'elles apportent sont précieuses : après la catamnèse (mise en place du traitement médicamenteux), «environ 20 à 25% des patients sont "guéris" et on peut considérer que 50% d'entre eux le sont si on inclut dans ces "guérisons" un état résiduel compatible avec une existence autonome (logement personnel et travail rémunéré)». «Dans 1/4 des cas, l'évolution aboutit à des formes chroniques et gravement invalidantes de la maladie». [30][31][32]

L'évolution de la maladie semble être en lien avec le mode de début de cette dernière: les schizophrénies à début aigu et à évolution oscillatoire évoluent préférentiellement vers une guérison ou un état terminal léger alors qu'au contraire, les schizophrénies à début chronique et d'évolution continue convergent plutôt vers un état terminal moyen ou grave. «Chacun de ces deux types évolutifs représente environ 25% des cas». [30][31][32]

La figure 1 ci-dessous reprend les données globales des modes évolutifs de la schizophrénie:

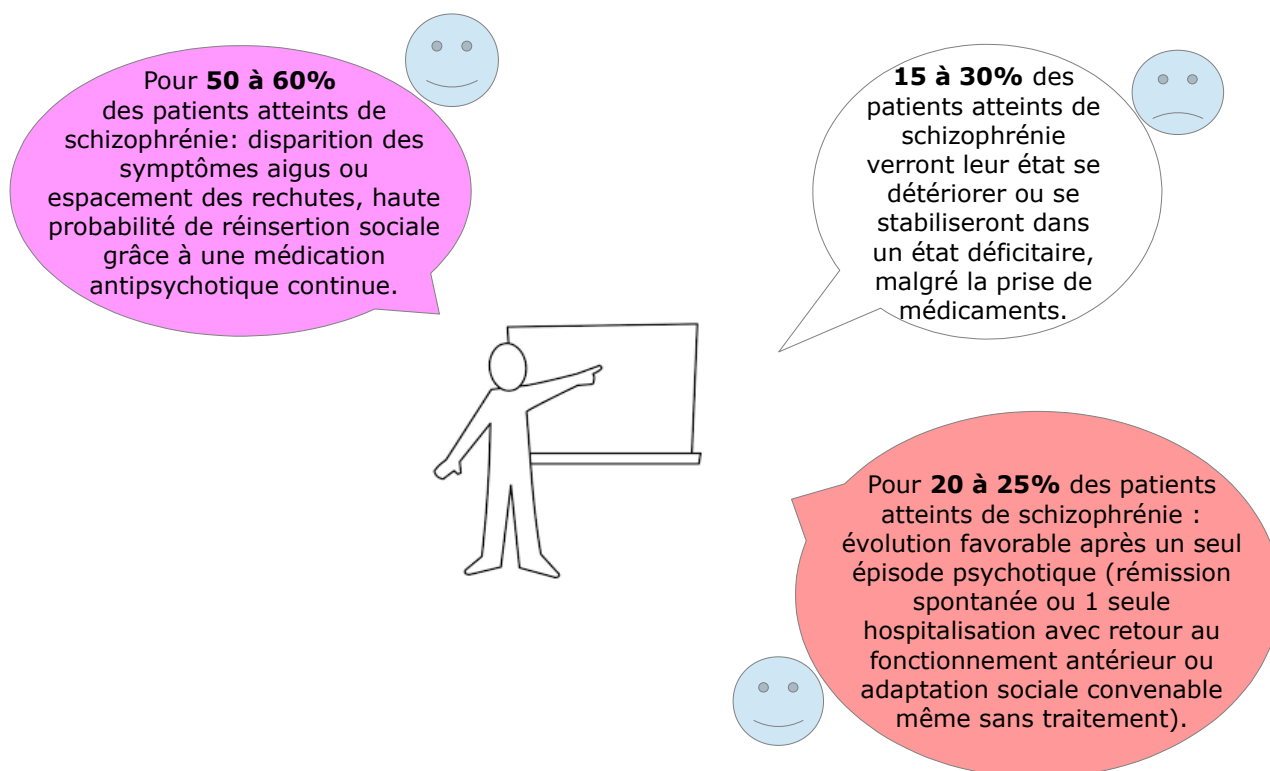


Figure 1 : Modes évolutifs de la schizophrénie [30][31][32]

e- Comorbidités [21]

- Comorbidités psychiatriques

Les symptômes thymiques (éléments dépressifs ou maniaques) sont fréquemment associés à la schizophrénie en phase aiguë. Dans 20 à 75% des cas, des troubles de l'humeur peuvent être présents au décours ou à distance d'un épisode psychotique: on parle «*d'épisode dépressif post-psychotique*» dont l'impact sur l'évolution de la maladie semble important en termes de rechutes et de mauvaise observance.

- Comorbidités addictologiques

La schizophrénie est fréquemment associée à un trouble lié à l'usage de tabac, de cannabis ou d'alcool:

- 70% des patients fument du tabac;
- 50% consomment du cannabis;
- 10 à 50% présentent un usage à risque voire une dépendance à l'alcool.

- Comorbidités non-psychiatriques

La moitié des patients atteints de schizophrénie souffrent d'une affection non-psychiatrique.

Les anomalies cardiométaboliques à l'origine du diabète, de l'obésité, de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies sont des problèmes de santé majeurs chez les patients atteints de schizophrénie; notamment le syndrome métabolique avec le développement de maladies cardiovasculaires. On estime la prévalence de ce syndrome dans la schizophrénie entre 30 et 60% des cas et l'obésité (définie par un Indice de Masse Corporelle supérieur à 30) toucherait environ 50% des sujets.

À ces anomalies, peuvent être ajoutées une grande fréquence de facteurs de risque évitables comme le tabagisme, la consommation d'alcool et le manque d'exercice physique.

Ainsi, plusieurs pathologies sont sur-représentées dans cette population d'individus: le diabète acquis et l'obésité en raison d'une mauvaise hygiène alimentaire et des effets indésirables des antipsychotiques (cf. Deuxième partie), les maladies respiratoires en lien avec la consommation de tabac, les maladies sexuellement transmissibles comme le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) en raison de rapports sexuels non protégés.

f- Morbi-mortalité [3][21]

La schizophrénie est associée à une diminution de l'espérance de vie: la mortalité des patients schizophrènes est, tous âges, sexes et causes confondues, 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale en raison principalement des comorbidités en tête desquelles on retrouve les maladies cardiovasculaires.

Le risque de suicide est un facteur expliquant la mortalité plus importante dans cette population, notamment en début de maladie, «*10 à 15% des patients atteints de schizophrénie se suicident*» et «*20 à 50% des patients schizophrènes font un passage à l'acte suicidaire au cours de leur vie*», comme le rappelle Jean Daléry.

En raison du risque important de suicide et des autres pathologies possibles comme les maladies cardio-vasculaires, on admet que l'espérance de vie des patients atteints de schizophrénie est de 10 ans inférieure à celle de la population générale.

g- Quelques caractéristiques liées au sexe [3]

Les garçons présentent une tendance aux conduites antisociales et un comportement d'hyperréactivité plus marqué que les filles. En revanche, ces dernières conservent pendant longtemps une meilleure adaptation prémorbide apparente autant dans l'enfance que l'adolescence malgré davantage de timidité et de retrait social.

Les jeunes femmes préschizophrènes sont mieux adaptées que les hommes avant la décompensation clinique de la maladie: on le voit notamment concernant le mariage («40% des femmes sont mariées lors de la première admission, contre 30% des hommes») et le développement psychosexuel («seulement 16% des femmes n'ont jamais eu de relation sexuelle avec un individu de sexe opposé avant le début de la maladie contre 40% des hommes»). Cela est aussi vrai pour les relations sociales, l'éducation, le travail... (Childer et Harding, 1991)

La schizophrénie survient environ «trois à cinq ans plus tôt chez l'homme que chez la femme». Le sex-ratio de l'incidence de la maladie varie aussi en fonction de l'âge: «2 hommes pour 1 femme entre 15 et 25 ans pour devenir approximativement égal entre 25 et 35 ans et s'inverser plus tardivement, entre 35 et 45 ans avec 1 homme pour 2 femmes». (Loranger, 1984)

Les symptômes positifs et thymiques sont plus fréquents chez la femme tandis que les symptômes négatifs sont plus fréquents chez l'homme. Concernant l'évolution au long cours, il semblerait qu'elle soit moins sévère chez les femmes avec moins de rechutes, moins d'hospitalisations, des séjours de plus courte durée et une meilleure adaptation sociale. Mais ce constat est repérable essentiellement dans la forme paranoïde de la maladie comme le souligne Thierry d'Amato.

Enfin, les femmes apparaissent plus sensibles aux antipsychotiques: plus jeunes, elles nécessiteraient des doses de neuroleptiques moins fortes que les hommes alors que passée la quarantaine, elles auraient besoin de doses plus élevées (meilleure observance des prescriptions, meilleure relation thérapeutique, différence de répartition des masses graisseuses...).

La figure 2 ci-après reprend les données globales de quelques caractéristiques retrouvées chez les patients atteints de schizophrénie en fonction de leur sexe:

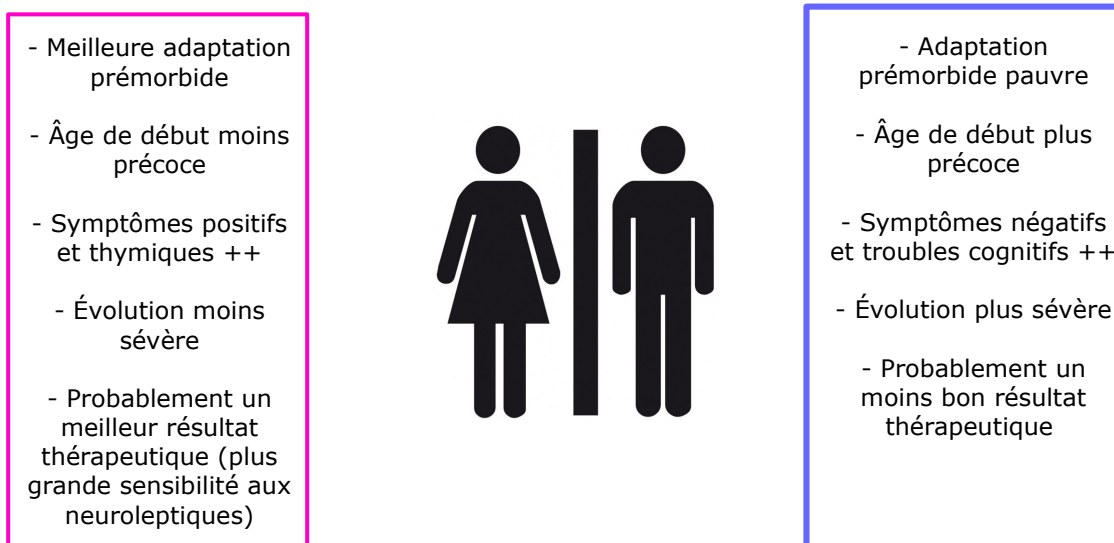


Figure 2 : Différences sexuelles dans la schizophrénie

1-2- Prévalence et incidence de la schizophrénie : impact sociodémographique et économique d'une maladie psychiatrique

a- Prévalence et incidence de la schizophrénie

D'après les données statistiques de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) datant de 2014, la schizophrénie concerne environ 0,7% de la population mondiale dont 600 000 personnes en France. [7]

L'incidence est calculée à partir des admissions hospitalières mais cela a pour conséquence de ne pas prendre en compte les formes insidieuses de la maladie et les patients qui sont pris en charge en ambulatoire. [3]

Près de 900 études ont été réalisées entre 1965 et 2001 sur 33 pays permettant d'estimer l'incidence à 15 nouveaux cas pour 100 000 personnes et par an. [3][21]

La fréquence de la schizophrénie était longtemps considérée comme invariable selon les lieux et les populations mais elle dépend, en réalité, de l'exposition à des facteurs environnementaux comme la consommation de cannabis, la migration ou l'urbanisation. [3]

Les taux d'incidence varient entre les sexes mais bien que la schizophrénie soit d'apparition plus tardive et de gravité moindre chez la femme, ils semblent lorsqu'on les cumule, identiques sur la vie entière. [3]

Le sex-ratio est assez équilibré même s'il existe une légère prédominance chez les hommes (x1,4). [3][21]

b- La schizophrénie dans le monde

La schizophrénie est une maladie relativement ubiquitaire que l'on retrouve dans le monde entier, sous toutes les latitudes et dans toutes les cultures. [33]

L'OMS estime qu'à travers le monde, «1 personne sur 100 est atteinte de schizophrénie» et que («la prévalence est habituellement estimée entre 0,2% et 1% des individus issus de la population générale partout dans le monde», mais ces chiffres peuvent varier selon les critères diagnostiques utilisés et les populations étudiées. À l'échelle mondiale, «21 millions de personnes souffrent de schizophrénie». [6]

Des études de prévalence ont été réalisées dans le monde depuis les années 1948 faisant ressortir, d'après Jean Daléry, que «les chiffres de prévalence les plus bas ont été retrouvés aux États-Unis, au sein de la secte amish avec seulement 4 sujets schizophrènes sur 12 500 personnes étudiées (0,3 pour 1000), au Ghana (0,6 pour 1000), et chez les indigènes de Taïwan (0,9 pour 1000)». [3]

Au contraire, «les prévalences les plus élevées ont été observées dans un isolat géographique de Suède septentrionale (17 pour 1000), en Finlande (15 pour 1000) et en Norvège septentrionale (6 pour 1000)», comme le souligne Thierry d'Amato. [3]

Des différences de prévalence géographiques existent notamment en Scandinavie où elle est «deux fois plus élevée en Suède septentrionale qu'en Suède méridionale» ou en Croatie avec une «prévalence deux fois plus élevée chez les croates de la péninsule d'Istrie que dans le reste du pays». [3]

Des disparités socioculturelles existent aussi au sein d'un même pays. La prévalence de la schizophrénie est environ «25 fois plus basse chez les américains de la secte amish que celle qu'il existe chez les américains vivant dans des régions rurales ou urbaines comparables». [3] De même, «la prévalence est environ trois fois supérieure chez certaines castes supérieures indiennes du Bengale occidental que celle observée dans les "basses" castes de la même région». [3]

Des aspects ethniques entrent aussi en ligne de compte: à Taïwan, «*la prévalence est deux fois plus basse chez les indigènes que chez les chinois vivant sur l'île*» et chez les Afro-caribéens qui sont nés aux Antilles mais vivant en Grande-Bretagne, «*la prévalence de schizophrénie est trois fois supérieure à celle des britanniques*». [3]

Malgré certains biais méthodologiques (variabilité des définitions cliniques de la schizophrénie, espérances de vie différentes, différences dans la distribution des âges...) il est hautement probable que ces chiffres recueillis soient le reflet d'authentiques variations de prévalence, comme le fait remarquer Jean Daléry. [3]

c- L'importance de l'éthnopsychiatrie [34]

L'éthnopsychiatrie est définie par le dictionnaire Larousse comme «*l'étude des désordres psychiques en fonction des normes du groupe culturel auquel appartient le sujet*».

La schizophrénie était qualifiée par Georges Devereux, savant et père fondateur de l'éthnopsychiatrie, comme la «*psychose ethnique occidentale*», profondément liée à la culture. La schizophrénie était pour lui une maladie mentale caractéristique des groupes sociaux et culturels de l'Occident.

Il s'intéressait à la manière dont les individus constituent des groupes participant à la construction de la société. Ce lien social semble influencer grandement la notion que l'on a et qui est faite de la schizophrénie : si on changeait la structure de prise en charge de ses patients, autrement dit notre psychiatrie de secteur, de même que les pratiques thérapeutiques; la définition du trouble changerait aussi!

Cette approche soulève des questions fondamentales: la culture produit-elle des désordres mentaux ? Quelle place lui donner si on la considérait comme une entité dont la psychiatrie doit tenir compte ?

L'éthnopsychiatrie s'intéresse à des questions épidémiologiques importantes: les différences de prévalence de la schizophrénie en fonction de l'appartenance sociale (prévalence de 2,5% dans les couches les plus défavorisées et de 0,5% dans les couches de la population les plus privilégiées), la surestimation du diagnostic de schizophrénie dans les groupes ethniques minoritaires (remarque dans le DSM-IV) ou encore du meilleur pronostic de la maladie dans les pays défavorisés mis en évidence par plusieurs études menées par l'OMS.

d- Coût pour la société

- Coût médico-économique

La schizophrénie représente, selon l'OMS, «*la huitième cause de handicap chez les 15 à 44 ans*» et la maladie mentale «*la plus fréquente après la dépression*». De toutes les maladies mentales, elle est de loin la plus coûteuse. [6]

Son coût pour le système sanitaire représenterait «*1,1 % de la dépense nationale de santé, 12 pour 1000 du produit intérieur brut*». Il faut tenir compte des soins hospitaliers qui représentent la majorité des coûts engagés par le système sanitaire même s'ils sont variables d'un pays à l'autre. Il faut notamment y inclure le coût des établissements sociaux et médicosociaux équivalent à «*2,9 pour 1000 du produit intérieur brut*». [35]

Le coût associé à la perte de productivité n'est pas négligeable puisqu'il représente le principal poste de coût de la maladie avec «*une médiane à 23,5 pour 1000 du produit intérieur brut*». [35]

Des études tentent d'évaluer l'impact médico-économique de la schizophrénie: par exemple, une étude rétrospective de type «*coût de la maladie*» a été menée sur une cohorte de 79 patients issus d'un milieu psychiatrique public semi-rural. [36]

Les patients inclus étaient des hommes âgés de 40 ans en moyenne et atteints de schizophrénie paranoïde. Ont été pris en compte les coûts médicaux directs et les coûts de transports ainsi que l'évaluation des consommations des ressources.

«Le coût médian de prise en charge annuelle d'un patient schizophrène a alors été évalué à 10 065 euros et la plus grande part des dépenses était liée à la prise en charge hospitalière (84%)». [36]

En France, il est à noter que «la schizophrénie représente 20% des hospitalisations à temps complet et 1% des dépenses de santé»! [35]

- **Coût «humain»** [37]

Les membres de la famille sont souvent les premiers concernés et se placent comme de véritables soignants des personnes atteintes de maladies mentales.

Ils peuvent être rejetés par leurs amis, leurs proches, leurs voisinage et la communauté locale renforçant alors leur sentiment d'isolement et d'exclusion et limitant de fait leurs activités sociales, comme le rappelle justement l'OMS.

Le coût pour les familles est visible aussi au travers des dépenses de santé pour certains frais de traitements non pris en charge par leurs assurances mais aussi au temps requis pour s'occuper du malade qui engendre souvent des journées d'absence au travail directement répercutées sur leur salaire.

Les patients souffrant de schizophrénie eux-mêmes, au même titre que ceux vivant avec une maladie mentale, se retrouvent souvent victimes de violation des droits humains et de stigmatisation sociale. Les effets en sont très néfastes puisqu'ils réduisent les possibilités pour le malade d'avoir recours à des soins appropriés et ses chances de s'intégrer à la société.

La schizophrénie se heurte en particulier à de nombreux préjugés engendrant peur, rejet, colère, gêne voire la fuite dans leur entourage socio-professionnel, comme le précise le psychiatre François Caroli.

2- Facteurs de risque et schizophrénie: corrélations entre génétique et environnement

Il est reconnu aujourd'hui que la schizophrénie ne peut pas s'expliquer par une cause simple et unique mais qu'il existe plusieurs facteurs d'importance variable, qui, en interagissant les uns avec les autres, provoquent l'apparition et les éventuelles rechutes de la maladie. [3]

La recherche tente de mieux comprendre l'influence des facteurs génétiques et environnementaux dans le déclenchement et l'évolution de la maladie. Une meilleure compréhension des facteurs de risques de la schizophrénie permettrait de mettre en place des mesures de prévention mais aussi de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques par le biais desquelles il serait possible de traiter directement les causes de la maladie. [2][3]

Le modèle «vulnérabilité-stress» est celui qui permet d'intégrer le mieux possible l'ensemble des connaissances actuelles sur la schizophrénie: l'association entre une vulnérabilité génétique et des stressseurs de l'environnement serait responsable de la décompensation d'un état «latent» de la maladie. [2][3]

2-1- Facteurs génétiques de la schizophrénie

La part de l'hérédité dans la schizophrénie est importante c'est pourquoi la recherche s'est longtemps investie à trouver l'origine génétique de la maladie. Cependant, à l'heure actuelle, aucun gène n'a été identifié, spécifiquement et indubitablement, comme étant responsable de la maladie [2][3].

Les études familiales et portant sur l'ensemble du génome ont révélé, d'après le professeur Odile Krebs, que *«la schizophrénie résulterait d'une combinaison de variations génétiques fréquentes dans la population, chacune ayant un effet mineur, interagissant entre elles et avec des facteurs de l'environnement»*. [3]

a- Quelques études épidémiologiques

Les études d'agrégation familiales mettent en évidence l'existence d'une prédisposition génétique à la schizophrénie ou *«vulnérabilité génétique»* [38]: le risque de développer la maladie est plus grand si d'autres membres de la famille en sont atteints.

Cela se lit au travers des taux de récurrence de la maladie au sein d'une même famille [38]:

- nombre de sujets atteints dans la famille: *«17% de récurrence si un frère et un parent sont l'un et l'autre atteint»*;
- apparemment avec le sujet schizophrène: *«46% chez les enfants de deux parents schizophrènes, 4% chez les demi-germains et 3% chez les apparentés de deuxième degré»*;
- sévérité du tableau clinique: *«21% de récurrence chez les enfants d'un hébétéphrène contre 10% chez les enfants d'un paranoïde»*.

Néanmoins, Thierry d'Amato précise que l'hérédité n'est pas un facteur unique et déterminant de la schizophrénie dans la mesure où la maladie peut survenir même lorsqu'il n'existe aucun autre cas connu dans la famille. De même, le fait d'avoir un lien de parenté avec une personne souffrant de schizophrénie ne signifie pas pour autant que l'individu en question développera la maladie. [3]

Les études des jumeaux permettent de s'affranchir de l'influence d'autres facteurs de risques comme les facteurs culturels et environnementaux. Leur principe repose sur la comparaison des taux de concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes et chez les jumeaux dizygotes. [3]

Ces études rapportent des résultats intermédiaires où le taux de concordance est systématiquement supérieur dans les paires de jumeaux monozygotes: la part de la génétique est incontestable mais l'émergence de la schizophrénie résulte aussi d'une part indéniable de l'environnement. [3]

Des études concernant les enfants nés de jumeaux monozygotes et dizygotes dont l'un au moins souffre de schizophrénie ont révélé que *«le fait d'être élevé par un parent schizophrène n'augmente pas le risque de développer la maladie qui serait davantage dépendant de la prédisposition biologique»*. (Gottesman et Bertelsen, 1989)

Ce qui est interpellant d'autre part demeure dans le fait qu'un sujet porteur d'un génotype à risque et qui transmet la schizophrénie à sa descendance, peut, lui-même, ne pas développer la maladie: ici, est mise en évidence l'importance des facteurs environnementaux. [39]

Les études d'adoption permettent de départager les influences héréditaires et biologiques périnatales des influences du milieu psychosocial et éducatif: le neuroscientifique Seymour Kety conclut que *«le risque de schizophrénie est multiplié par dix chez les sujets biologiquement apparentés au premier degré à un patient schizophrène adopté dans l'enfance»* [40] mettant en évidence l'importance du déterminisme génétique dans la survenue de la schizophrénie.

Une étude danoise, quant à elle, a montré que «*les apparentés biologiques non schizophrènes des adoptés schizophrènes expriment davantage d'affections du spectre de la schizophrénie et des traits psychologiques latents*». [41] En conclusion, l'adoption ne modifie pas le risque de développer la maladie chez les enfants appartenant à une famille biologique à risque. (Kety et al., 1998)

b- Processus génétiques impliqués dans la schizophrénie [2]

La schizophrénie ne résulte pas de l'altération d'un seul gène mais l'hypothèse d'une hétérogénéité génétique où la maladie se transmettrait par l'intermédiaire de gènes uniques différents d'une famille à l'autre n'est pas validée non plus, comme le soulignent Jean Daléry et Thierry d'Amato.

Il semblerait que la maladie soit sous la dépendance de plusieurs gènes ayant chacun un poids mineur une fois pris individuellement, mais qui combinent leurs effets pour générer le phénotype qui ne deviendra cliniquement détectable que lorsque la somme totale des risques dépasse un seuil situé le long d'un continuum: on parle d'hérédité multigénique à effet de seuil.

Les progrès techniques et les connaissances génétiques ont permis d'identifier les régions chromosomiques contenant les gènes impliqués dans la survenue de la schizophrénie. La région 22q11 serait incriminée en raison de la fréquence élevée de psychoses chez les sujets délétés pour ce fragment du chromosome 22.

Cette région contient notamment des gènes comme celui de la catéchol-ortho-méthyl-transférase, enzyme qui métabolise la dopamine au niveau cortical ou encore celui de la proline déshydrogénase, enzyme qui intervient dans la synthèse du glutamate et du GABA. (Karayiorgou et Gogos, 2004)

Les mutations *de novo* dans les cellules germinales semblent être une hypothèse de choix dans l'explication de ces cas sporadiques, selon Thierry d'Amato.

L'âge du père au moment de la conception semble être incriminé: «*au-delà de 50 ans, le risque d'avoir un enfant souffrant de schizophrénie est multiplié par trois*». L'hypothèse de mutation *de novo* germinale est ici confortée par le fait que l'âge moyen du père au moment de la conception d'un futur enfant souffrant de schizophrénie est plus élevé en cas de schizophrénie sporadique qu'en cas de forme familiale. (Malaspina et al., 2001)

Ainsi, «*un taux significatif de mutations spontanées pourrait contribuer à maintenir une prévalence élevée de la maladie dans la population générale*» bien qu'on sache que les patients souffrant de schizophrénie ont un handicap procréationnel certain.

Les mécanismes évoqués sont les anomalies de réplication, des répétitions de trinuécléotides ou encore des phénomènes d'empreinte génomique. (Malaspina, 2001)

L'environnement jouerait un rôle certain dans l'étiologie de la schizophrénie: plus que les gènes eux-mêmes, c'est leur expression en ARN puis en protéines qui serait perturbée dans la maladie, en réponse à des fluctuations de l'environnement.

Les études épidémiologiques stipulent que le second trimestre de développement anténatal serait une période critique pour la survenue ultérieure de la maladie, présupposant que «*l'essentiel des interactions entre le génome et l'environnement responsables du phénotype de schizophrénie se produirait à cette période de la vie*», comme le confirme Thierry d'Amato. Les facteurs environnementaux impliqués sont aussi mieux en mieux précisés et il semblerait qu'ils soient essentiellement de nature biologique : infectieux, nutritionnels et obstétricaux.

c- Approche endophénotypique [2][42]

La complexité génétique de la schizophrénie amène les chercheurs à vouloir mettre en évidence des caractéristiques neurophysiologiques et neuropsychologiques transmissibles: les endophénotypes.

Ils peuvent être définis, selon Marie-Odile Krebs, comme «des phénotypes intermédiaires étant l'expression de variants génétiques simples idéalement liés au polymorphisme d'un seul gène». [42]

Les endophénotypes permettent d'augmenter les chances de trouver une association entre des gènes et une expression phénotypique car ils limitent la définition du phénotype à des caractéristiques plus élémentaires. Pris isolément, «le niveau de fonctionnement prémorbide, l'âge de début de la maladie, les modalités évolutives et le degré de handicap au cours de l'évolution présentent des caractéristiques familiales sous-tendues par des facteurs génétiques qui pourraient être moins complexes que ceux qui déterminent le phénotype de "schizophrénie" dans son ensemble». (Weinberger et al., 2001)

Par exemple, «la relation entre une forme allélique du gène de la Cathécol-O-méthyl-transférase (COMT) et des perturbations cognitives préfrontales plus sévères chez les homozygotes a pu être identifiée» par Weinberger et al. en 2001.

2-2- Facteurs environnementaux de la schizophrénie

a- Facteurs psychosociaux

Les études épidémiologiques ne parviennent pas à démontrer le rôle étiologique des facteurs psychosociaux dans la schizophrénie mais il est admis que ces derniers sont à même d'affecter le déroulement de la maladie, son intensité et inévitablement la qualité de vie des patients. [2]

Les variables évoquées ci-après peuvent être la conséquence de variables biologiques sous-jacentes (infectieuses, alimentaires, toxiques) ou être en lien avec le stress.

Nature des facteurs psychosociaux	Liens avec la schizophrénie
Niveau socio-économique [43]	La schizophrénie est associée à un bas niveau socio-économique → l'incidence de la maladie augmente parallèlement aux difficultés sociales dans les zones les plus défavorisées
Statut familial [44]	Le célibat et l'absence d'occupation augmentent le risque ultérieur de schizophrénie
Degré d'urbanisation [45]	Le risque d'avoir été hospitalisé pour schizophrénie est 4 fois plus élevé pour les sujets nés à Copenhague que pour ceux nés dans des régions rurales (études réalisées au Danemark et en Suède confirmant ce lien indépendamment des autres facteurs de risques)
«Communication» (perturbations des interactions sociales)	Vivre au sein d'une famille qui exprime intensément ses émotions accroît le risque de schizophrénie une fois la période infantile précoce passée [46] Un degré d'exigences sociales trop élevé pourrait précipiter ou aggraver la maladie mais une faible stimulation sociale et une surmédication accroîtrait les conséquences de la maladie et assombrirait son pronostic [47]

Tableau 5 : Facteurs de risque psychosociaux de la schizophrénie

b- Facteurs biologiques

Nature des facteurs biologiques	Liens avec la schizophrénie
<p align="center">Infections virales</p>	<p>- <i>Influenza virus</i>: l'exposition au virus grippal pendant la 1ère moitié de la gestation augmente de 7 fois le risque de schizophrénie à l'âge adulte [48]</p> <p>- <i>Borna virus</i>: anticorps anti-<i>Borna virus</i> fréquemment retrouvés dans le sérum des patients atteints de schizophrénie (schizophrènes déficitaires ++) [49]</p> <p>- <u>Autres virus pré-nataux</u>: agent de la rubéole (survenue d'états psychotiques chez certains sujets exposés pendant la période prénatale), virus de l'herpès (anticorps anti-<i>Herpes virus</i> de type 2 retrouvés dans les sérums maternel; associés au risque ultérieur de psychose) [50]</p>
<p align="center">Infections parasitaires</p>	<p>- <i>Toxoplasma gondii</i>: la toxoplasmose est presque 3 fois plus fréquente chez les personnes atteintes de schizophrénie et 13 à 30% des cas de schizophrénie seraient imputables à cette maladie</p> <p>Le parasite entrainerait une inflammation chronique chez les sujets génétiquement prédisposés possédant un système immunitaire moins efficace → l'état inflammatoire induit favoriserait la survenue de schizophrénie [51]</p>
<p align="center">Facteurs nutritionnels</p>	<p>- <u>Carences alimentaires en cours de gestation</u>:</p> <p>→ Risque environ 2 fois supérieur de développer une schizophrénie (études menées sur des enfants de femmes soumises à la famine de l'hiver 1944 dans une partie des Pays-Bas en cours de grossesse) [52]</p> <p>→ Diminution du volume intracrânien et anomalies de la matière blanche cérébrale (études menées chez ces mêmes enfants) [53]</p> <p>- <u>Indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30</u>:</p> <p>→ Augmenterait avant la grossesse de près de 3 fois le risque ultérieur de schizophrénie chez l'enfant [54]</p>
<p align="center">Incompatibilités rhésus (mère rhésus négatif attend un enfant rhésus positif)</p>	<p>Accroîtrait de près de 3 fois le risque de schizophrénie chez les individus victimes de cette incompatibilité [55]</p>
<p align="center">Facteurs obstétricaux (menace d'accouchement prématuré, hypoxie foetale, prématurité, hypertension gravidique...)</p>	<p>Les antécédents de complications obstétricales sont 2 fois plus fréquents chez les schizophrènes comparés à des sujets contrôles [56]</p> <p>Différences de conséquences psychopathologiques selon la nature des complications obstétricales [57]: la prématurité est associée à un retrait social prémorbide et un début précoce de la maladie alors que la mauvaise croissance foetale est associée à un bas niveau éducationnel à l'âge adulte</p>

<p>Agents chimiques et physiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Plomb</u>: les individus présentant des taux prénataux élevés d'acide delta-aminolevulinique, marqueur d'exposition au plomb, ont un risque 2 fois plus grand de devenir schizophrènes à l'âge adulte [58] - <u>Mercur</u>e: l'exposition prénatale au mercure altèrent les fonctions cérébrales et favorise la survenue ultérieure de schizophrénie [2] - <u>Radiations ionisantes</u>: les enfants irradiés <i>in utero</i> lors de la catastrophe de Tchernobyl présentent davantage de retards mentaux, moins de QI élevés et des perturbations cognitives et émotionnelles [59] - <u>Antécédents de traumatismes crâniens infantiles avant l'âge de 10 ans</u>: risque ultérieur de développer une schizophrénie doublé et âge de début de la maladie avancé de plusieurs années (familles avec une forte prédisposition génétique + +) [60]
---	---

Tableau 6 : Facteurs de risque biologiques de la schizophrénie

c- Rôle du stress comme facteur déclenchant du premier épisode [2]

On sait que le stress est un facteur accroissant le risque psychopathologique de la schizophrénie, que cela soit le stress maternel ou celui éprouvé par les individus eux-mêmes notamment durant l'enfance; comme le rappelle Jean Daléry.

Si le stress est susceptible d'intervenir en amont, lors de la période anténatale et infantile, il peut aussi jouer un rôle délétère en aval.

Dans les hypothèses concernant la physiopathologie de la schizophrénie, le modèle «vulnérabilité-stress» (cf. Partie III, sous-partie 2: «Modèles de vulnérabilité à la schizophrénie») a l'avantage de prendre en compte une interaction entre un état de vulnérabilité neurobiologique prémorbide et des facteurs environnementaux concourants à la survenue d'un stress.

Les facteurs prédisposants à la schizophrénie sont ceux abordés juste avant (génétique et environnement) mais il existe des facteurs précipitants (psychologiques et sociologiques) sans lesquels le phénotype resterait silencieux.

La décompensation de l'individu dans son premier épisode schizophrénique serait la résultante de cette interaction entre des facteurs prédisposants et précipitants.

La figure 3 ci-dessous reprend les données globales du modèle «vulnérabilité-stress»:

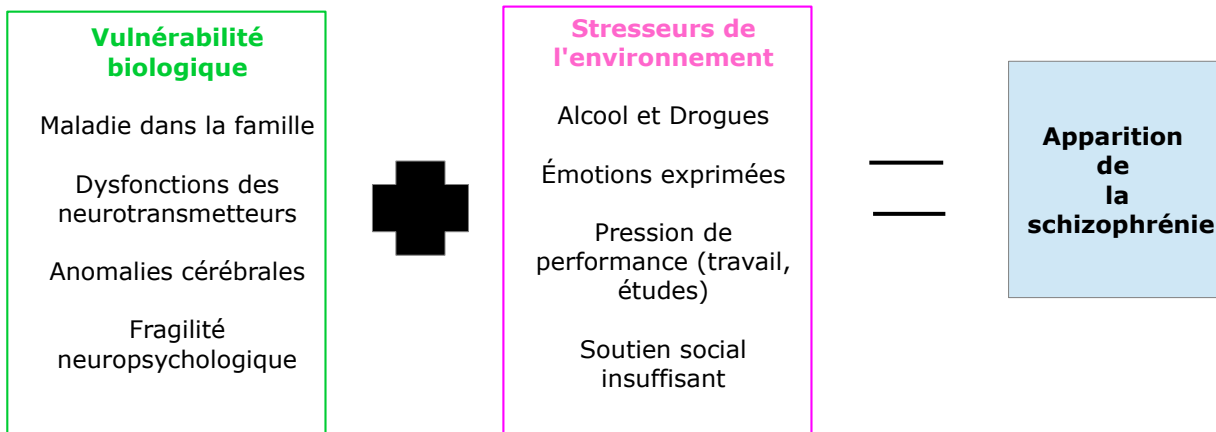


Figure 3 : Modèle «vulnérabilité-stress»

d- Consommation de toxiques

- Cannabis

Le cannabis (*Cannabis sativa*) ou «chanvre indien» est une plante psychotrope utilisée comme drogue sous différentes formes. Sa principale molécule active est le delta 9 tétrahydrocannabinol (delta 9-THC), responsable des effets de la drogue sur le système nerveux. Selon les produits consommés, sa concentration est susceptible de varier. [61]

En France, «l'expérimentation du cannabis est précoce et se fait en moyenne vers 15 ans». Il s'agit du produit illicite le plus précocement expérimenté et facile à obtenir selon l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé: «à 16 ans, 4 adolescents sur 10 considèrent pouvoir facilement se le procurer car on leur a offert, qu'ils l'ont acheté ou même cultivé en plein air ou dans leur appartement». [61]

Le lien entre le cannabis et la schizophrénie n'est pas nouveau. La consommation de cette drogue «augmente le risque de survenue de la schizophrénie dans les années suivantes», comme le souligne l'addictologue Olivier Phan. Cependant, tous les fumeurs de cannabis ne deviennent pas schizophrènes ce qui suppose l'existence de facteurs favorisants: antécédents familiaux de psychose, importance de la consommation, exposition au cours de l'adolescence. [62]

Plus récemment, les chercheurs se sont intéressés aux facteurs génétiques et notamment au gène codant pour le récepteur cérébral aux cannabinoïdes (CNR1) sur lequel agit le delta 9-THC en analysant les variations dans la séquence du gène et les effets ressentis par les jeunes lors de la consommation. Finalement, l'analyse génétique a révélé, d'après Marie-Odile Krebs, que «l'haplotype AAA du gène, présent chez environ 30% des sujets, semble moins souvent associé aux effets psychotiques que les autres haplotypes». Il existe donc des facteurs génétiques indépendamment des habitudes de consommation. [63]

Le cannabis est également très consommé par les personnes atteintes de schizophrénie: le psychiatre Céline Bréant souligne que «son utilisation diminue l'efficacité des traitements et a un impact négatif sur l'évolution de la maladie en aggravant les symptômes négatifs et en augmentant le nombre de rechutes». Certains patients schizophrènes pensent que la consommation de cannabis peut calmer certains symptômes de leur maladie comme l'anxiété et l'inhibition. En réalité, cette impression est transitoire et la consommation aggrave le pronostic de la maladie. [64]

- L'alcool

La consommation excessive d'alcool, souvent utilisée pour lutter contre les conséquences de la maladie, entraîne une aggravation des symptômes.

Son usage est responsable d'une altération de l'état de santé et favorise les troubles du comportement. De même, il peut augmenter les effets indésirables des psychotropes (dépresseur du système nerveux central avec potentialisation de la sédation notamment). [21][64]

- Le tabac

Les personnes qui vivent avec une schizophrénie sont souvent consommateurs de tabac. Des études épidémiologiques ont démontré que 80 à 90% des patients atteints de schizophrénie sont fumeurs, ce qui est trois fois plus que dans la population générale [2][65].

Le tabac améliore les symptômes négatifs et certaines fonctions cognitives chez les patients souffrant de schizophrénie et paraît, de fait, constituer une tentative d'auto-médication. [2][64]

III- Mécanismes physiopathologiques sous-jacents de la schizophrénie

L'étiologie du trouble schizophrénique est complexe et a fait l'objet de nombreuses hypothèses qui se sont succédées au cours des siècles pour finalement aboutir à une approche neurodéveloppementale désormais qualifiée d'avérée selon Jean Daléry. [2][3]

Grâce au développement des techniques d'imagerie cérébrale, on sait aujourd'hui qu'il existe des anomalies cérébrales organiques et fonctionnelles en lien avec la schizophrénie.

Les anomalies des neurotransmissions ont également un rôle évident dans la neuropathologie de la schizophrénie et intéressent particulièrement les pharmacologues dans l'identification de nouvelles cibles potentielles des médicaments d'avenir de la schizophrénie. [2][3]

Tous les niveaux sont concernés dans l'élaboration de l'hypothèse étiologique de la schizophrénie bien qu'on ne sache pas encore avec précision quelles relations ils entretiennent: génétique, environnemental, structural et neurochimique. On parle d'étiopathogénie intégrative de la schizophrénie. [2][3]

1- Anomalies structurales et neurochimiques de la schizophrénie

1-1- Anomalies structurales de la schizophrénie : apports de l'imagerie cérébrale des psychoses schizophréniques

Les progrès réalisés dans les techniques d'imagerie ont permis d'accéder à l'anatomie cérébrale de manière non invasive et de fournir de nouvelles modalités d'exploration de troubles mentaux non liés à des lésions anatomiques manifestes. [2]

L'imagerie cérébrale dans les troubles schizophréniques est utilisée depuis une vingtaine d'années dans un but de recherche ou d'élimination d'un diagnostic différentiel avec les techniques d'imagerie de la structure cérébrale comme la tomodensitométrie (scanner) ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) qui permettent de diagnostiquer des pathologies organiques cérébrales révélées par des syndromes psychotiques. De nouvelles techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle permettent depuis seulement quelques années de rechercher la manière dont la schizophrénie s'incarne dans des modifications du fonctionnement cérébral: tomographie à positons (TEP), tomoscintigraphie (SPECT), spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRMN) ou encore la magnétoencéphalographie (MEG). [2][3]

a- Anomalies neurologiques structurales macroscopiques [2]

Types d'anomalies macroscopiques	Liens avec la schizophrénie
Anomalies de volume des espaces liquidiens (réduction de volume de la matière cérébrale entourant les ventricules)	Non spécifiques de la schizophrénie Présentes dès le 1er épisode et stables dans le temps (Gur et al., 1998; James et al., 2002)
Anomalies de volume de la matière grise corticale	Volume global diminué de 2 à 3% en moyenne / sujets sains (Wright et al., 2000) Diminution présente dès les phases précoces de la maladie (Bagary et al., 2003)
Anomalies de la giration corticale (degré de pliure des circonvolutions du néocortex → trait ontogénique stable: toute anomalie est d'origine neurodéveloppementale)	Réduction bilatérale du plissement cortical chez les schizophrènes (sous-type désorganisé ++) (Sallet et al., 2003). <i>A contrario</i> , augmentation du pliage cortical au niveau frontal droit Chez les sujets à haut risque de schizophrénie, l'index de gyrification est augmenté au niveau du lobe préfrontal droit (Narr et al., 2004)
Anomalies de volume de la matière grise sous-corticale	Diminution du volume du thalamus (Konick et Friedman, 2001) Augmentation du volume des ganglions de la base ↔ Précocité et importance du traitement antipsychotique (volume non modifié avec les antipsychotiques atypiques) (Hulshoff, 2001)
Anomalies de volume de la matière blanche	Diminution globale du volume de la matière blanche, surtout au début de la maladie (très marqué dans la schizophrénie juvénile) (Kumra et al., 2004) Ratio matière grise/matière blanche n'évolue pas chez les patients schizophrènes → défaut de myélinisation (Bartzokis et al., 2003)

Tableau 7 : Anomalies neurologiques structurales macroscopiques

Des études basées sur la tomodensitométrie ont objectivé des élargissements ventriculaires chez certains schizophrènes souvent signalés dès le premier épisode psychotique et même avant. (Johnstone et al., 1996; Weinberger, 1988)

Bien que des épiphénomènes comme les facteurs d'hydratation et nutritionnels ne soient pas exclus chez certains patients, l'IRM permet de dégager des réductions du volume des régions temporales supérieures et des régions hippocampiques qui sont mises en lien avec les symptômes schizophréniques impliquant le langage comme les perceptions anormales. [3]

Dans les années 80, les chercheurs se sont intéressés à l'activité régionale cérébrale des psychoses schizophréniques. L'hypothèse d'une hypoactivité cérébrale frontale avait été émise en comparant le métabolisme cérébral régional du glucose entre des patients schizophrènes et des sujets témoins.

Les recherches engagées ont avancé l'hypothèse d'«une réduction globale du métabolisme, notamment frontal ainsi qu'une modification du métabolisme des cortex associatifs postérieurs». (Psychiatre J,-L. Martinot, 1999) [3]

b- Anomalies neurologiques structurales histologiques [2]

Les anomalies histologiques touchent le tissu de soutien glial et les neurones dont le nombre est réduit dans plusieurs régions cérébrales mais sont également retrouvées des anomalies de la cytoarchitecture, de l'organisation et de la communication synaptique.

Types d'anomalies histologiques	Liens avec la schizophrénie
Réduction du volume et du nombre des corps cellulaires neuronaux	Diminution observée dans le cortex et les noyaux gris centraux → mise en relation avec les troubles du langage révélés dans la schizophrénie (diminution des neurones au niveau du gyrus temporal supérieur) (<i>Shapleske et al., 1999</i>)
Anomalies de l'organisation cytoarchitecturale	<p>Désorganisation de l'orientation des neurones corticaux (cellules pyramidales de l'hippocampe++) (<i>Kovelman et Scheibel, 1984; Roberts, 1991</i>)</p> <p>Désorganisation dans les structures néocorticales = organisation laminaire du cortex affectée (<i>Benes et al., 1996</i>)</p> <p>Anomalies très précoces en relation avec une perturbation de la migration des neuroblastes corticaux (pendant le 2ème trimestre de la vie intra-utérine) (<i>Cannon et Mednick, 1991</i>)</p>
Anomalies dendritiques des neurones	<p>Densité des épines synaptiques diminuée au niveau de la 3ème couche des neurones pyramidaux du cortex préfrontal (<i>Glantz et Lewis, 2001</i>)</p> <p>Facteurs psychosociaux (isolement social) réduiraient la densité des épines dendritiques! (<i>Silva-Gomez et al., 2003</i>)</p>
<p>Anomalies du tissu de soutien glial: astrocytes, oligodendrocytes et la myéline</p> <p><i>Les astrocytes sont responsables de la guidance des neurones en migration. Ils contribuent également au fonctionnement énergétique neuronal</i></p> <p><i>Les oligodendrocytes ont des fonctions trophiques et assurent la myélinisation des fibres de matière blanche</i></p>	<p>Pas de prolifération des cellules gliales dans la schizophrénie (à la différence des maladies dégénératives) → l'absence de gliose est significative d'un processus pathologique ancien et non évolutif au moment du décès des patients (<i>Scheibel et Kovelman, 1981; Benes et al., 1986</i>)</p> <p>Diminution des astrocytes → perturbation de la migration des jeunes neurones, réduction du nombre et du volume de neurones, anomalies de la connectivité via des anomalies synaptiques, défauts d'activations de certaines régions cérébrales en imagerie fonctionnelle (<i>Niizato et al., 2001</i>)</p> <p>Diminution des oligodendrocytes → contribution à l'atrophie neuronale, mauvaise qualité de la myélinisation avec un retentissement sur la connectivité neuronale (<i>Uranova et al., 2004</i>)</p>

Tableau 8 : Anomalies neurologiques structurales histologiques

c- Anomalies moléculaires [2]

Types d'anomalies moléculaires	Liens avec la schizophrénie
Anomalies protéiques en lien avec le volume, le nombre, l'organisation et la connexion des neurones	
<p>Fibroblast growth factor (FGF) et epidermal growth factor (EGF)</p>	<p>Anomalies d'expression non spécifiques → Rôle possible dans la diminution du volume et du nombre de neurones (<i>Futamara et al., 2002; Hashimoto et al., 2003</i>)</p>
<p>Nerve growth factor (NGF)</p> <p><i>(Rôle dans le développement, la plasticité, la régénération et la survie au long cours des neurones dopaminergiques, cholinergiques et sérotoninergiques)</i></p>	<p>Taux plasmatiques abaissés</p> <p>Taux des patients chroniques plus élevés avec la prise d'antipsychotiques atypiques / patients «drogue-naïfs» (<i>Parikh et al., 2003</i>)</p> <p>La consommation de cannabis augmente les concentrations sériques chez les schizophrènes consommateurs / schizophrènes abstinentes (<i>Jockers-Scherubl et al., 2003</i>)</p>
<p>Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)</p> <p><i>(Rôle dans la prolifération, la différenciation, la plasticité, la connectivité et la survie des neurones dopaminergiques, cholinergiques et sérotoninergiques)</i></p>	<p>Intervient dans les anomalies d'expression du récepteur D3 (<i>Guillin et al., 2001</i>)</p> <p>Taux sériques bas même en dépit d'un traitement antipsychotique au long cours (<i>Pirildar et al., 2004</i>)</p> <p>Déficit de sa libération suspecté dans la schizophrénie (<i>Weickert et al., 2003</i>)</p>
<p>Reeline (RELN)</p> <p><i>(Protéine corticale qui intervient dans la mise en place de l'organisation laminaire du néocortex. Libérée par les interneurons GABAergiques → favorise le bourgeonnement des épines dendritiques)</i></p>	<p>Concentration réduite dans le tissu cérébral des schizophrènes (cortex préfrontal, cortex temporal, gyrus denté et l'hippocampe) mais les taux sanguins sont augmentés → dysfonctionnement des interneurons inhibiteurs GABAergiques (<i>Knable et al., 2004; Fatemi et al., 2001</i>)</p> <p><u>Hypothèse</u>: Anomalie du gène de la Reeline → perturbation de l'organisation des neurones corticaux → création d'une vulnérabilité génétique prédisposant à la psychose</p> <p>De même, les anomalies de ce gène seraient à l'origine des perturbations du remaniement synaptique ayant lieu à l'adolescence</p>
<p>Synaptosomal associated protein-25 kDa (SNAP-25)</p> <p><i>(Protéine nécessaire au bon fonctionnement synaptique, forme avec d'autres protéines le complexe SNARE)</i></p>	<p>Concentrations réduites dans le cortex préfrontal, entorhinal, l'hippocampe et le cervelet → anomalies synaptiques de la schizophrénie (<i>Young et al., 1998</i>)</p>
<p>Syntaxine et synaptobrevine</p> <p><i>(Protéines synaptiques constitutives du complexe SNARE)</i></p>	<p>Concentrations diminuées dans le cortex (<i>Wong et al., 2004</i>)</p> <p>Anomalies du gène à la syntaxine 1A mises en évidence chez les schizophrènes (<i>Wong et al., 2004</i>)</p>

<p>Complexe protéique SNARE <i>Essentiel à la transmission synaptique</i></p>	<p>Déséquilibre de l'association des 3 protéines constitutives du complexe (SNAP-25, syntaxine et synaptobrevine) (<i>Honer et al., 2002</i>)</p> <p>Une régulation dopaminergique assurerait le rôle du complexe dans la plasticité synaptique (<i>Fisher et Braun, 2000</i>)</p>
<p>Synapsine</p>	<p>Concentration diminuée dans l'hippocampe (<i>post-mortem</i>) → réduction de la connectivité des neurones hippocampiques (<i>Vawter et al., 2002</i>)</p>
<p>Synaptophysine <i>(Intervient dans la formation, la plasticité et le fonctionnement synaptique)</i></p>	<p>Concentrations diminuées dans le cortex préfrontal et le cervelet (<i>post-mortem</i>) → hypodensité synaptique (<i>Karson et al., 1999; Honer et al., 1999; Webster et al., 2001</i>)</p> <p>Différences de concentrations entre la schizophrénie et les troubles de l'humeur (diminution dans le cortex cingulaire des bipolaires et déprimés majeurs) (<i>Eastwood et al., 2001</i>)</p>
<p>Growth associated protein-43 (GAP 43) <i>(Impliquée dans la plasticité synaptique et abondante dans le cerveau en développement → une grande quantité demeure dans le cortex préfrontal, les cortex associatifs et l'hippocampe → permet de marquer les circuits impliqués dans le traitement et le stockage de nouvelles informations)</i></p>	<p>Anomalies de concentration (cerveaux <i>post-mortem</i>) (<i>Eastwood et Harrison, 1998</i>)</p> <p>Ratio mRNA GAP-43/ mRNA synaptophysine diminué dans le cortex temporal médian → index probable de la production des synapses (<i>Eastwood et Harrison, 1998</i>)</p>
<p>Complexines I et II (CX-I et CX-II) <i>(Protéines présynaptiques CX-I → exprimée par les neurones inhibiteurs CX-II → exprimée par les neurones excitateurs)</i></p>	<p>Concentrations des ARN messagers et des protéines diminuées dans l'hippocampe (<i>Eastwood et Harrison, 2000</i>)</p> <p>Concentration de CX-I diminuée dans le cortex préfrontal (<i>Eastwood et Harrison, 2000</i>)</p> <p>Concentration de CX-II basse dans le cervelet (mais celle de CX-I est normale) (<i>Sawada et al., 2002</i>)</p> <p>Variations régionales pas encore comprises mais l'altération des complexines est un argument de plus en faveur de l'altération des réseaux neuronaux dans la schizophrénie</p>
<p>Neural cell adhesion molecule (N-CAM) <i>(Molécule de reconnaissance cellulaire, impliquée dans le développement neurologique: régule la croissance axonale et la plasticité synaptique)</i></p>	<p>Concentrations anormales (augmentation dans le LCR et le tissu cérébral <i>post-mortem</i>) (<i>Vawter et al., 1998</i>)</p> <p>Augmentations des isoformes de N-CAM dans différentes régions → reflet d'une instabilité synaptique dans la schizophrénie (<i>Vawter, 2000</i>)</p>

Mécanismes apoptotiques	<p>Bas niveau de protéine antiapoptotique Bcl-2 dans le cortex temporal</p> <p>Ratio Bax (protéine proapoptotique)/Bcl-2 est 50% plus élevé chez les schizophrènes dans le gyrus temporal médian → grande vulnérabilité à l'activation apoptotique des cellules corticales temporales</p> <p>Concentrations normales de caspase 3 (<i>post-mortem</i>) → mort neuronale s'arrête à la mort des sujets schizophrènes (à la différence des maladies neurodégénératives)</p> <p style="text-align: right;">(<i>Jarskog et al., 2004</i>)</p>
Anomalies de la membrane cellulaire et du cytosquelette des neurones	
<p>Réduction des phospholipides et de certains acides gras essentiels polyinsaturés (acide arachidonique et acide docosahéxaénoïque) des membranes cellulaires de plusieurs tissus périphériques</p> <p>Hypothèse membranaire de la schizophrénie → les phospholipides jouent un rôle crucial dans l'action des neurotransmetteurs et des facteurs de croissance</p> <p style="text-align: right;">(<i>Mahadik et Evans, 2003; Andrieux et al., 2004</i>)</p>	

Tableau 9: Anomalies moléculaires

1-2- Anomalies neurochimiques de la schizophrénie : dynamique d'implication de voies de neurotransmissions multiples

La physiopathologie de la schizophrénie fait intervenir des anomalies de la neurotransmission impliquant à la fois les systèmes dopaminergique, sérotoninergique, glutamatergique, GABAergique, noradrénergique, cholinergique, histaminergique et peptidergique. [2][3]

Ces voies de neurotransmissions multiples semblent intimement liées et leurs relations permettent de comprendre les dysfonctionnements en rapport avec la schizophrénie. La recherche s'intéresse notamment aux perturbations de la neurotransmission médiée par l'ensemble des récepteurs aux différents neurotransmetteurs. [2][3]

a- Anomalies de la transmission dopaminergique [2]

La dopamine est une amine biogène (cathécolamine) synthétisée à partir de la tyrosine par le biais de diverses réactions chimiques et inactivée dans la fente synaptique par deux enzymes principales : la cathécol-ortho-méthyl-transférase (COMT) et la mono-amine-oxydase (MAO) de type A et de type B.

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont regroupés dans le tronc cérébral en deux structures principales: la substance noire et l'aire tegmentale ventrale.

Il existe 4 voies dopaminergiques principales:

- la **voie nigrostriée** qui débute dans la substance noire pour aller vers le striatum: elle intervient dans le contrôle de la motricité et sa dégénérescence est en lien avec la maladie de Parkinson;
- la **voie mésocorticale** qui véhicule la dopamine depuis l'aire tegmentale ventrale jusque dans le cortex (cortex préfrontal dorso-latéral, cortex préfrontal médian, cortex orbito-frontal, cortex cingulaire, cortex temporal, cortex pariétal);

- la **voie mésolimbique**, qui débute de l'aire tegmentale ventrale pour se diriger jusque dans l'hippocampe, l'amygdale et le noyau accumbens;

Ces deux voies sont impliquées dans la schizophrénie et interviennent dans la régulation de la motivation, de l'attention et de la récompense.

- la voie **tubéro-infundibulaire** qui va de l'hypothalamus jusqu'à l'hypophyse: elle intervient dans la sécrétion hormonale de prolactine.

Les récepteurs de la dopamine sont des récepteurs de type métabotropique couplés à une protéine G. On en distingue huit différents qui sont regroupés en deux principales familles [2]:

Types de récepteurs	Localisations cérébrales
<p>Récepteurs de la famille D1:</p> <p><u>4 sous-types:</u></p> <p>R-D1A, R-D1B (R-D5 classiquement décrit), R-D1C et R-D1D</p>	<p>Ubiquitaires et abondants dans le cortex pré-frontal, présents dans le striatum et la substance noire mais moins présents dans le système limbique</p> <p>R-D1B: hippocampe ++</p>
<p>Récepteurs de la famille D2:</p> <p><u>4 sous-types:</u></p> <p>R-D2A, R-D2B, R-D3 et R-D4</p>	<p>Localisés essentiellement dans le striatum, la substance noire, l'hypothalamus et l'hypophyse (cellules de la prolactine) mais faiblement présents dans le cortex</p> <p>R-D3: Niveau limbique ++ (hippocampe, amygdale, noyau accumbens)</p> <p>R-D4: Essentiellement corticaux et amygdaliens</p>

Tableau 10 : Récepteurs dopaminergiques et localisations cérébrales

L'histoire de la genèse de l'hypothèse dopaminergique est schématisée ci-après (cf. Figure 4).

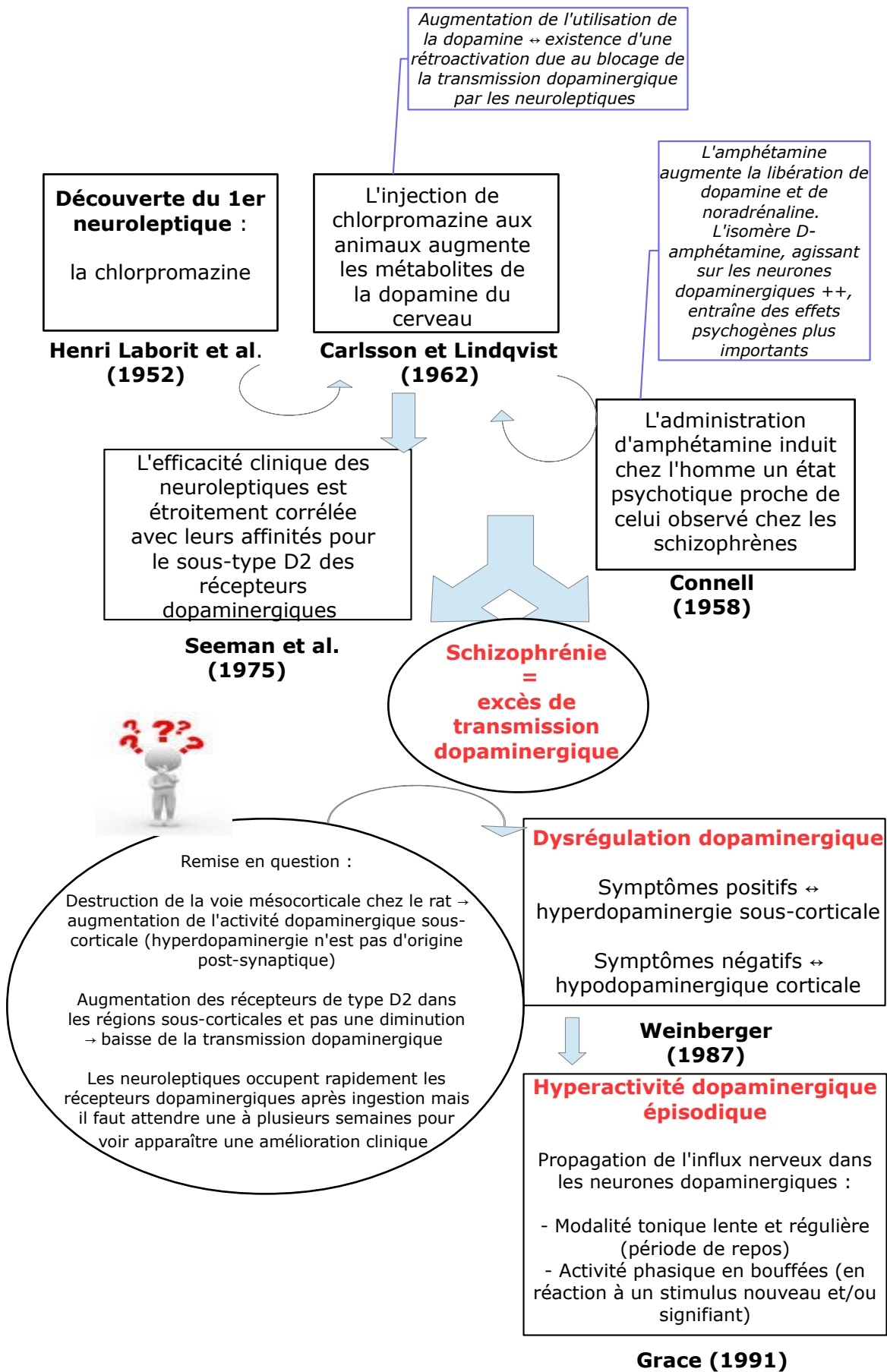


Figure 4 : Historique de l'hypothèse dopaminergique [2]

b- Anomalies de la transmission sérotoninergique [2]

La sérotonine est synthétisée à partir du tryptophane par le biais de diverses réactions chimiques. Recapturée en grande partie dans les neurones présynaptiques grâce à un transporteur spécifique, la sérotonine non utilisée est dégradée dans la fente synaptique par la mono-amine-oxydase de type A.

Elle est produite par les neurones sérotoninergiques dont les corps cellulaires sont réunis en noyaux dans le tronc cérébral.

Deux noyaux (noyau médian du raphé et noyau dorsal) vont projeter leurs fibres sur les régions antérieures du cerveau (hypothalamus, hippocampe, amygdale, thalamus et mésocortex) : ils constituent pratiquement la seule source de sérotonine.

On connaît 15 récepteurs à la sérotonine regroupés en 3 types principaux: les récepteurs 5-HT1 et 5-HT2 décrits dans le tableau ci-après (car intéressants pour la deuxième partie), les récepteurs 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5 (de type A et B), 5-HT6 et 5-HT7 [2].

Types de récepteurs	Localisations cérébrales
Récepteurs 5-HT1 (récepteurs métabotropiques) <u>6 variantes</u> : 5HT1-A, -B, -C, -D, -E, -F	Récepteurs 5-HT1-A : neurones pyramidaux glutamatergiques (cortex+hippocampe), neurones des noyaux du raphé
Récepteurs 5-HT2 (récepteurs métabotropiques): affinité pour la sérotonine moins bonne mais cette dernière s'y fixe quand les récepteurs 5-HT1 sont saturés <u>3 variantes</u> : A, B et C	Récepteurs 5-HT2-A : neurones pyramidaux glutamatergiques (cortex+hippocampe), corps cellulaires des neurones dopaminergiques(aire tegmentale ventrale+substance noire), corps cellulaires des interneurons GABAergiques (cortex+hippocampe)

Tableau 11 : Récepteurs sérotoninergiques 5-HT1 et 5-HT2 et localisations cérébrales

L'hypothèse d'une anomalie sérotoninergique fut évoquée pour la première fois par Hoffman en 1943 quand il découvrit accidentellement les propriétés hallucinogènes du LSD (Lyserge Säure Diäthylamid).

Il a été montré que l'affinité du LSD pour les récepteurs 5-HT2 à la sérotonine induisait des hallucinations et des délires proches de la symptomatologie schizophrénique, comme le rappelle Jean Daléry.

Plusieurs études suggèrent que l'altération de la neurotransmission médiée par les récepteurs R-HT2A n'est pas une caractéristique centrale de la physiopathologie de la maladie. (*Serreti et al., 2001*)

c- Anomalies des autres voies de neurotransmission [2]

Voies de neurotransmission impliquées	Hypothèses en lien avec la schizophrénie
<p>Transmission glutamatergique</p> <p><u>2 groupes de récepteurs</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Récepteurs ionotropiques: 3 sous-types (AMPA, NMDA, kaïnate) - Récepteurs métabotropiques: famille «mglu» <p>Glutamate: neurotransmetteur excitateur majeur du système nerveux central (favorise l'excitabilité neuronale pour assurer la bonne transmission des informations d'un neurone à l'autre).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Chez l'homme sain</u>: les antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA (kétamine ou phencyclidine) induisent un état clinique et cognitif très proche de la schizophrénie (<i>Krystal et al, 1994; Malhotra et al, 1997</i>) - <u>Blocage des récepteurs NMDA</u>: augmentation de la libération du glutamate dans les régions antérieures du cerveau parallèlement à l'apparition des symptômes psychotiques induits (<i>Vollenweider et al., 1997</i>)

<p>À doses élevées: neurotoxique en favorisant l'augmentation des radicaux libres et du monoxyde d'azote</p>	<p>-<u>Études <i>post-mortem</i> et <i>in vivo</i></u>: altérations des récepteurs ionotropiques au glutamate et de leur modulation dans la schizophrénie (<i>Meado-Woodruff et al., 2003</i>)</p> <p>-<u>Clozapine</u>: inhibition des effets des antagonistes NMDA et atténuation du tableau psychotique induit par ces derniers (<i>Malhotra et al., 1997</i>)</p> <p>-<u>Agonistes du site glycine des récepteurs NMDA</u>: amélioration de la fonction des récepteurs et potentialisation des effets des antipsychotiques chez les schizophrènes (<i>Goff et Coyle, 2001</i>)</p>
<p>Transmission GABA-ergique (acide-gamma-aminobutyrique)</p> <p><u>3 types de récepteurs</u>: A, B et C</p> <p><u>GABA</u>: neurotransmetteur inhibiteur qui diminue l'excitabilité neuronale Contrôle freinateur sur la transmission de l'influx nerveux</p>	<p>Diminution de l'activité inhibitrice GABA-ergique existe dans la schizophrénie: entraînement d'une hyperactivité du système glutamatergique + mauvaise circulation de l'information dans les réseaux neuronaux (<i>Ohnuma et al., 1999</i>)</p>
<p>Transmission noradrénergique</p> <p><u>2 familles de récepteurs</u>: alpha et bêta</p> <p><u>Noradrénaline</u>: impliquée au niveau central dans l'attention, les changements de focalisation attentionnelle, les réponses différées et l'apprentissage</p>	<p>Anomalie préfrontale de cette neurotransmission:</p> <p>Le cortex préfrontal est connecté au <i>locus coeruleus</i> et est impliqué dans des tâches cognitives complexes: dysfonctionnement de cette voie joue un rôle dans la schizophrénie (Le <i>locus coeruleus</i> s'active en présence d'un nouveau stimulus pour atténuer l'influence de ceux devenus «distracteurs» pour focaliser l'attention sur un événement important) (<i>Coull, 1994; Sara et Herve Minvielle, 1995</i>)</p>
<p>Transmission cholinergique</p> <p><u>2 groupes de récepteurs</u>: nicotiques (ionotropiques) et muscariniques (métabotropiques)</p> <p><u>Acétylcholine</u>: modulateur impliqué dans les fonctions cognitives et comportementales.</p> <p>Rôle complexe sur la modulation des transmissions glutamatergiques et GABAergiques.</p> <p>Au niveau cérébral: amélioration de la vigilance, l'attention et la mémoire et contrôle la motricité extrapyramidale</p>	<p>- Blocage du système cholinergique induit des troubles cognitifs (<i>Minzenberg et al., 2004</i>)</p> <p>- L'usage des médicaments anticholinergiques chez les schizophrènes accroît de 1 à 2 tiers l'intensité des troubles cognitifs + administration d'antagonistes muscariniques (scopolamine ou atropine) induit des troubles de la mémoire (<i>Minzenberg et al., 2004</i>)</p> <p>- Lésion des voies cholinergiques induit des troubles de la mémoire, améliorés par l'administration d'inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase (<i>Minzenberg et al., 2004</i>)</p> <p>- <u>Études <i>post-mortem</i></u>: diminution de la densité des récepteurs muscariniques M1 et M4 dans plusieurs régions cérébrales et anomalies cholinergiques nicotiques présentes très tôt dans l'histoire des patients schizophrènes (le tabac améliore les symptômes négatifs et certaines fonctions cognitives chez les schizophrènes) (<i>Katerina et al., 2004; Smith et al., 2002</i>)</p>

<p>Transmission histaminergique</p> <p>4 récepteurs métabotropiques: H1, H2, H3, H4</p> <p><u>Histamine</u>: médiateur polyvalent (sécrétion gastrique, inflammation, réaction allergique)</p> <p>Au niveau central, les récepteurs H1 augmentent la vigilance, les récepteurs H3 régulent la libération d'histamine dans le système nerveux central et interviennent dans la cognition et la vigilance</p>	<p>- Augmentation de l'activité histaminergique centrale présente chez les schizophrènes: augmentation des métabolites de l'histamine dans le liquide céphalo-rachidien des patients schizophrènes (<i>Prell et al., 1995</i>)</p> <p>- <i>Études post-mortem</i>: diminution de la densité des récepteurs H1 dans le cortex frontal ↔ <i>down-regulation</i> de ces récepteurs (<i>Nakai et al., 1995</i>)</p>
<p>Transmissions peptidergiques</p>	<p>Plusieurs peptides interviennent comme neuromédiateurs dans le système nerveux central en tant que modulateurs: neurotensine, cholécystokinine, somatostatine, substance P et neuropeptide Y</p>

Tableau 12 : Anomalies des autres voies de neurotransmission dans la schizophrénie

d- Interrelations des voies de neurotransmission et liens établis avec la schizophrénie [2]

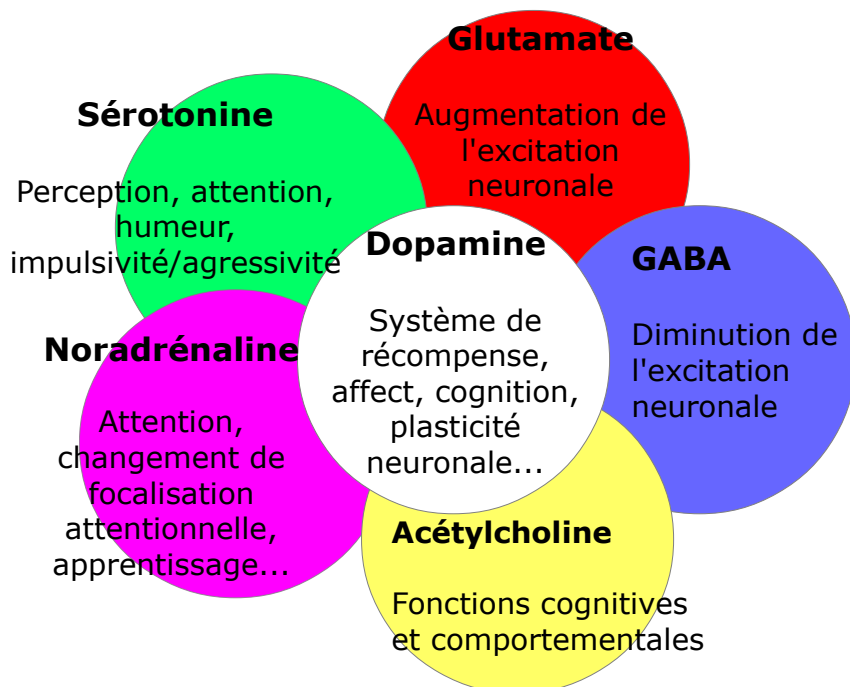


Figure 5 : Intrication des rôles des voies de neurotransmission du système nerveux central [2]

Type d'interactions	Modalités d'interactions
<p>Transmissions dopaminergiques et glutamatergiques</p> <p><i>Les interactions entre les systèmes dopaminergiques et glutamatergiques sont aussi modulées par le système cholinergique et sérotoninergique.</i></p>	<p>→ Liaisons anatomiques et fonctionnelles entre les systèmes dopaminergiques et glutamatergiques</p> <p><i>Le glutamate module l'activité et la libération de la dopamine en stimulant les différents sous-types de récepteurs au glutamate exprimés par les neurones dopaminergiques de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale (Mueller et al., 2004)</i></p> <p>→ Le blocage au long cours des récepteurs NMDA au glutamate diminue l'activité dopaminergique préfrontale</p>

	<p><i>Chez le singe, l'administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA fait baisser l'activité dopaminergique préfrontale en corrélation avec le degré d'altération des performances cognitives = accroissement d'une hypofrontalité dans la schizophrénie (Jentsch et al., 1999)</i></p> <p>→ Le blocage des récepteurs NMDA augmente l'activité dopaminergique striatale et limbique</p> <p><i>L'administration de kétamine chez l'homme sain, antagoniste des récepteurs NMDA, augmente la libération de dopamine striatale induite par l'amphétamine = l'altération de la libération normale de dopamine sous amphétamine résulte d'une anomalie du système glutamatergique. La fonction du système glutamatergique est de réguler l'activité des neurones dopaminergiques. (Kegeles et al., 2003)</i></p> <p>→ L'activité dopaminergique régule la synthèse du GABA</p> <p><i>Chez l'animal, l'agonisme chronique des R-D2 et l'antagonisme des R-NMDA limitent l'expression de l'enzyme de synthèse du GABA. (Kalkman et Loetscher, 2003)</i></p>
<p>Transmissions dopaminergiques et cholinergiques</p>	<p>→ La nicotine induit une augmentation de la libération intracérébrale de dopamine chez le singe + la stimulation des récepteurs nicotiniques par l'acétylcholine induit une libération de glutamate dans le cortex préfrontal</p> <p><i>Ce mécanisme contribuerait à améliorer les fonctions cognitives préfrontales par la nicotine. (Marenco et al., 2004)</i></p> <p>→ Il existe une cascade complexe d'interactions qui entraîneraient la libération de dopamine.</p> <p><i>Stimulation des récepteurs nicotiniques alpha-7 de l'aire tegmentale ventrale (localisés sur les neurones glutamatergiques régulateurs du cortex préfrontal) → augmentation de la libération de dopamine dans le cortex et les régions limbiques (où se trouvent les terminaisons dopaminergiques des neurones de l'aire tegmentale ventrale). (Nokimos et al., 2001)</i></p> <p>→ Les récepteurs muscariniques modulent la transmission dopaminergique et la transmission glutamatergique</p> <p><i>Les antagonistes muscariniques augmentent la libération de dopamine selon un profil proche de celui des antipsychotiques atypiques. (Bymaster et al., 2002)</i></p>

<p>Transmissions dopaminergiques et sérotoninergiques</p>	<p>→ Dans l'aire tegmentale ventrale, la sérotonine potentialise le rétrocontrôle inhibiteur de la dopamine sur sa propre synthèse</p> <p><i>La stimulation des récepteurs R-HT1 dont les agonistes augmentent la libération de dopamine et la stimulation des récepteurs 5-HT2 dont les agonistes diminuent la libération de dopamine montre que la sérotonine agit de manière complexe au niveau des régions antérieures. (Brodie et Bunney, 1996)</i></p> <p><i>Ainsi, on comprend que la plupart des antipsychotiques atypiques, qui sont des antagonistes des récepteurs 5-HT2, diminuent les symptômes extrapyramidaux iatrogènes par un accroissement de la dopamine dans le striatum et améliorent les symptômes négatifs par un accroissement de la dopamine dans le cortex préfrontal. (Kapur et Remington, 1996)</i></p> <p><i>Le couplage agoniste 5-HT1A + antagoniste 5-HT2A = effet synergique sur les neurones corticaux favorisant la libération de dopamine et améliorant les performances cognitives. (Sumiyoshi et al., 2001)</i></p>
<p>Transmissions sérotoninergiques et glutamatergiques</p>	<p>→ Le LSD et la mescaline produisent leurs effets hallucinogènes par l'intermédiaire d'un agonisme 5-HT2 augmentant alors la libération de glutamate dans le cortex. (Breese et al., 2002)</p> <p>→ Les troubles du comportement induits par les antagonistes NMDA chez l'animal sont minimisés par les antagonistes 5-HT2A. (Breese et al., 2002)</p> <p>→ Les récepteurs 5-HT1A contrôlent la libération de glutamate corticale et sous-corticale. (Czyrak et al., 2003)</p>

Tableau 13 : Interrelations des voies de neurotransmission et liens établis avec la schizophrénie

Les systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques sont étroitement liés. Ce système modulateur trimonoaminergique module les comportements émotionnels et motivationnels médiés par un véritable câblage limbique avec le glutamate comme principal neurotransmetteur excitateur.

Le déséquilibre complexe de cette balance entre les différents systèmes de neurotransmissions expliquerait l'expression symptomatique, cognitive et comportementale de la schizophrénie.

L'hypothèse dopaminergique a été supplantée, d'après Thierry d'Amato, par le concept de dysrégulation multifactorielle de la neurotransmission. Une anomalie de la connectivité neuronale d'origine développementale pourrait être à l'origine de ces déséquilibres complexes qui, à leur tour, seraient le moteur d'altérations lésionnelles plus tardives...

2- Étiopathogénie intégrative de la schizophrénie

Dès le 19^{ème} siècle, le débat sur la nature et l'origine des lésions cérébrales sous-jacentes à la schizophrénie débutait. Morel avait proposé dès 1859 un modèle de «*dégénérescence*» qui avait longtemps été prévalent avant que l'on conçoive que les maladies mentales pouvaient découler d'anomalies du développement.

Kraepelin, en 1896, proposa une hypothèse «*démentielle*» qui, compte tenu de la pauvreté des données disponibles à l'époque, était considérée comme satisfaisante.

Ce n'est qu'en 1970 que l'invention du scanner remit sur le devant de la scène l'hypothèse neurologique de la schizophrénie. Dans les années 1980, l'ensemble des données disponibles permirent de formuler l'hypothèse selon laquelle la schizophrénie résulterait d'une perturbation périnatale du développement cérébral: il s'agit de l'hypothèse neurodéveloppementale.

Puis, progressivement, des hypothèses dites «*en deux coups*» ou «*trois coups*» ont complété l'approche neurodéveloppementale en incluant les mécanismes maturationnels et les processus dégénératifs tardifs.

2-1- Approche neurodéveloppementale de la schizophrénie [2]

Il semblerait qu'il existe une interaction entre les lésions corticales survenant au deuxième trimestre de la vie embryonnaire, le développement cérébral et les stress cognitifs et psychosociaux qui surviennent à l'adolescence.

Le mécanisme à l'origine de l'anomalie précoce du développement cortical semblerait être une perturbation de la migration neuronale et de la différenciation laminaire du cortex pendant une période critique du développement cérébral.

La précocité des malformations corticales structurales est compatible avec l'existence du délai prolongé précédant l'apparition clinique de la maladie qui ne se manifeste qu'entre 15 et 30 ans.

L'approche neurodéveloppementale met ici en évidence une dysrégulation secondaire des systèmes des neuromédiateurs et permet de rendre compte des processus pathologiques à l'oeuvre dans la schizophrénie.

a- Altération du développement cérébral périnatal

Plusieurs arguments sont en faveur d'une altération précoce du développement cérébral à l'origine de la schizophrénie.

Tout d'abord, les facteurs de risque environnementaux de nature très variée vus précédemment (infectieux, immunitaires, carenciels, obstétricaux, physiques, toxiques...) sont associés à une augmentation du risque de schizophrénie et constituent un argument épidémiologique témoignant indirectement en faveur d'un processus étiopathogénique périnatal.

D'autre part, on a vu précédemment que les enfants atteints de schizophrénie à l'âge adulte présentent déjà des anomalies neurologiques, cognitives et comportementales témoignant des perturbations cérébrales «*prémorbides*» comme le retard des acquisitions psychomotrices (âge d'acquisition de la marche, de la parole et de la propreté), les troubles de l'attention et de la mémoire à court terme. Parmi les anomalies neurologiques et neurophysiologiques, la dilatation des ventricules cérébraux et l'atrophie de plusieurs structures cérébrales sont celles qui sont le plus associées à la schizophrénie et les foetus possédant une ventriculomégalie ont par la suite «*un développement psychomoteur retardé et un certain nombre d'entre eux évoluent vers des troubles psychopathologiques*» (Guerra et al., 2001).

Il semblerait que «*plus ces étapes cruciales du développement sont tardives, plus le risque de schizophrénie apparait important*». (Isohanni et al., 2001)

Enfin, certaines anomalies cérébrales et corporelles à l'âge adulte sont les stigmates directs d'une perturbation du développement périnatal d'après Jean Daléry.

Des anomalies physiques mineures, comme une dysmorphie discrète est observée chez les patients atteints de schizophrénie représentée par des anomalies affectant plusieurs parties du corps et concernent essentiellement la tête et les extrémités. On peut citer les anomalies crânio-bucco-faciales ou encore des empreintes digitales. (McNeil et al., 2003)

Les expérimentations animales permettent à l'heure actuelle de préciser les mécanismes de ces altérations développementales en confirmant notamment l'impact délétère des facteurs environnementaux biologiques et sociaux sur le développement anténal du cerveau et l'impact neurobiologique délétère d'une perturbation précoce des interactions sociales.

L'ensemble des données permettent de conclure actuellement que les anomalies macroscopiques, histologiques et moléculaires découleraient d'une anomalie de la plasticité synaptique et les perturbations des systèmes neuromédiateurs pourraient n'être que contingentes. Malgré tout, il semble nécessaire que la phase de développement périnatal soit suivie d'étapes dont la survenue est nécessaire pour constituer un état schizophrénique avéré; comme le soulignent Jean Daléry et Thierry d'Amato.

b- Phase maturationnelle pubertaire et processus dégénératifs tardifs

Les hypothèses «*en deux coups*» et «*en trois coups*» ont remis sur le devant de la scène la question d'une participation dégénérative dans l'étiologie de la schizophrénie, d'après Mohamed Saoud.

Selon l'hypothèse «*en deux coups*», il existe une dégénérescence cérébrale additionnelle aux altérations précoces du développement cérébral qui se manifesterait ultérieurement à la déclaration de la maladie.

L'hypothèse «*en trois coups*», proposée ensuite, suggère que la schizophrénie résulterait d'une cascade d'évènements cumulatifs: la perturbation précoce du développement cérébral qui conduit à une dysplasie des réseaux neuronaux, la perturbation de la maturation cérébrale qui survient à l'âge adulte avec une élimination excessive des synapses qui serait responsable du déséquilibre de la transmission dopaminergique et enfin, la dégénérescence cérébrale survenant ultérieurement au début de la maladie en lien avec des phénomènes excitotoxiques enclenchés par le déséquilibre des systèmes dopaminergiques et GABAergiques.

Dans la période pubertaire, une perturbation de la maturation cérébrale se met en place: un véritable «*élagage*» synaptique survient et la progression des anomalies cérébrales préalables à l'apparition des premiers symptômes se poursuit.

Une étape développementale précoce qui ne se passe pas de manière optimale va entraîner la fragilisation de certaines structures cérébrales et une étape maturationnelle ultérieure qui ne se passe pas non plus de la bonne manière va entraîner une perte additionnelle de substance au cours de la phase prodromique. (Velakoulis et al., 2000)

Les androgènes interviennent véritablement dans l'accentuation de l'apoptose à l'adolescence: ce phénomène est indispensable pour remanier de façon physiologique les réseaux neuronaux infantiles afin d'établir de nouveaux réseaux neuronaux adultes.

Cette augmentation du rythme de l'apoptose est primordial à cette époque de la vie pour que de nouvelles connexions neuronales se mettent en place et que les diverses acquisitions (cognitives, affectives et sociales) se fassent.

Chez la femme, les androgènes sont moins abondants et il semblerait que *«l'âge d'apparition retardé de la maladie et la moindre gravité du déficit sont aujourd'hui mis sur le compte des oestrogènes qui contribueraient à protéger les neurones contre l'apoptose»*. (Leung et Chue, 2000)

La survenue d'états psychotiques est fréquente au cours de certaines maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson et corrélativement, les altérations cognitives de type démentiel surviennent fréquemment dans la schizophrénie : une composante dégénérative serait associée à la maladie, expliquant alors l'évolution des patients vers la chronicité et l'accentuation du handicap. (Snow et Arnold, 1996)

Dans les premières années de la maladie où le tableau clinique est le plus riche, on constate qu'un déclin cognitif modéré s'installe et qu'il s'accroît lors des récurrences psychotiques aiguës à répétition. Les altérations cérébrales, quant à elles, sont légèrement progressives au cours des premières années, précise Thierry d'Amato.

Le stress et le cortisol altèrent les neurones de l'hippocampe très impliqués dans la mémoire. Chez les patients atteints de schizophrénie, il semblerait que la dégradation de leur état cognitif et clinique soit en lien avec une dégénérescence par neurotoxicité. La dégénérescence excitotoxique qui touche l'hippocampe serait sous la dépendance du déséquilibre entre les systèmes GABAergiques et glutamatergiques; le glutamate agissant au profit de ce dernier. (Deutsch et al., 2001)

La schizophrénie semble résulter d'une cascade d'évènements s'étendant sur les deux premières décennies de la vie (cf. Annexe 6: *«Représentation schématique de l'étiopathogénie intégrative de la schizophrénie»*, page 142).

2-2- Modèles de vulnérabilité à la schizophrénie [3]

Les recherches sur l'étiopathogénie de la schizophrénie convergent de plus en plus vers un modèle de *«vulnérabilité à la schizophrénie»* qui considère que la survenue de la maladie est déterminée par des interactions complexes entre différents facteurs. Les éléments abordés ci-après reprennent ceux déjà évoqués dans la considération du stress comme facteur déclenchant du premier épisode de manière plus détaillée.

a- Modèles de la vulnérabilité

Zubin et Spring proposèrent en 1977 le premier modèle de vulnérabilité au stress. Selon eux, *«des facteurs exogènes et/ou endogènes produisent un état de crise chez tout individu, mais cela dépend de l'intensité des facteurs de stress et du seuil de tolérance individuelle»*.

Pour ces chercheurs, la santé ou la maladie est dépendante de multiples facteurs (physiques, socioculturels, éducationnels et économiques) de la *«niche écologique»* que l'individu occupe. Ce modèle multifactoriel tente de mettre en avant les interactions entre les facteurs environnementaux et biologiques.

Selon eux, la maladie s'inscrit dans un aspect dynamique et évolutif où *«l'hétérogénéité de la schizophrénie n'est que le reflet de la multitude d'interactions possibles entre les différents modèles monofactoriels»*.

Ils ont défini des marqueurs, présentés ci-après, qui permettent d'identifier la vulnérabilité à la schizophrénie [3]:

Types de marqueurs	Caractéristiques
<p>Marqueurs de vulnérabilité («marqueurs de trait», «marqueurs endophénotypiques», «facteurs de risque»...)</p> <p>Marqueurs d'invulnérabilité (protecteurs)</p>	<p>Présents uniquement chez les schizophrènes, identifiables avant la survenue du premier épisode et indépendants de l'évolution clinique</p> <p>Présents ou absents chez les apparentés sains des schizophrènes → rôle protecteur contre la survenue d'un épisode psychotique</p>
Marqueurs d'épisode («marqueurs d'état»)	Apparaissent uniquement au cours de l'épisode
Marqueurs résiduels	Apparaissent au cours de l'épisode et persistent au décours de l'épisode Peuvent résulter de la maladie ou de facteurs extrinsèques

Tableau 14: Marqueurs de vulnérabilité selon Zubin et Spring

Zubin et Spring ont bien différencié les deux composantes majeures de la vulnérabilité à savoir la vulnérabilité innée d'origine génétique (neurophysiologie de l'organisme) et la vulnérabilité acquise d'origine environnementale (influence des traumatismes, des complications périnatales, des expériences familiales...).

Ce modèle a inspiré de nombreux auteurs: certains ont voulu l'appliquer à l'ensemble des psychoses fonctionnelles renouant ainsi avec un concept de «*psychose unique*», d'autres ont proposé l'existence de vulnérabilités différentes pour chaque variété clinique de schizophrénie (exemple: dichotomie négatif/positif ou déficitaire/non déficitaire).

En 1984, Nuechterlein et Dawson ont proposé un modèle similaire mais très axé sur la vulnérabilité neuropsychologique. Il est possible d'identifier la vulnérabilité par le biais de différents facteurs regroupés dans le tableau ci-après [3]:

Facteurs de vulnérabilité	Caractéristiques
Facteurs individuels de vulnérabilité	<p>Stables → présents avant, pendant et après le 1er épisode</p> <p>Intermédiaires → sont majorés pendant l'épisode</p> <p>Épisodiques → spécifiques de l'épisode</p>
Facteurs individuels protecteurs	Exemple: le traitement antipsychotique
Composantes protectrices de l'environnement	Stratégies familiales de résolutions de problèmes Qualité du réseau de soutien psychosocial
«Stresseurs» ou «potentialisateurs»	<p>2 catégories:</p> <p>→ les événements de vie liés aux symptômes schizophréniques</p> <p>→ le contexte familial (niveau d'émotion exprimée dans la survenue des rechutes)</p>

Tableau 15: Facteurs de vulnérabilité selon Nuechterlein et Dawson

b- Marqueurs potentiels de la vulnérabilité

La recherche des marqueurs de vulnérabilité s'est enrichie grâce à l'apport des sciences cognitives. Un bon indicateur de vulnérabilité est également «*indépendant du stade de la maladie (stabilité), témoin du risque de survenue de la maladie (sujets à haut risque), sensible et spécifique à la schizophrénie et déterminé génétiquement*», précise le psychiatre Mohamed Saoud. Parmi les marqueurs candidats les plus prometteurs on retrouve: les troubles attentionnels, les perturbations électrophysiologiques et les marqueurs cliniques.

Les modèles de vulnérabilité ont permis de suggérer que «*devenir schizophrène est essentiellement un processus social et interpersonnel, et non une inévitable conséquence d'anomalies neurochimiques et de symptômes primaires*». (Estroff, 1989)

Identifier des sujets vulnérables permettrait, dans un but de prévention primaire, d'assurer une prise en charge thérapeutique précoce. (McGlashan, 1996)

Bien entendu, l'efficacité et les moyens de cette prise en charge ne sont pas encore déterminés mais les programmes d'entraînement aux habiletés sociales ou d'entraînement spécifique pour les capacités cognitives jouissent d'une certaine efficacité et visent à développer des stratégies adaptatives plus appropriées chez les malades, comme le précise Mohamed Saoud.

Les modèles de vulnérabilité à la schizophrénie ont été développés pour rompre avec la conception traditionnelle que la schizophrénie est une entité morbide chronique et entrent dans l'approche étiopathogénique de la maladie en intégrant les données issues de champs variés (Mohamed Saoud, Patrick Dumas).

Une meilleure compréhension du trouble schizophrénique permet de proposer une prise en charge thérapeutique optimisée des patients souffrant de schizophrénie, comme le souligne justement Alain Bottéro [5]. Les neuroleptiques représentent à ce titre la composante majeure de l'arsenal thérapeutique médicamenteux actuellement disponible dans lequel le pharmacien a plusieurs rôles à jouer.

Deuxième partie - Domaines d'intervention du pharmacien dans la prise en charge médicamenteuse du trouble schizophrénique de l'adulte

Cette partie a pour but de mettre en évidence l'importance des médicaments dans la prise en charge thérapeutique du trouble schizophrénique dans laquelle les neuroleptiques occupent une place centrale. Le pharmacien est, à son niveau de compétences, un acteur de santé clé assurant une prise en charge optimale des patients atteints de schizophrénie qu'il est susceptible de rencontrer au cours de son exercice professionnel.

Tout d'abord, un bref historique retraçant les premiers traitements utilisés dans la schizophrénie jusqu'à la découverte des neuroleptiques sera réalisé avant la description plus détaillée de ces derniers en termes de définition, de classifications et de profils pharmacologiques. Les limites thérapeutiques des neuroleptiques seront également abordées pour mettre en évidence leur incapacité à assurer, à eux seuls, la prise en charge d'une maladie telle que la schizophrénie.

Ensuite, l'utilisation des neuroleptiques en pratique clinique sera détaillée au travers de différents aspects tels que les critères de choix d'un neuroleptique «idéal», les stratégies de prescription ou encore l'observance médicamenteuse pour rendre compte de l'importance du bon usage médicamenteux dans la schizophrénie. Les perspectives médicamenteuses d'avenir seront abordées afin de souligner l'intérêt de la recherche et le travail qu'il reste à accomplir dans ce domaine.

Enfin, la place du pharmacien dans la prise en charge du trouble schizophrénique sera mise en lumière par le biais des missions qui lui sont accordées mais aussi, par les relations qu'il entretient avec les autres professionnels de santé et les patients souffrant de schizophrénie.

I- Les neuroleptiques: des médicaments d'intérêt majeur

1- La formidable histoire d'une révolution thérapeutique

1-1- Tentatives de réponses curatives à la schizophrénie: entre méconnaissance et hasard

a- Les premiers traitements de la folie [8]



La racine d'héllébore noire (*Helleborus niger*, L., 1753) était très utilisée dans certaines préparations médicales contre les délires et dans pratiquement toutes les formes de folie mais non sans danger. Il s'agit d'un purgatif violent utilisé comme thérapeutique évacuante.

Il semblerait que l'usage de cette médication ait des origines légendaires contées dans la mythologie grecque: le devin Melampe aurait guéri les filles de Proetos alors frappées de folie par la colère d'Héra en leur faisant boire le lait de ses chèvres qui avaient broulé de l'héllébore.

Image 3: Dessin de l'Héllébore noire [66]

Oribase, médecin grec du 4ème siècle après Jésus-Christ, reprinted les écrits d'Hippocrate et de Galien afin de lui-même rédiger des traités médico-phytologiques. Son livre VIII, intitulé *Des évacuations*, compte neuf chapitres dédiés à l'héllébore et à la manière de la préparer.

À partir du 3ème siècle après Jésus-Christ, les médecins disposaient d'un arsenal thérapeutique complet. Les médications étaient de nature diverses comme le fait remarquer Claude Quézel: «*tantôt allopathiques, quand il faut répondre à une perturbation qualitative des humeurs, tantôt supplémentives ou au contraire évacuantes, face à un dérèglement quantitatif*». Sont alors prescrits des bains adoucissants, des cérats et l'utilisation d'éponges chaudes sur les yeux. Cependant, les saignées, l'utilisation de ventouses et de sangsues se retrouvent sur le devant de la scène en tant que thérapeutiques évacuantes au même titre que les irritants (caustiques, rubéfiants, vésicants) qui «*attirent du profond les humeurs viciées ou superflues*».

Hippocrate, et ceux qui ont fait perdurer ses théories, prônaient également l'usage d'une véritable thérapie relationnelle considérant qu'il faille traiter autant le corps que l'âme. Le malade doit être distrait pour l'arracher à ses idées fixes. Ainsi, la musique et le théâtre sont très utilisés pour soigner la folie.

Malheureusement, si la réponse médicale à la folie s'appuie sur des théories et tente d'offrir des possibilités aux malades, il n'en est pas de même de la réponse sociale comme l'affirme Claude Quézel.

Le traitement de la folie par la force, avec l'apparition de chaînes et de l'isolement, voire de la condamnation des fous à errer hors de la communauté est significative de cette peur de la société concernant tout ce qu'il ne lui ressemble pas. Celse (14 av.J.-C.- 50 apr. J.-C.), dans son traité *De Medica*, évoque «*le recours à la réprimande, à la faim, aux chaînes, au fouet et aux coups*». Diverses méthodes traumatisantes sont utilisées comme les saignées excessives ou l'induction d'un sommeil profond obtenu par le pavot.

Caelius (82 av. J.-C.-48 av. J.-C.) s'oppose à ces méthodes qu'il considère d'une part trop oisives quand il s'agit de musique, de vin ou d'amour car pour lui «*les excès ont été souvent cause de manie*» et comment «*l'amour, qui est souvent une fureur, [peut] réprimer une agitation furieuse?*». D'autre part, il critique les méthodes blessantes et traumatisantes telles que la soif et le jeûne sévère, l'obscurité et les chaînes et conseille plutôt de laisser les maniaques, les fous atteints de fureur, dans des endroits calmes où ils ne seront pas stimulés par des visites perpétuelles d'étrangers et de n'utiliser les saignées ou la contention par ligatures que dans des cas précis et avec précaution.

Dans la société médiévale, les médicaments de la folie sont nombreux, pour la plupart hérités de l'Antiquité. Il existe des ouvrages pharmacologiques, tels que le *De virtubitus herbarum* ou *l'Antidotario di Nicolas Salernitano* qui représentent de véritables inventaires de la pharmacopée de l'époque. Sont utilisés des décoctions, infusions, sirops, pilules, huiles, cataplasmes ou encore des emplâtres...

Les médicaments sont répartis classiquement en calmants (opium, mandragore et belladone) et en toniques (absinthe, anis, ortie, coriandre, sauge...) majoritairement représentés par les plantes qui sont alors utilisées dans des préparations diverses. L'hellébore est encore présente en tant qu'évacuant et gardera longtemps des adeptes parmi les médecins.

Plusieurs médications de la folie déjà utilisées dans l'Antiquité seront très employées au Moyen-Âge comme l'emploi des sangsues et des saignées alors régies par des règles strictes en fonction de l'âge du patient, de la saison et de leur fréquence.

On retrouve également l'emploi de régimes et exercices corporels ou encore la musicothérapie visant à aller à l'encontre des idées obsessionnelles ou délirantes.

On peut évoquer l'hydrothérapie alors toute indiquée dans traitement des troubles mentaux avec l'utilisation notamment des bains glacés.

Les méthodes évacuantes inspirées de la théorie des humeurs sont très utilisées et souvent employées envers des malades contraints et non consentants.

Les saignées, probablement par la fatigue physique qu'elles entraînent, calment l'agitation des malades et sont parfois pratiquées au niveau de la veine frontale après avoir ligaturé le cou afin de mieux visualiser cette dernière.

Les bains et les douches sont d'abord utilisés pour leurs vertus sédatives quand ils sont chauds ou au contraire toniques quand ils sont froids mais deviendront de véritables moyens disciplinaires dans certains asiles du 19^{ème} siècle. Sont alors plongés de force les malades dans les baignoires ou placés sous les douches où leur sont jetés des seaux d'eau glacée.

Les pèlerinages thérapeutiques existaient déjà au temps de la Grèce ancienne et ont trouvé leur succès dans l'aisance de leur accessibilité financière. Comme l'explique Claude Quétel: «À chaque maladie, à chaque partie du corps, son saint guérisseur».

Bien entendu, les fous n'étaient pas seuls: «on les portait entravés sur des litières, des brancards ou encore dans des espèces de berceaux préfigurant fâcheusement des cercueils». Ils devaient être logés durant neuf jours dans le sanctuaire d'arrivée de leur pèlerinage ou ils étaient souvent enfermés dans des cellules ou dans des chambres adossées à l'église. Devaient se succéder prières, cantiques ou autres messes dans un accoutrement imposé, le tout constituant un cérémonial pas toujours bien accepté par ces derniers. Les plus agités seront contenus, attachés à des murs par le biais d'anneaux de fer... Malheureusement, à cette époque, les coups de fouet restent de mesure car perdure toujours cette idée que «les fous ont le diable au corps et que ce n'est pas le malade qu'on fustige mais le démon qui s'est installé dans son enveloppe charnelle».



Enfin, et non sans terminer la liste des traitements très usités à l'époque, on peut citer l'extraction de la pierre de folie qui représente une des tentatives de traitement neuro-chirurgical de la folie.

Des gravures et tableaux de l'école Flamande allant du 15^{ème} au 17^{ème} siècle représentaient des scènes d'opérations réalisées par des chirurgiens-barbiers qui tentaient d'extraire la folie du cerveau de leurs malades.

Image 4 : Représentation de l'extraction de la pierre de folie (Jérôme BOSCH, 1494). [67]

À l'époque, on considérait que la folie était due à la présence dans le cerveau d'un corps étranger qu'il soit d'origine végétal tel un grain ou minéral telle une pierre. À ce titre, il était légitime de penser que l'extraction de cette matérialisation de la folie allait être synonyme de guérison. Cependant, il semblerait que de telles interventions chirurgicales pratiquées sur les fous n'étaient que supercherie et que le chirurgien présentait par un tour de passe-passe aux patients une pierre après avoir incisé leur cuir chevelu...

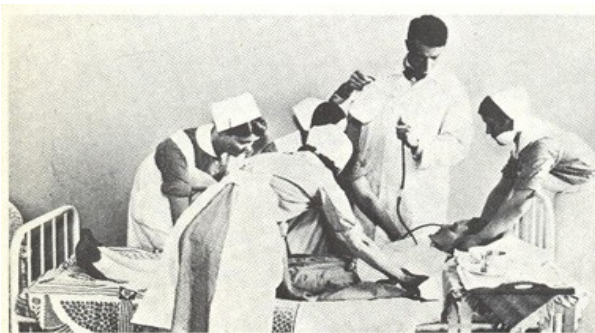
b- Les méthodes de choc historiques

Entre 1917 et 1957, diverses méthodes «de choc» furent découvertes et employées pour tenter de guérir les maladies mentales dont la schizophrénie. Elles peuvent être explicitement nommées ainsi, d'après Jacques Hochmann, tant elles renouent avec des pratiques anciennes traumatisantes (bains glacés, extraction de la pierre de folie...) réduisant cruellement le fou à l'animalité et renvoyant à des pratiques exorcisantes. [9]

Wagner von Jauregg (1857-1940), professeur de psychiatrie à Vienne, fut le premier à codifier l'inoculation d'une forme bénigne de paludisme à des malades atteints de paralysie générale. L'effet bénéfique des maladies hyperthermiantes sur certaines maladies psychiatriques était déjà connu mais il chercha la maladie infectieuse la plus efficace et finira par inoculer du sang de malade impaludé à ceux souffrant de paralysie générale, tout en contrôlant les accès fiévreux à l'aide de la quinine. [68]

La malariathérapie de Jauregg représentait un modèle exemplaire de traitement de la maladie mentale, la psychose, qui aurait une cause organique qu'il était possible d'étudier cliniquement et de traiter de façon logique: si la maladie était due à un agent extérieur, il suffisait d'induire une maladie hyperthermiante capable de tuer cet agent afin d'entraîner la guérison. Cependant, il tentera sans succès d'appliquer ce traitement par la fièvre aux patients atteints de schizophrénie. Méthode inefficace dans le traitement des maladies mentales, elle sera alors abandonnée. [8][68]

Les accès thermiques produisaient un malaise général, des frissons, des céphalées et des sueurs abondantes qui se répétaient par intervalles réguliers toutes les 4 heures. Parfois des incidents beaucoup plus graves comme l'insuffisance hépatique aiguë ou l'insuffisance cardiaque avaient lieu, pouvant conduire jusqu'à la mort. Les mécanismes d'action de cette méthode demeurent inconnus mais cette thérapeutique de choc vaudra tout de même à Jauregg le prix Nobel. [8][68]



Entre 1932 et 1938, «les cures de Sakel» furent très utilisées dans le traitement de la schizophrénie et doivent leur nom à leur inventeur, l'Autrichien Manfred Sakel (1900-1957).

Ce dernier constata, après un coma accidentel, l'amélioration d'un patient traité par insuline pour initialement lui redonner de l'appétit: il soumettra alors les patients atteints de schizophrénie à des comas insuliniques répétés.

Image 5: Représentation d'une «cure de Sakel» [69]

Elles resteront pendant près de 30 ans, le seul traitement biologique de la schizophrénie avant la découverte des neuroleptiques. [8]

En raison de sa dangerosité invoquée, cette méthode n'est plus utilisée mais il semblerait selon les travaux de M. Müller que «20 à 25% des patients schizophrènes qui ont pu quitter l'hôpital après la cure ont eu une chance de se maintenir en bonne rémission après plusieurs années». [70]

Le mécanisme d'action demeure néanmoins inconnu: on a pensé au rôle thérapeutique d'une angoisse de mort ou à l'effet psychothérapique de la surveillance infirmière qui était alors exigé en raison des dangers de la méthode. Comme pour la malariathérapie, il faut évoquer les effets néfastes de cette pratique qui à terme peut entraîner une obésité et des lésions cérébrales voire parfois même de véritables accidents mortels lorsque les comas demeuraient irréversibles. [8]

En 1934, le psychiatre Hongrois Ladislaus von Meduna (1896-1964) inventa la convulsivothérapie en basant son propos sur une observation et une interprétation fautive selon laquelle il existerait un antagonisme clinique entre l'épilepsie et la schizophrénie. Autrement dit, un patient épileptique ne pouvait en aucun cas être psychotique et inversement. En injectant un produit épileptogène aux psychotiques, d'abord telle que l'huile camphrée puis un de ses dérivés, le Cardiazol (*choc au cardiazol*), de véritables crises épileptiques étaient déclenchées, parfois incontrôlables et mortelles. Cette méthode, bien que qualifiée de barbare et pratiquée sans état d'âme selon Jacques Hochmann, sera très utilisée par les psychiatres du monde entier pensant obtenir de bons résultats. [8][9]

Quelques années plus tard, en 1938, l'italien Ugo Cerletti (1877-1963) inventa l'électrochoc ou la convulsivothérapie électrique qui consistait à déclencher artificiellement une crise d'épilepsie par l'intermédiaire d'un courant électrique.

Le passage transcérébral d'un courant électrique était capable d'induire des crises d'épilepsies généralisées toutefois non mortelles chez les animaux qui récupéraient très bien par la suite. Cerletti voulait appliquer cette méthode à l'homme en remplaçant le cardiazol par le courant électrique. [8][70]

Son compatriote Lucio Bini (1908-1964), ingénieur électricien, construisit le premier sismothère, alors capable de doser la quantités d'électricité délivrées.

Le 15 avril 1938, le premier électrochoc est testé sur un patient schizophrène et connu un succès inespéré. Cette méthode fut alors testée sur quasiment tous les troubles mentaux, parfois sans précaution ni discrimination, et fut même utilisée publiquement pour effrayer les autres malades. [8][9]

L'électrochoc allait s'affirmer, selon Claude Quétel, comme le symbole d'une psychiatrie répressive ultérieurement mise en scène dans le film *Vol au-dessus d'un nid de coucou* (1975). Aujourd'hui, le terme «*électrochoc*» a été remplacé par celui d'«*électroconvulsivothérapie*» (ECT) et tous les paramètres de la méthode sont désormais sciemment contrôlés. [8]



La lobotomie frontale fut inventée en 1935 par le neurologue portugais Egas Moniz (1874-1955).

Récompensé par le prix Nobel en 1949, sa méthode se basait sur l'hypothèse que des liaisons pathologiques existaient entre certains groupes de neurones et qu'il fallait alors les interrompre. [9][70]

Image 6: Photographie d'une séance de lobotomie [71]

Pour se faire, certaines zones du cortex préfrontal étaient alors détruites par injection d'alcool puis, par la suite, les connexions intracérébrales étaient détruites via une section chirurgicale des fibres thalamofrontales d'où le nom célèbre de lobotomie. [9]

En réalité, ces méthodes mutilantes n'avaient pas de support scientifique un tant soit peu valable et ont eu, d'après Jacques Hochmann, «*pour seule justification un souci de secouer la désespérance qui recouvrait de son linceul toute une population de chroniques*». [9]

En 1949, le recours au carbonate de lithium dans les psychoses maniaco-dépressives, (aujourd'hui appelées «*troubles bipolaire*») signe véritablement le début de l'ère de la psychopharmacologie. Dans les années 1950, les premiers antidépresseurs sont découverts. Plus tard, les benzodiazépines et les hypnotiques verront le jour. [8]

Cependant, ceux qui nous intéressent particulièrement dans l'apparition de ces thérapeutiques biologiques médicamenteuses sont les neuroleptiques, qui occupent une place centrale dans la prise en charge thérapeutique de la schizophrénie.

1-2- Découverte des neuroleptiques: un nouvel espoir se profile

a- Un peu d'histoire...

Le conte persan du 16^{ème} siècle, de Michele Tramezzino, raconte l'histoire des *Trois princes de Serendip* qui furent envoyés par leur père à l'étranger afin de parfaire leur éducation. Leur intelligence et leur sagacité les amèneront par des découvertes astucieuses et souvent accidentelles, à être récompensés par de somptueux présents.

Serendip faisant référence en vieux persan à l'île de Ceylan (aujourd'hui Sri-Lanka). En 1794, l'expression *serendipity* est créée en Angleterre et alors francisée en *sérendipité*. [72]

Pourquoi raconter cette histoire de jeunes princes qui de façon fortuite sont toujours récompensés gracieusement par le hasard ? En réalité, cela prend son sens quand on sait que la découverte du premier neuroleptique est aussi une histoire de hasard; et qu'en recherche scientifique, on s'attache alors à parler de sérendipité. Mais dans le cas de ces molécules chimiques, autant admettre comme le dit Claude Quézel, «*qu'il ne vient pas seul, ou que, lorsqu'il survient, il faut savoir le piloter*». [8]

Tout commence en 1883 lorsque la phénothiazine est synthétisée à partir du bleu de méthylène. D'abord utilisée comme insecticide et anthelminthique en médecine vétérinaire, on ne s'apercevra des propriétés sédatives et antihistaminiques de ses dérivés qu'en 1937. Guiraud et Demezan utilisaient déjà la phénothiazine (Phénergan®) depuis 1940 dans les états d'excitation. Les Américains avaient également commencé à travailler lors de la guerre du pacifique sur la phénothiazine et ses dérivés mais dans le cadre de recherches contre la malaria, qu'ils abandonnèrent alors. [8]



Il faut attendre l'ingénieur Henri Laborit (1914-1995) pour que soit découvert le tout premier neuroleptique.

Chirurgien de la marine nationale, il utilise la chlorpromazine (dérivé de la phénothiazine, anciennement nommé *4560 RP*) pour prévenir le choc opératoire; qu'il inclut systématiquement dans son «*cocktail lytique*» destiné à l'anesthésie. [8]

Image 7: Portrait de Henri Laborit [73]

Il se rend alors compte, comme le raconte Claude Quézel, de «*l'état d'indifférence du malade pour son environnement*» et teste cet effet sur une de ses collègues psychiatres qui éprouve alors «*une impression de détachement*». [8]

Il est vrai qu'on évoque souvent son nom dans l'histoire des neuroleptiques en s'attachant à le présenter comme le père de la future psychopharmacologie. En réalité, il faut attendre les apports de deux neuropsychiatres pour dépasser les utilisations empiriques et ponctuelles de la chlorpromazine, comme le précise Jacques Hochmann. [9]



Jean Delay (1907-1987) et Pierre Deniker (1917-1998) publient le 26 mai 1952 leurs résultats sur l'utilisation de la chlorpromazine dans le traitement des épisodes psychotiques aigus. Efficace sur les hallucinations des psychotiques, la chlorpromazine (de son nom commercial, Largactil®), signifiant «*de large action*»), connaîtra un succès international en tant que nouvel espoir de la psychiatrie. [8]

Image 21: Portrait de Jean Delay (gauche) et de Pierre Deniker (droite) [74]

Delay et Deniker proposeront alors le terme de «*neuroplégique*» qui deviendra par la suite «*neuroleptique*» en 1955. [8][9]

Les années qui suivront témoigneront alors d'un véritable esprit de compétition de recherche où seront développés de nouveaux neuroleptiques. Depuis 1953, de nombreux produits dérivés de la chlorpromazine ont été découverts en laboratoire et mis sur le marché à tel point qu'il existe de par le monde une cinquantaine de neuroleptiques, comme le souligne Claude Quézel. [8]

En 1954, la lévomépromazine (Nozinan®) est mise sur le marché. En 1957, l'halopéridol (Haldol®) est synthétisé par le belge Paul Janssen mais ne sera commercialisé que trois ans plus tard. En 1965, le premier neuroleptique retard apparaît : l'oéanthate de fluphénazine. [8]

La chronologie d'apparition des neuroleptiques allait indéniablement s'orienter vers la création des neuroleptiques atypiques dont la clozapine est le prototype. Elle seule s'était révélée efficace sans entraîner des effets secondaires extrapyramidaux. Malgré sa réhabilitation tardive en raison du risque d'agranulocytose, elle avait ouvert la voie à l'introduction successive d'autres neuroleptiques atypiques: la rispéridone (Risperdal®) (1994), l'olanzapine (Zyprexa®) (1996), la quétiapine (Xeroquel®) (1997), l'amisulpride (Solian®) (1999) et l'aripiprazole (Abilify®) (2002). [8]

b- Définition d'un neuroleptique

J. Delay et P. Deniker avaient déjà proposé une définition du neuroleptique en cinq points [2] [3]:

- action psycholeptique sans action hypnotique;
- action inhibitrice à l'égard de l'excitation, de l'agitation, de l'agressivité, réduction des états maniaques;
- action réductrice vis-à-vis de certaines psychoses aiguës et chroniques et vis-à-vis des psychoses expérimentales;
- importance des manifestations psychomotrices, neurologiques et neurovégétatives;
- prédominance d'action sur les centres sous-corticaux.

Déjà la définition donnée à l'époque supposait que «*l'efficacité thérapeutique d'une molécule ne pouvait être envisageable sans l'existence d'effets secondaires concomitants*», comme le précise Jacques Hochmann. La terminologie «*neuroleptique*» proposée par Jean Delay à l'Académie nationale de médecine en 1955 provient du grec ancien signifiant: «*qui affaiblit le nerf*», «*qui saisit le nerf*». Une réductionnisme du neuroleptique à sa capacité à induire la catalepsie chez l'animal allait encourager le développement de cette classe thérapeutique... [9] (cf. sous-partie 3-1-a- «*La catalepsie comme déterminisme restreint d'un neuroleptique*»).

Néanmoins, les molécules les plus récentes ne possèdent que partiellement ces 5 propriétés et ont peu de retentissement extrapyramidal aux posologies thérapeutiques: c'est pourquoi ils sont qualifiés d'«*atypiques*» ou d'«*antipsychotiques*». [2][3]

c- Classifications des neuroleptiques

La multiplication des neuroleptiques imposa très rapidement leur classification dans un esprit cartésien très en vogue, comme le souligne Jacques Hochmann. En France, il existe actuellement 27 neuroleptiques sur le marché pharmaceutique. [9]

La classification des neuroleptiques se fait selon deux critères: les effets cliniques et la structure chimique.

Les psychiatres français en proposèrent de nombreuses: Lambert et Revol en 1960; Deniker en 1989 ou encore Kapsam-belis et al. en 1994. Aussi variées soient-elles, ces classifications présupposent la différence d'action clinique entre les neuroleptiques mais surtout, mettent en évidence le lien entre effets thérapeutiques et effets secondaires. [75]

La diversité des classifications des neuroleptiques relate qu'on s'intéressait déjà à leurs différents effets cliniques, parfois retrouvés pour un seul d'entre eux en fonction de la posologie employée. Bien que nous ne puissions pas prédire à l'heure actuelle les effets thérapeutiques d'un neuroleptique en fonction de sa structure chimique; on sait qu'ils découlent de cette dernière qui est intimement liée au profil d'action sur les différents récepteurs. [75]

- Classification selon les effets cliniques [75]

En 1960, Lambert et Revol ont commencé à classer les neuroleptiques selon un axe allant de gauche à droite, en opposant ainsi et respectivement, les neuroleptiques sédatifs et les neuroleptiques incisifs. Plus précisément, les neuroleptiques sédatifs comme la cyamémazine ou la lévomépromazine agissent essentiellement sur l'angoisse et l'agitation tandis que les neuroleptiques incisifs comme l'halopéridol vont, comme la signification du terme, «*couper*» les hallucinations et les délires.

En 1956, Broussolle et Dubor mirent en évidence l'effet «*désinhibiteur*» des neuroleptiques en le découvrant en premier sur la prochlorpérazine utilisée dans la schizophrénie catatonique (actuellement plus commercialisée). L'effet désinhibiteur entraîne une reprise d'initiative motrice et psychique.

Delay et Deniker, en 1957, avaient commencé à nuancer les indications des neuroleptiques selon les formes cliniques de schizophrénie: «*la chlorpromazine était envisagée en première intention dans les formes agitées et délirantes*» contrairement à la réserpine (aujourd'hui plus commercialisée) utilisée «*dans les formes avec adynamie et/ou indifférence*», comme le souligne le psychiatre Nicolas Franck.

En 1961, ils réalisèrent un histogramme faisant figurer les trois principales actions des neuroleptiques:

- l'effet sédatif, agissant sur l'état d'excitation au prix d'effets indésirables végétatifs et de somnolence;
- l'effet incisif ou antipsychotique, agissant sur les délires et les hallucinations au prix d'effets indésirables extra-pyramidaux;
- l'effet désinhibiteur, agissant sur l'inertie au prix d'hyperkinésies.

Un peu plus tard, Bobon proposera une classification sous la forme d'une étoile à six branches où il distingue à la fois les effets thérapeutiques des neuroleptiques (antidélirants, anti-autistiques, sédatifs et antimaniaques) et leurs effets indésirables (de nature adrénolytique ou extrapyramidale).

En 1971, Deniker et Ginestet opposèrent l'effet sédatif des neuroleptiques à l'effet désinhibiteur à l'aide d'un axe vertical permettant de distinguer, du pôle sédatif au pôle désinhibiteur, l'ensemble des neuroleptiques. On retrouvait les neuroleptiques sédatifs, les neuroleptiques moyens, les neuroleptiques polyvalents et les neuroleptiques désinhibiteurs. Il faut néanmoins attendre la classification de Petit et Colonne pour voir apparaître le paramètre posologique et faire la distinction entre les neuroleptiques monopolaires et bipolaires. Les premiers possèdent des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée alors que les seconds sont désinhibiteurs à faibles doses et au contraire sédatifs à fortes doses.

- Classification selon la structure chimique [75]

Les neuroleptiques de première génération se répartissent en 4 classes chimiques principales: les phénothiazines et structures proches (dibenzo-oxazépines et phénylpipéridines), les butyrophénones, les thioxanthènes et les benzamides.

Les neuroleptiques de seconde génération se répartissent également en 7 classes chimiques principales: les dibenzodiazépines, les benzothiazines, les imidazolinédiones, les dibenzoazépines, les benzisoxazoles, les aminobenzamides et les quinolinones.

La structure chimique permet de comprendre les interactions et les affinités des molécules avec les récepteurs dont découlent les effets cliniques et indésirables des neuroleptiques. On peut prendre l'exemple de la classe des phénothiazines:

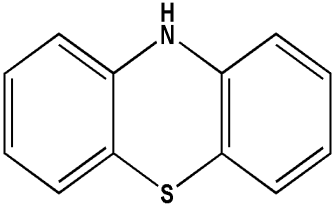
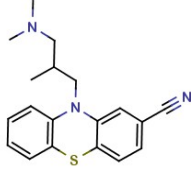
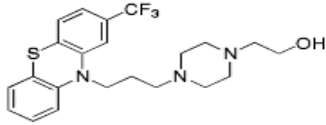
Structure chimique	Effets cliniques
<p>Phénothiazines:</p> <p>-Noyau tricyclique (2 cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre)</p>  <p style="text-align: center;"><i>Noyau phénothiazine</i></p> <p>-Présence d'un halogène généralement</p> <p>-Chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central</p>	<p><u>Halogène</u> → rôle dans l'activité antipsychotique et dans le passage de la barrière hémato-encéphalique</p> <p><u>Chaîne latérale</u> → importante dans l'activité antipsychotique, détermine la sous-classe de la substance et l'affinité du produit pour les récepteurs aux monoamines (histamine, noradrénaline, acétylcholine)</p> <p><u>Exemple:</u></p> <p>* Chaîne latérale aliphatique (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine)</p>  <p style="text-align: center;"><i>Cyamémazine</i></p> <p>→ affinité pour les récepteurs alpha-1 adrénergiques → effets indésirables végétatifs (hypotension orthostatique) et sédation +++</p> <p>* Chaîne latérale pipérazinée (fluphénazine)</p>  <p style="text-align: center;"><i>Fluphénazine</i></p> <p>→ effets incisifs et neurologiques puissants</p>

Tableau 16: Exemple de relation structure chimique/effets cliniques des phénothiazines

-Classification «générationnelle» [3]

La distinction entre neuroleptiques typiques (dits «classiques», «de première génération» ou «conventionnels») et neuroleptiques atypiques (dits «de seconde génération») existe toujours.

La classification des antipsychotiques en typiques ou atypiques reste difficile à manipuler car la définition même du caractère atypique peut varier d'une molécule à l'autre ou pour une même molécule en fonction de la dose.

La classification selon la structure chimique et les générations de neuroleptiques est celle que j'ai choisi de retenir et qui est présentée en annexe (cf. Annexe 7: «Classification des neuroleptiques», page 143). Les formes retardées de neuroleptiques sont énoncées dans l'annexe mais seront abordées ultérieurement.

d- Apports considérables des neuroleptiques [8][9]

La découverte du premier neuroleptique marqua l'entrée dans l'ère de la psychopharmacologie et «obligea le psychiatre à penser physiologiquement» comme le disait Jean Delay. On est passés de méthodes de chocs qui ne visaient qu'à calmer un état de crise à l'utilisation de médicaments «actifs et utilisables en traitement prolongé, permettant d'agir au long cours sur l'évolution des psychoses chroniques».

La prise en charge des patients est alors radicalement modifiée. Il est possible de les traiter en ambulatoire et de diminuer le nombre d'hospitalisations. Aux États-Unis par exemple, ce constat est frappant : «200 000 malades hospitalisés en 1975 contre 550 000 en 1955» (bien qu'il faille inclure dans ces résultats l'utilisation d'autres psychotropes que les neuroleptiques). Les états d'agitation et d'excitation psychiques auparavant mal contrôlés faisaient passer les hôpitaux psychiatriques pour des lieux d'enfermement. Avec l'arrivée des neuroleptiques, il était alors possible de mener une démarche thérapeutique en ces lieux.

En 1957, un incroyable optimisme émane du rapport annuel du Bon-sauveur de Caen en France qui stipule que «sur le plan thérapeutique, les cures prolongées de chlorpromazine se traduisent par des résultats spectaculaires. De nombreux malades considérés comme chroniques sont guéris et ont repris une activité sociale et professionnelle normale».

Les malades recouvrent une certaine autonomie et une partie de leur liberté, le recours à l'hospitalisation sous contrainte devenant exceptionnel, comme le souligne Claude Quéstel: «les internements d'office tombèrent de 18% des placements en 1955 à seulement 2% en 1976».

De même, on assiste à une véritable modernisation des conditions d'hospitalisation avec une diversification des structures d'accueil permettant un libre accès à tout malade.

Le statut du médecin psychiatre se voit également transformé: capable de prescrire ces nouveaux médicaments, il devient alors un «prescripteur convoité par les laboratoires pharmaceutiques». La profession est alors revalorisée.

On assiste à une véritable effervescence des médicaments psychotropes, où sans cesse de nouveaux produits mis sur le marché viendront prendre la vedette aux précédents allant de pair avec une large consommation. Claude Quéstel rapporte qu'«un millier de litres en gouttes et plus de 400 000 comprimés sont fabriqués en 1962 puis 1 500 litres en gouttes et près d'un million de comprimés ou granulés sont mis au point en 1970».

En 1970, les psychotropes occupent le premier poste des dépenses pharmaceutiques et à eux seuls, les neuroleptiques constituent plus de 3/4 des psychotropes.

2- Description des profils pharmacologiques des neuroleptiques: mise en évidence de l'hétérogénéité inter- et intra- générationnelle

2-1- Neuroleptiques de «première génération»

a- Caractéristiques communes [76][77]

- Indications thérapeutiques

Tous les neuroleptiques sont indiqués dans la prise en charge des états psychotiques aigus et des états psychotiques chroniques (**schizophrénies**, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

- Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des neuroleptiques sur le système nerveux central demeure mal perçu dans sa globalité en raison des interactions complexes qui existent entre les différents systèmes de neurotransmissions. Le principal mode d'action des neuroleptiques est l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2: leur blocage entraîne l'activité antipsychotique.

- Effets thérapeutiques

*Effet sédatif: indifférence psychomotrice avec relative conservation de la vigilance et des facultés intellectuelles. Diminution de l'agitation et de l'agressivité.

*Effet antipsychotique: diminution de la tension psychique et des productions psychotiques (hallucinations et délires) (blocage des récepteurs D2 de la voie mésolimbique). Tous les neuroleptiques classiques diminuent les symptômes psychotiques de la même manière.

*Effet désinhibiteur (anti-autistique): amélioration de la passivité et de l'apragmatisme avec reprise progressive des activités et des initiatives, restauration de la communication.

L'effet sédatif se manifeste dès le début du traitement tandis que les effets antipsychotiques se développent sur plusieurs semaines et les effets désinhibiteurs sur plusieurs mois.

- Autres effets

*Effet anti-émétique : via le blocage des récepteurs D2 de la *trigger-zone* de l'area postrema.

*Effet hypothermisant: via une dépression du fonctionnement des centres thermorégulateurs.

*Prise de poids: Dépression des centres modérateurs de l'appétit avec tendance boulimique.

*Abaissement du seuil épileptogène: action favorisante sur la survenue de crises convulsivantes.

- Principaux effets indésirables

*Syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques: le blocage des récepteurs D2 de la voie mésocorticale aggrave les symptômes négatifs de la schizophrénie.

*Effets neurologiques:

> Syndrome extrapyramidal: le blocage des récepteurs D2 de la voie nigro-striée entraîne des troubles moteurs ressemblant à ceux observés dans la maladie de Parkinson (*parkinsonisme iatrogène*: hypomimie, akinésie, tremblements lents, perte des mouvements automatiques,

hypertonie musculaire de repos...).

> Dystonies aiguës bucco-linguo-oculo-faciales, trismus ou ouverture irréductible de la bouche avec protusion linguale, crises oculogyres, hypersalivation, troubles de la déglutition, torticolis...

> Syndrome akinéto-hypertonique (akathisie ou impossibilité de rester assis, tasikinésie ou impossibilité de rester immobile): manifestations pouvant être transitoires et régressives.

> Dyskinésies tardives: en raison d'un blocage chronique des récepteurs, ces troubles peuvent apparaître (mouvements de la face et la langue de type mâchonnement constant, protrusion de la langue, grimaces, mouvements rapides des membres souvent saccadés ou choréiformes).

Le blocage à long terme des récepteurs D2 au niveau de la voie nigro-striée induit l'hypersensibilisation de ces derniers (*up-regulation*), témoignant de leur tentative à surmonter le blocage induit par les neuroleptiques à l'origine des dyskinésies tardives. Si le blocage des récepteurs D2 est arrêté suffisamment tôt par l'arrêt des neuroleptiques, une diminution de leur nombre ou de leur sensibilité est possible, faisant alors régresser les dyskinésies. Au contraire, à l'issue d'un traitement au long cours, les récepteurs D2 ne peuvent plus revenir à leur état antérieur même après l'arrêt des neuroleptiques et les dyskinésies tardives deviennent irréversibles et persistantes.

*Effets végétatifs: hypotension orthostatique, dysrégulation thermique avec sensibilité au coup de chaleur, syndrome malin des neuroleptiques (cf. Partie II, sous-partie 2-1-c «*Rôle des prescripteurs*»).

*Effets digestifs: Sécheresse buccale, constipation.

*Effets endocriniens: Prise de poids, dépression de l'activité sexuelle, aménorrhée, gynécomastie, galactorrhée.

*Effets cardiaques: allongement de l'intervalle QT et risque de torsades de pointes. Cet effet dépend de la concentration sérique du médicament et de certains facteurs propres au patient qui sont susceptibles de le prédisposer aux torsades de pointes: sexe féminin, maladie cardiaque ischémique, bradycardie, déplétion électrolytique (potassium, magnésium et calcium).

*Troubles psychiques (surtout à doses élevées): abaissement des fonctions cognitives, état d'indifférence et d'apathie.

*Autres complications (plus rares): lucites, dépôts cornéens et cristalliniens, occlusion intestinale, cytolysse hépatique, difficultés à la miction...

La pharmacodynamie des neuroleptiques sur les systèmes de neurotransmission permet de comprendre les effets cliniques et indésirables qui en découlent (voir Annexe 8: «*Pharmacodynamie des neuroleptiques sur les systèmes de neurotransmission*», page 145).

- Principales interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont le plus souvent en lien avec une potentialisation des effets des neuroleptiques: abaissement du seuil épiléptogène, effets indésirables atropiniques, sédation et torsades de pointes (cf. Annexe 9: «*Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques des neuroleptiques*», page 146).

Certaines interactions médicamenteuses sont contre-indiquées: agonistes dopaminergiques (amantadine, bromocriptine, cabergoline, lévodopa, pergolide, pramipexol, quinagolide, ropinirole) en raison de l'antagonisme réciproque des effets sur les récepteurs dopaminergiques. D'autres sont déconseillées: l'alcool par majoration des effets sédatifs.

Enfin, certaines sont à prendre en compte: les antihypertenseurs pour le risque majoré d'hypotension orthostatique et les autres dépresseurs du système nerveux central pour la majoration de la dépression centrale.

N.B.: il faut prêter attention aux neuroleptiques cachés, qui, à fortes doses, sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables extrapyramidaux (métoclopramide, flunarizine, acétylleucine...) et aux interactions pharmacocinétiques avec les inducteurs/inhibiteurs enzymatiques car les neuroleptiques sont métabolisés par le cytochrome P450.

- Contre-indications

Les contre-indications sont spécifiques à la classe de neuroleptiques mais on peut retenir de manière générale: hypersensibilité au principe actif ou aux excipients, risque de glaucome par fermeture de l'angle et risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques (en raison des effets atropiniques), associations médicamenteuses avec l'hydroxyzine, la dompéridone, l'escitalopram, le citalopram (en raison de l'allongement du QT) et les médicaments dopaminergiques (antagonisme réciproque).

b- Particularités [76][77]

Les neuroleptiques de première génération, qualifiés de «typiques», sont caractérisés par la relation de proportionnalité entre efficacité thérapeutique et leur capacité à bloquer le récepteur D2. Mais cette classe est moins homogène sur le plan pharmacologique que ne le laisse penser ce qualificatif de typique.

- Profils pharmacodynamiques

Chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains récepteurs cérébraux. Ils ne bloquent pas tous de la même manière les différents récepteurs adrénergiques, histaminergiques et muscariniques ce qui explique que le profil d'effets indésirables peut varier d'un neuroleptique classique à un autre bien que leur profil d'efficacité soit globalement le même.

Le tableau ci-après permet de résumer les effets de quelques neuroleptiques:

Classe chimique	Molécules	Récepteurs bloqués				
		D1	D2	Alpha 1	H1	Musc
Phénothiazines	Chlorpromazine	++	+++	+++	++	++
	Fluphénazine	+	+++	++	++	++
	Lévomépromazine	+	++	+	++	+
	Cyamémazine	+	+	+	++	+
	Propériciazine		++	+	++	+
	Fluphénazine		++	+	++	+
Butyrophénones	Halopéridol	+	+++	+/-	+	+/-
	Pipampérone	++	++		++	
Thioxanthènes	Flupenthixol	++	+++	++	-	-
	Zuclopenthixol	+	+++	++	-	-
Diphénylpipéridines	Pimozide	-	+++	-	-	-
Benzamides	Sulpiride		+++	-	-	-
	Tiapride		+++		-	
	Sultopride		+++ (D3 ++)		++	

Tableau 17: Effets des neuroleptiques de 1ère génération sur les récepteurs [77]

D1= récepteurs dopaminergiques D1; D2= récepteurs dopaminergiques D2, D3= récepteurs dopaminergiques D3; H1= récepteurs histaminergiques H1, Musc= récepteurs muscariniques.

+= affinité faible; ++= affinité moyenne; +++= affinité forte; +/-=affinité variable selon le modèle expérimental; -= pas d'effet.

- Polarité

Il existe une disparité d'effets pharmacologiques pouvant dépendre de la dose utilisée.

La plupart des phénothiazines utilisées sont principalement sédatives à faible dose, avec peu d'effets extrapyramidaux, et incisives (ou antiproductives) à forte dose. Elles sont réputées pour avoir des propriétés «anxiolytiques» sur l'angoisse psychotique et sont donc utiles pour la sédation de l'angoisse et de l'excitation au cours de la schizophrénie.

La pipothiazine, le sulpiride ou le flupenthixol sont évalués comme préférentiellement désinhibiteurs (ou antidéficitaires) à faible dose et incisifs à dose plus forte et sédatif à très forte dose. Certaines molécules, comme le flupenthixol, ont montré des effets thymiques bénéfiques dans certaines formes dysthymiques de psychoses.

L'halopéridol possède quant à lui un profil intermédiaire.

- Effets indésirables

***Photosensibilisation**: Le risque d'effets indésirables dermatologiques (à type de brûlures cutanées) est augmenté notamment avec les neuroleptiques phénothiaziniques.

***Allongement du QT**: Les neuroleptiques classiques prolongent cet intervalle en retardant la repolarisation par inhibition des canaux potassiques rapides au niveau des cellules sinuales cardiaques. L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner des tachycardies ventriculaires polymorphes capables dans les cas les plus graves de dégénérer en torsades de pointes pouvant entraîner des syncopes voire la mort subite chez le patient.

Les neuroleptiques concernés sont: chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, halopéridol, flupenthixol, zuclopendixol, pimozide, pipampérone, pipotiazine, fluphénazine, dropéridol, propéricazine.

- Interactions médicamenteuses

***Communes aux neuroleptiques phénothiaziniques**: association déconseillée avec le lithium (syndrome confusionnel, hypertonie, hyperflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithémie). Précaution d'emploi avec les topiques gastro-intestinaux (diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques) et les boissons comme le lait, le thé, le café, le jus de fruits (précipitation des phénothiazines). Précaution d'emploi pour l'association entre chlorpromazine (à fortes doses) et les antidiabétiques oraux (élévation de la glycémie). Diminution de l'effet inotrope des digitaliques et médicaments *quinidine-like*.

***Halopéridol**: association déconseillée avec le lithium et précaution d'emploi avec la carbamazépine (diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et baisse de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique).

***Pimozide**: association contre-indiquée avec les antifongiques azolés, les antiprotéases, la fluoxétine, les macrolides, la quinidine et l'hydroquinidine en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointe).

***Sultopride**: association contre-indiquée avec les médicaments donnant des torsades de pointe (amiodarone, halofantrine, sotalol...): risque majoré de torsades de pointe.

2-2- Neuroleptiques de «seconde génération»

a- Caractéristiques communes [77]

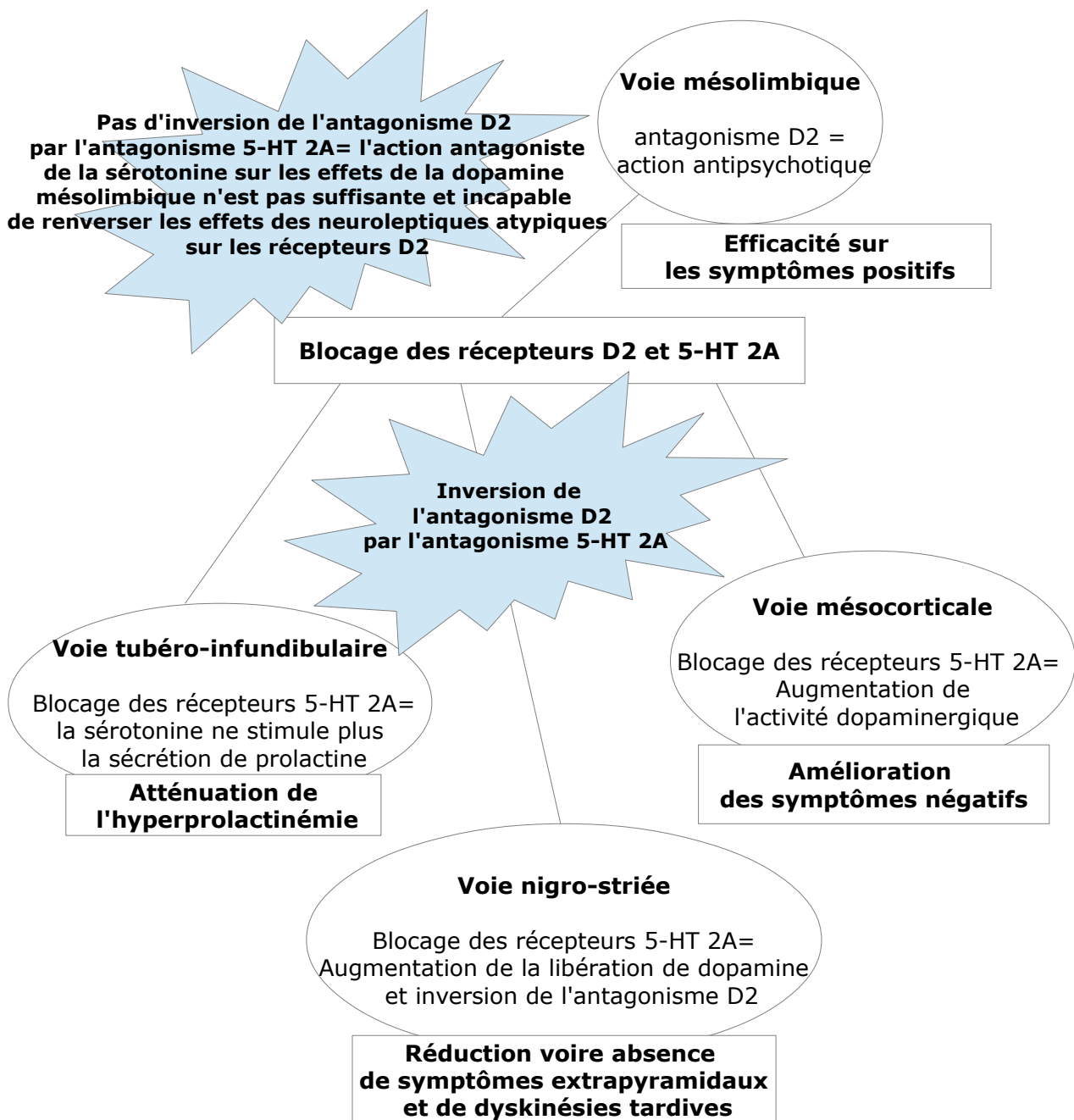


Figure 6: Mécanisme d'action des neuroleptiques atypiques

En résumé, les neuroleptiques atypiques, au contraire des neuroleptiques classiques, vont bloquer la dopamine au niveau de la voie mésolimbique afin de contrer les symptômes positifs de la schizophrénie en évitant l'aggravation des symptômes négatifs et l'apparition de symptômes extra-pyramidaux, de dyskinésies tardives et de l'hyperprolactinémie.

Leurs effets indésirables sont donc largement moindres et reposent sur les différences existant entre les antagonismes sérotoninergiques et dopaminergiques des différentes régions cérébrales, de telle sorte que le blocage simultané des récepteurs D2 et 5-HT 2A par le même médicament provoque des effets opposés chez le même sujet, au même moment.

Les neuroleptiques atypiques ont donc les caractéristiques communes suivantes: efficacité sur les signes positifs de la maladie au moins comparable à celle des neuroleptiques classiques, une action thérapeutique probable sur les symptômes négatifs, les troubles cognitifs et les troubles de l'humeur et une meilleure tolérance (surtout neurologique).

En outre, ils présentent selon les molécules des caractéristiques pharmacologiques communes aux neuroleptiques de première génération en termes d'effets indésirables (cardiaques, végétatifs, endocriniens, digestifs...) et d'interactions médicamenteuses pharmacodynamiques.

b- Particularités [2][77]

En raison de leur action au niveau de plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques sans compter celle sur les autres systèmes de neurotransmission, les neuroleptiques atypiques ne possèdent pas, même s'ils appartiennent à une même classe, les mêmes propriétés. En plus de cela, ils diffèrent par leurs caractéristiques cliniques au-delà de la définition donnée à l'atypie à savoir des effets extrapyramidaux limités et une action antipsychotique.

Certains antagonistes sérotonine-dopamine sont dépourvus des caractéristiques des neuroleptiques atypiques: la loxapine par exemple est considérée comme un neuroleptique de 1ère génération particulièrement à fortes doses. D'autres médicaments, comme l'amisulpride et l'aripiprazole, induisent peu de symptômes extrapyramidaux mais ne sont pas forcément des antagonistes sérotonine-dopamine. Enfin, certains antagonistes sérotonine-dopamine perdent à forte dose leur propriétés atypiques comme la rispéridone. Ainsi, l'antagonisme sérotonine-dopamine ne constitue pas une explication suffisante de toutes les propriétés de ces médicaments uniques.

Le tableau ci-après est une synthèse des particularités pharmacologiques des antipsychotiques réalisée à partir des données issues de l'ouvrage de Thierry d'Amato et Mohammed Saoud «*La schizophrénie de l'adulte: des causes aux traitements*»:

Molécule	Affinité pour les récepteurs	Effets cliniques positifs	Effets cliniques négatifs
Clozapine (prototype des neuroleptiques atypiques)	Profil le plus complexe Récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3, D4, D5) Récepteurs sérotoninergiques (5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7) Récepteurs histaminergiques H1 Récepteurs cholinergiques muscariniques (M1, M2, M3; M5) Récepteurs noradrénergiques (alpha-1 et -2)	Action thérapeutique supérieure dans les cas des schizophrénies résistantes (<i>Wahlbeck et al., 2000</i>) Réduction significative du risque suicidaire (<i>Chakos et al., 2001</i>) Réduction de l'hostilité et des troubles comportementaux (<i>Buckley et al., 2003</i>) Effet procognitif (<i>McGurk, 1999</i>) Faible risque de survenue d'effets extrapyramidaux, d'anomalies de la conduction, d'hyperprolactiémie et de troubles sexuels	Risque vital: agranulocytose → risque <0,6% depuis l'instauration de la surveillance hématologique Risque de crises épileptiques (fortes doses++) Risque important de: Prise de poids (blocage des récepteurs H1 et antagonisme 5HT2C), Sédation (effets antihistaminergiques), Sialorrhée, Hypotension orthostatique, Effets anticholinergiques, anomalies métaboliques
Risperidone	Profil le plus simple: Récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3, D4) Récepteurs sérotoninergiques (5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT7) Récepteurs noradrénergiques (alpha-1 et -2)	Atypique à faible dose Très efficace contre les symptômes positifs et réduction des symptômes négatifs/neuroleptiques classiques Faible incidence de dyskinésies tardives lors d'une utilisation prolongée Efficacité chez les patients présentant des troubles de l'humeur avec des caractéristiques psychotiques ou un trouble schizoaffectif (<i>Dwight et al., 1994</i>) Sans égaler la clozapine, améliore certains patients non répondeurs aux neuroleptiques classiques Amélioration des fonctions cognitives	Risque d'effets extrapyramidaux dose-dépendant (quasi-nul pour dose <5mg/j) Augmentation des taux de prolactine, même à faibles doses Hypotension orthostatique Tachycardie Prise de poids modérée et/ou anomalies métaboliques <i>Moins fréquemment: sédation et effets anticholinergiques</i>

<p>Olanzapine</p>	<p>Profil pharmacologique complexe</p> <p>Récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3, D4, D5)</p> <p>Récepteurs sérotoninergiques (5HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6)</p> <p>Récepteurs cholinergiques muscariniques (M1, M2, M3, M5)</p> <p>Récepteurs noradrénergiques alpha-1</p> <p>Récepteurs histaminergiques H1</p>	<p>Faible incidence des dyskinésies tardives lors d'une utilisation prolongée</p> <p>Sans égaler la clozapine, amélioration chez certains patients non répondeurs aux neuroleptiques classiques</p> <p>Très efficace sur les symptômes positifs, amélioration des symptômes négatifs/neuroleptiques classiques</p> <p>Amélioration de l'humeur et des fonctions cognitives</p>	<p>Prise de poids +++ = risque de diabète de type II, d'hypertension, hyperlipidémie (via une augmentation de la sécrétion d'insuline)</p> <p>Risque d'effets extrapyramidaux dose-dépendant (quasi-nul pour dose < 17,5mg/j)</p> <p><i>Moins fréquemment: sédation, hypotension, tachycardie, anomalies de la conduction cardiaque, hyperprolactinémie, troubles sexuels</i></p>
<p>Quétiapine</p>	<p>Agoniste partiel 5HT1A</p> <p>Récepteurs sérotoninergiques (5HT2A, 5HT2C)</p> <p>Récepteurs adrénergiques alpha-1</p> <p>Récepteurs histaminergiques H1</p>	<p>Chez les patients parkinsoniens ayant un trouble psychotique: moins d'induction d'effets extrapyramidaux → meilleure tolérance (<i>Marsh, 2004</i>) et amélioration cognitive sans aggravation des troubles moteurs (<i>Juncos et al., 2004</i>)</p> <p>Effet procognitif (mémoire verbale, attention et fonctions exécutives) (<i>Velligan et al., 2002</i>)</p>	<p>Risque important de vertiges, somnolence, sécheresse buccale</p> <p>Risque modéré de prise de poids et d'anomalies métaboliques</p>
<p>Aripiprazole</p>	<p>Agoniste partiel D2 et 5HT1A + antagoniste D3, 5HT2A, 5HT2C et 5HT7</p> <p>Récepteurs adrénergiques (alpha-1 et -2)</p> <p>Récepteurs histaminergiques H1</p>	<p>Faible risque d'effets extrapyramidaux</p> <p>Efficace sur les signes positifs et négatifs</p>	<p>Risque d'insomnie >> neuroleptiques classiques</p> <p>Risque modéré d'anxiété (en début de traitement)</p> <p><i>Moins fréquemment: tachycardie, hypotension orthostatique, prise de poids, anomalies métaboliques, effets anticholinergiques, hyperprolactinémie, troubles sexuels, allongement QT</i></p>

Amisulpride	Récepteurs dopaminergiques (D2, D5) → double mécanisme d'action selon la dose * <u>Faible dose</u> (50 à 300mg)= augmentation libération dopamine= efficacité sur les symptômes négatifs et dépressifs * <u>Fortes doses</u> (400 à 1200mg)= inhibition dopaminergique au niveau limbique et préfrontal= effet antipsychotique	Action antidépressive à faible dose (50 à 100mg/j) et Action sur les symptômes négatifs entre 100 et 400 mg/j (<i>Pani et Gessa, 2002</i>) Réduction des taux de rechute (<i>Colonna et al., 2001</i>) et absence d'effets délétères sur la cognition /neuroleptiques classiques et réel effet procognitif sur les fonctions exécutives (<i>Tyson et al., 2004</i>)	Risque modéré d'hyperprolactinémie, de troubles sexuels et de sédation <i>Moins fréquemment: hypotension, tachycardie, anomalies de la conduction cardiaque</i>
--------------------	---	---	--

Tableau 18: Particularités pharmacologiques des neuroleptiques atypiques [2]

3- Limites thérapeutiques des neuroleptiques : légitimité de l'antonymie «neuroleptique» / «anti-schizophrénique»

3-1- Neuroleptiques typiques versus neuroleptiques atypiques : un conflit sémantique encore d'actualité ?

a- La catalepsie comme déterminisme restreint d'un neuroleptique [2][18]

Lorsque Delay et Deniker ont proposé leur définition du neuroleptique, celle-ci soulignait que les effets secondaires étaient intimement liés à l'efficacité thérapeutique.

Ensuite, Carlsson et Linqvist ont démontré chez l'animal que tous les neuroleptiques connus bloquaient la transmission dopaminergique en antagonisant les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques avec une hyperactivité compensatrice dans les neurones présynaptiques. Ce constat était objectivé lors des traitements aigus via l'augmentation de la teneur en métabolites de la dopamine comme témoins du blocage de la transmission dopaminergique et d'une augmentation du *turn over* de la dopamine.

Par un raisonnement un peu trop simpliste, selon Thierry d'Amato, cet effet démontré chez l'animal permettait d'expliquer l'effet antipsychotique constaté en clinique humaine. Le dogme des neuroleptiques voyait le jour et un argument important en faveur de cette hypothèse était constitué par le fait que tous les neuroleptiques connus jusque là étaient capables de se fixer sur les récepteurs dopaminergiques et qu'ils avaient une affinité relative pour les récepteurs de type D2 pour lesquels une corrélation avait été démontrée avec leur potentiel clinique (*Seeman, 1987*).

L'occupation des récepteurs D2 paraît encore aujourd'hui le mécanisme d'action le plus probable même s'il n'est pas le seul en cause (*Kerwin, 1994; Wiesel, 1994*). Ceci a été à l'origine de l'hypothèse dopaminergique des psychoses qui a permis, certes, de mieux comprendre la neurotransmission dopaminergique mais qui n'a pas conduit à la préparation de nouveaux produits plus efficaces et mieux tolérés, comme le souligne Jean Daléry, jusqu'à l'apparition de la clozapine.

Les neuroleptiques classiques et les modèles existants des troubles schizophréniques ont longtemps mis de côté la qualité de vie des patients et de leurs proches et ont appauvri considérablement la recherche clinique et psychopharmacologique.

En effet, le modèle clinique prévalent à l'époque consistait en une dichotomie «symptômes positifs/symptômes négatifs» où l'accent était principalement mis sur les manifestations objectives psychotiques en négligeant d'autres dimensions symptomatiques de la maladie.

L'efficacité des neuroleptiques était évaluée en référence aux effets attendus sur les manifestations positives de la maladie et a eu pour corollaire l'attente d'un effet sédatif initial dans le traitement des états psychotiques aigus et la confusion entre un effet «anti-agitation» et effet «thérapeutique» reste encore largement partagée par une majorité de cliniciens, selon le psychiatre Christophe Lançon.

b- Concept novateur de l'atypie : dépasser les anciens postulats scientifiques [2][18] [77]

L'atypie des neuroleptiques de deuxième génération est habituellement expliquée par des propriétés pharmacodynamiques différentes de celles des neuroleptiques de première génération et supposée rendre compte d'une incidence moindre des effets indésirables extrapyramidaux, d'une moindre hyperprolactinémie ainsi que d'une plus grande efficacité sur les symptômes négatifs et dans les formes de schizophrénies pharmacorésistantes.

La notion d'atypicité soulève la question même de l'existence d'effets secondaires comme corollaire d'un effet thérapeutique: la clozapine, pour la première fois, avait permis de démontrer l'absence de lien entre efficacité thérapeutique et effets extrapyramidaux.

Cette remise en question obligea à définir de manière plus objective les critères d'efficacité des stratégies de traitements: pendant longtemps, les patients étaient considérés comme peu capables de donner un point de vue fiable sur les effets des traitements et la psychiatrie s'est alors longtemps contentée d'évaluer les effets thérapeutiques via un point de vue comportemental en négligeant leur point de vue et celui de leur entourage.

Ainsi, les neuroleptiques atypiques ont permis d'introduire des changements non négligeables dans l'évaluation des effets thérapeutiques et secondaires des stratégies de traitements par l'introduction d'indicateurs de qualité de vie ou de santé perçue.

L'introduction du concept d'atypie obligea également à remettre en cause le modèle clinique dichotomique des troubles schizophréniques prévalant au début des années 80: l'absence de propriété sédatrice, indépendante de l'amélioration à moyen et long terme des patients, à certainement rendu plus délicate l'utilisation des neuroleptiques atypiques en pratique hospitalière quotidienne, comme le souligne le psychiatre Christophe Lançon.

Il est pourtant admis aujourd'hui qu'il est nécessaire de prendre en compte les manifestations négatives, les troubles de l'humeur et les perturbations cognitives dans l'évolution et le pronostic des troubles schizophréniques. Les neuroleptiques atypiques offrent à ce titre la possibilité d'explorer de nouvelles cibles thérapeutiques et sont porteurs de nouveaux effets thérapeutiques: ils sont efficaces sur les manifestations négatives de la schizophrénie et améliorent le fonctionnement cognitif des patients.

L'atypie est finalement de considérer que le pronostic des troubles schizophréniques n'est pas seulement lié à un effet antidélicirant ou au contrôle de l'agitation mais plutôt à l'amélioration des troubles cognitifs et des manifestations déficitaires. Elle n'est pas, comme le souligne Thierry d'Amato, qu'une affinité particulière pour un type donné de récepteurs qui donne l'illusion aux cliniciens que tous ces médicaments peuvent être prescrits dans une même indication et qu'il est possible de définir un profil biochimique de la typicité et de l'atypicité.

En effet, les neuroleptiques atypiques sont très hétérogènes dans leurs profils pharmacologiques, d'autres atypies (effets indésirables métaboliques) peuvent les distinguer des neuroleptiques de première génération et le rapport bénéfice/risque des molécules de cette classe reste encore à préciser.

c- Intérêts et limites des générations de neuroleptiques [2][18][77]

L'introduction des neuroleptiques classiques a profondément modifié le devenir des patients psychotiques au prix d'effets indésirables neurologiques source de handicaps majeurs et de souffrances pour les patients et leur entourage ainsi que de stigmatisation pour les malades et leurs soignants au travers de l'aspect du patient «neuroleptisé», qui reste une figure identificatoire de la maladie mentale ou de la folie, comme le fait remarquer le psychiatre Christophe Lançon.

Les neuroleptiques classiques aggravent les manifestations déficitaires de la schizophrénie et les troubles cognitifs. Pour ces derniers, soit par une altération directe du fonctionnement cognitif ou indirectement par l'intermédiaire des dyskinésies tardives. D'autant plus que ces effets délétères peuvent être aggravés par la prescription concomitante de médicaments correcteurs anticholinergiques. Cependant, les compétences sociales et les possibilités de réhabilitation sont grandement dépendantes du fonctionnement cognitif des patients souffrant de schizophrénie.

La reconnaissance et la prise en compte de ces effets indésirables a constitué une avancée majeure pour la qualité de vie des patients. Les changements induits par les neuroleptiques atypiques notamment dans les conceptions des troubles schizophréniques et leur traitement représentent un espoir pour la recherche et pour les patients.

Seulement, l'arrivée de ces médicaments n'a été qu'une évolution sur le plan thérapeutique dans la prise en charge des psychoses car les différences qu'on attribue habituellement entre les deux générations de neuroleptiques n'ont pas le caractère majeur qu'on leur suppose: il est difficile d'établir un effet de classe au sein des neuroleptiques de deuxième génération en raison de leur hétérogénéité et les avantages obtenus pour les effets extrapyramidaux doivent être tempérés en raison de leurs effets métaboliques.

Les neuroleptiques représentent depuis plus de 60 ans l'essentiel du traitement pharmacologique de la schizophrénie bien que sont souvent prescrits d'autres médicaments comme les thymorégulateurs et les anxiolytiques.

Leur efficacité à court terme n'est pas discutée, efficaces sur les états d'agitation et l'agressivité, ils ont considérablement modifié l'ambiance des établissements psychiatriques, comme le rappelle Alain Bottéro, et ont permis de faire sortir une bonne partie des psychotiques chronicisés dans les institutions jusqu'alors. Ils assurent la réduction des symptômes psychotiques qui apparaît entre 6 à 12 semaines après le début du traitement, permettent aux patients de rester asymptomatiques et rendent les rechutes moins fréquentes et moins intenses avec moins de réhospitalisations et une meilleure réadaptation sociale.

À ce titre, le terme de «*neuroleptique*» a été progressivement remplacé par celui d'«*antipsychotique*».

Cependant, leur efficacité à long terme sur le pronostic et de le devenir des malades est difficilement évaluable même si les cliniciens s'accordent pour établir un bilan positif.

Bien que les neuroleptiques constituent le traitement le plus probant des psychoses schizophréniques, ils ne permettent pas toujours d'atteindre la guérison: selon Robinson et al., 47,2% des patients atteignent la rémission symptomatique après 5 ans et 25,5% l'amélioration fonctionnelle et sociale. Seuls 13,7% présentent les critères de rétablissement complet.

Les principes de la prise en charge font par conséquent aussi appel à l'établissement d'une alliance thérapeutique avec le patient afin d'assurer la continuité des soins en privilégiant un travail en réseau, à la prise en charge précoce des épisodes aigus, à la prise en compte de l'évolution au long cours de la maladie, au repérage des modifications cognitives et comportementales ainsi que des troubles de l'humeur qui peuvent indiquer les prémises d'une rechute, à l'éducation du patient et des proches ainsi qu'à la surveillance de l'observance et à l'amélioration des conditions de vie et de la qualité des relations interpersonnelles du patient.

Le débat théorique entre neuroleptiques classiques et atypiques n'est pas, à proprement parler, la remise en question d'un dogme des neuroleptiques au travers de l'existence des effets extrapyramidaux et va, comme le soutient le psychiatre Christophe Lançon, plus loin que la simple critique de médicaments vieux de plus de 50 ans. Le choix ne se fait pas entre des médicaments «anciens» et «nouveaux» mais davantage dans la manière d'entrevoir actuellement les traitements des troubles schizophrènes.

Enfin, la dérive sémantique qui tend à opposer les neuroleptiques («les mauvais») représentant les médicaments de première génération et les antipsychotiques («les bons») n'est pas fondée sur le plan pharmacologique et est sous-tendue essentiellement par des objectifs commerciaux ou marketing, d'après Stephen Stahl.

3-2- Les autres médicaments utilisés dans la schizophrénie

Le recours à la comédication chez les patients souffrant de schizophrénie est largement répandue. Elle consiste en la prescription d'un médicament appartenant à une autre classe thérapeutique que les antipsychotiques avec pour objectif le traitement des symptômes annexes, non psychotiques, à savoir la comorbidité [78]. D'autre part, certains médicaments sont associés aux antipsychotiques dans le but de corriger les effets indésirables iatrogènes de ces derniers (*correcteurs*).

a- Les antidépresseurs

La dépression est fréquemment associée à la schizophrénie: on estime qu'elle concerne 25% des patients. Selon les études, elle toucherait entre 7% et 75% de la population de patients souffrant de schizophrénie en France. Pour le clinicien, le plus difficile réside dans la distinction entre les éléments dépressifs et les symptômes négatifs de la schizophrénie. [78][79]

Elle peut survenir à tout moment de l'évolution du trouble schizophrénique. La dépression post-psychotique, qui se manifeste lorsque la phase aiguë psychotique est en rémission, est celle qui bénéficie d'une définition consensuelle dans le DSM V: elle concerne 16% des patients schizophréniques. [79]

Deux méta-analyses ont objectivé l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs associés à la schizophrénie mais en raison de biais de publication et d'un nombre trop faibles d'études, le degré de confiance accordé à ces résultats n'est pas élevé. Néanmoins, il est admis que ne pas traiter la dépression chez un patient atteint de schizophrénie est associé à un plus haut risque de rechute et de passage à l'acte suicidaire. [80]

La prescription associée d'antidépresseurs et d'antipsychotiques est une pratique courante: elle concerne 25 à 40% des patients souffrant de schizophrénie en ambulatoire. Par leur meilleure sécurité d'emploi, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont recommandés en première intention. [80]

L'existence d'interactions métaboliques et pharmacocinétiques entre antidépresseurs et antipsychotiques en lien avec le rôle des différents cytochromes doit être considéré afin de prédire et de prévenir les interactions ayant un impact clinique. Administrés avec des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques des différentes isoformes du cytochrome P450, les

taux plasmatiques des antipsychotiques peuvent se voir respectivement réduits ou augmentés, modifiant ainsi l'efficacité ou les effets indésirables de ces derniers. [81]

Par exemple, l'association clozapine-fluvoxamine doit être évitée en raison du risque d'augmentation de la toxicité hématologique de la clozapine (cf. annexe 10: « *Inhibition de la métabolisation de certains antipsychotiques par l'enzyme P450 induite par certains antidépresseurs*», page 147).

b- Les anxiolytiques

L'anxiété concerne 60% des patients atteints de schizophrénie. Elle est un facteur majeur contribuant à une faible qualité de vie, à une augmentation du risque de suicide et à un fonctionnement social moindre mais elle reste cependant sous-estimée. Les troubles de la communication inhérents à la schizophrénie peuvent, en outre, masquer les symptômes d'anxiété. [82]

Les benzodiazépines sont les anxiolytiques les plus couramment utilisés en tant que traitement d'appoint: dans la schizophrénie, ils permettent de diminuer l'anxiété, d'améliorer le sommeil et d'assurer la sédation de l'agitation psychotique. De plus, ces médicaments sont utilisés dans certains états catatoniques. Associées aux antipsychotiques, les benzodiazépines (à fortes doses) permettent de diminuer l'angoisse psychotique. Elles présentent également un double intérêt: diminuer la posologie des neuroleptiques et, de fait, certains effets indésirables.[78]

Les benzodiazépines sont parfois utilisées comme traitement des effets indésirables des neuroleptiques de première génération comme l'akathisie. L'étude en double aveugle de Horiguchi et al. a montré l'efficacité du clonazépam sur l'akathisie et le syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques conventionnels à l'arrêt des correcteurs antiparkinsoniens chez des patients atteints de schizophrénie chronique. [83]

Néanmoins, avec les neuroleptiques de seconde génération, l'association avec la quétiapine, l'olanzapine et la clozapine doit être évitée en raison de leur capacité sédatrice intrinsèque et déconseillée avec la clozapine en raison du risque de collapsus pouvant entraîner le décès du patient. [78] De plus, la prescription de benzodiazépines chez des patients atteints de schizophrénie présentant une problématique d'abus ou de dépendance à une substance est controversée: l'utilisation de ces médicaments peut exacerber les troubles liés à l'abus de substance préexistants. [78]

c- Les thymorégulateurs

Les troubles de l'humeur associés aux troubles psychotiques expliquent l'association des thymorégulateurs chez près d'un patient sur quatre: ces derniers sont prescrits en association aux antipsychotiques dans les troubles schizo-affectifs et en association aux antipsychotiques dans les états d'excitation ou d'agressivité des formes résistantes. [78]

Comme les antipsychotiques de seconde génération (amisulpride, azipiprazole, olanzapine, quétiapine ou rispéridone) présentent une efficacité antimaniaque et prophylactique, ils sont indiqués en première intention dans l'accès schizomaniaque du trouble schizo-affectifs associés à un thymorégulateur (divalproate, lithium, carbamazépine ou -hors autorisation de mise sur le marché- lamotrigine et gabapentine). Dans les tableaux résistants à au moins deux antipsychotiques prescrits à posologie suffisante, l'utilisation de la clozapine est préconisée. [84]

L'association de lithium avec les antipsychotiques de seconde génération augmente le risque de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques imposant une surveillance clinique à la recherche de signes de ce dernier. [78]

La carbamazépine est un inducteur enzymatique qui peut diminuer les taux plasmatiques ou inhiber l'activité des antipsychotiques de seconde génération comme la rispéridone ou l'olanzapine nécessitant une surveillance clinique et une éventuelle adaptation posologique de l'antipsychotique. Son utilisation conjointe avec la clozapine est contre-indiquée en raison de l'augmentation du risque d'agranulocytose. [78]

Selon Citrome et al., l'utilisation concomitante de thymorégulateurs chez des patients atteints de schizophrénie avoisine les 50% lors d'une réponse insuffisante à un antipsychotique [85]. L'ajout de médicaments adjuvants à un antipsychotique, comme la carbamazépine, en vue de potentialiser la réponse thérapeutique chez les patients schizophrènes chroniques résistants, est une pratique dont l'efficacité mérite toutefois d'être confirmée. [78]

d- Les correcteurs [86]

- Les correcteurs anticholinergiques:

Les trois médicaments anticholinergiques utilisés dans la maladie de Parkinson ont également l'indication dans la prise en charge des effets indésirables extrapyramidaux causés par les neuroleptiques: Trihéxyphénidyle (Artane® ou Parkinane®), Tropatépine (Lepticur®) et Bipéridène (Akinéton®).

L'OMS rappelle que l'utilisation prophylactique d'anticholinergiques chez les patients traités par antipsychotiques n'est pas recommandée et ne peut être justifiée qu'au début du traitement seulement pour être arrêtée ensuite. Certains antipsychotiques n'entraînent pas ou très peu d'effets neurologiques, ainsi ils ne sont pas forcément nécessaires. La nécessité de ces médicaments doit être réévaluée dans les 3 à 4 mois car les effets indésirables peuvent diminuer au bout de quelques semaines ou mois.

Ces médicaments peuvent masquer la survenue d'effets indésirables de type anticholinergique émanant des neuroleptiques et camoufler voire aggraver le développement de dyskinésies tardives. En outre, ils sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables centraux mettant à mal l'efficacité des neuroleptiques (délirium, confusion, symptômes psychotiques) et peuvent entraîner un risque d'abus et de dépendance. Plus précisément, le bipéridène peut entraîner un syndrome confusionnel et l'Artane® est connu pour entraîner un risque d'abus et de dépendance.

- Les correcteurs de l'hypotension:

L'Heptaminol (Heptamyl®) est utilisé dans le traitement de l'hypotension orthostatique induite par les médicaments psychotropes. La Commission de la Transparence de la HAS a réévalué en 2014 le rapport bénéfices/risques de ce médicament et a jugé son Service Médical Rendu insuffisant. Son bénéfice n'a pas été établi d'autant plus que des effets indésirables rares, mais graves, peuvent survenir (tachycardie, affections cutanées).

- Les correcteurs de la constipation:

Les laxatifs de lest (Normacol®, Spagulax®) et les laxatifs osmotiques (Forlax®, Duphalac®, Microlax®) sont indiqués en première intention. Les laxatifs lubrifiants (Lansoyl®) ne doivent pas être utilisés pendant plus de 15 jours en raison du risque de carences vitaminiques en vitamines liposolubles (A,D,E,K) et les laxatifs stimulants (Dulcolax®, Jamiylène®) sont à déconseiller en raison du risque de pertes électrolytiques et d'apparition de la «*maladie des laxatifs*».

- Les correcteurs de la sécheresse buccale:

Anétholtrithione (Sulfarlem S25®) et sprays buccaux hydratants (Aequasyal®, Artisial®).

II- Pratique clinique de l'utilisation des neuroleptiques et perspectives médicamenteuses d'avenir

1- Critères de choix d'un traitement neuroleptique idéal : vers une approche thérapeutique personnalisée

1-1- Critères médicament/maladie

a- Pharmacodynamie des neuroleptiques : cibles pharmacologiques et pléiotropie d'effets

Le système dopaminergique se situe au coeur de la physiopathologie du traitement de la schizophrénie: tous les antipsychotiques sont capables de moduler la transmission dopaminergique notamment en bloquant le récepteur D2 qui reste la cible pharmacologique commune à toutes les molécules actuellement commercialisées. Seul l'aripiprazole possède un mécanisme d'action particulier en tant qu'agoniste partiel des récepteurs D2. [2][3]

Les antipsychotiques, de première ou deuxième génération, présentent des affinités relatives pour différents types de récepteurs traduisant leur hétérogénéité pharmacodynamique et leur conférant, cas par cas, des particularités pharmacologiques. Le rôle d'autres sous-types de récepteurs dopaminergiques que le récepteur D2 et de récepteurs variés (sérotoninergiques, histaminergiques, dopaminergiques, cholinergiques, noradrénergiques, glutamatergiques) ont ainsi pu être mis en évidence dans la physiopathologie de la maladie conduisant à l'approche multidimensionnelle de cette dernière. [87]

Le neuroleptique idéal devrait posséder, selon le docteur en médecine R. Bordet, un effet pharmacodynamique pléiotrope en interagissant de manière positive avec une grande partie des récepteurs impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie sous-tendant l'ensemble des symptômes de la maladie (positifs, négatifs, cognitifs et affectifs). [87]

L'annexe 11 intitulée «*Effets pharmacodynamiques pléiotropes*» page 148 met en évidence les principaux récepteurs impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie et les interactions souhaitées (antagonisme, agonisme ou agonisme partiel) dans leurs modulations.

b- Effets thérapeutiques : hétérogénéité des dimensions de la maladie et modification de son cours évolutif

La schizophrénie recouvre des symptômes variés regroupés en 4 dimensions: positive (délires, hallucination), négative (repli sur soi, apragmatisme), cognitive (mémoire, attention, fonctions exécutives) et affective. Un traitement antipsychotique idéal doit pouvoir prendre en charge ces quatre dimensions symptomatiques en minimisant le risque de pharmacorésistance selon R. Bordet. [87]

Les effets thérapeutiques des antipsychotiques démontrent qu'ils agissent sur plusieurs fonctions distinctes et qu'ils n'ont pas tous une action équivalente et qu'un même médicament peut aussi exercer des effets différents en fonction de la posologie employée, comme nous l'avons vu dans la pharmacologie des neuroleptiques.

Les principaux effets communs aux antipsychotiques sont les effets sédatifs, incisifs et désinhibiteurs. Les antipsychotiques atypiques ont en plus montré des effets thymorégulateurs marqués et sont aussi capables d'améliorer les symptômes cognitifs de la schizophrénie comme la fluidité du discours, l'apprentissage de séries et les fonctions exécutives. [77]

L'efficacité des deux générations d'antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie a été comparée par l'étude CutLASS réalisée au Royaume-Uni en 2006: à 12 mois, il n'y a pas eu de différence entre les antipsychotiques de première génération et les antipsychotiques de deuxième génération sur les scores de qualité de vie de l'échelle QIS (Quality of Life Scale). L'amélioration des symptômes de schizophrénie quantifiés par l'échelle PANSS était comparable entre les deux générations [88]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude randomisée EUFEST [89]. De plus, la comparaison des antipsychotiques de seconde génération entre eux n'a pas permis de mettre en évidence de produits présentant une supériorité d'action par rapport aux autres. [87]

Ces résultats ont été nuancés à la suite d'une méta-analyse publiée dans la revue *Lancet* en 2013 regroupant 212 études entre 1955 et 2012 suggérant que certains antipsychotiques de seconde génération (clozapine, amisulpride, olanzapine et rispéridone) sont significativement plus efficaces que l'halopéridol. [90]

Des travaux expérimentaux évaluent le potentiel «*neuroprotecteur*» des antipsychotiques via leur capacité à exercer des effets favorisant la synaptogénèse et la neurogénèse, intéressants dans la perspective de modification du cours évolutif de la schizophrénie. Un antipsychotique idéal doit être capable, d'après R. Bordet, d'agir à un niveau étiologique pour ralentir le processus dégénératif ou stimuler des mécanismes compensateurs afin d'apporter une amélioration fonctionnelle. Ces possibilités sont encore à l'étude. [87]

1-2- Critères médicament/malade

a- Tolérance des neuroleptiques et modalités d'administration

La tolérance des neuroleptiques doit être considérée en regard des effets indésirables qu'ils sont susceptibles d'entraîner et qui peuvent selon les cas, altérer la qualité de vie du patient et être un frein à l'observance et dans les cas les plus graves entraîner des conséquences délétères pour le patient; mettant à mal le rapport bénéfices/risques du médicament. [87]

Les neuroleptiques sont une classe pharmacologique très hétérogène de ce point de vue. Une méta-analyse a comparé les profils d'effets indésirables (toutes causes confondues, gain de poids, effets extrapyramidaux, hyperprolactinémie, allongement QT et sédation) de 15 molécules versus placebo [90] (cf. Annexe 12: «*Effets indésirables des antipsychotiques versus placebo*», page 150).

L'ensemble des résultats révèle que:

- pour les effets métaboliques (prise de poids): l'olanzapine et la clozapine sont celles qui entraînent le plus;
- pour les effets extrapyramidaux: l'halopéridol est le plus pourvoyeur et la clozapine et la quétiapine sont les mieux tolérés (même si l'incidence est plus faible avec la seconde génération);
- pour l'hyperprolactinémie: les antipsychotiques de première génération, la rispéridone et l'amisulpride présentent le risque le plus élevé et la clozapine et la quétiapine sont les mieux tolérées;
- pour l'allongement de l'espace QT: les antipsychotiques de seconde génération sont à risque plus élevé (sauf aripiprazole).

Les formes galéniques des neuroleptiques sont variées (formes buvables en gouttes, comprimés, comprimés orodispersibles, injections intramusculaires...) et représentent un facteur d'acceptation du traitement par le patient en lien avec l'observance médicamenteuse.

Une étude sur 92 patients bénéficiant d'un suivi ambulatoire a montré une préférence approximativement équivalente (30%) entre 3 formes d'administration principales: les comprimés, les comprimés orodispersibles et les injections. Les patients ont donné plus d'avantages à la forme injectable que d'inconvénients mais aussi, plus d'avantages pour les injections que pour les comprimés [91]. En 2005, B.Lachaux a diffusé un questionnaire auprès d'un large échantillon de patients atteints de schizophrénie mettant en évidence que 44% d'entre eux étaient prêts à prendre un traitement par injection [92].

b- Recherche du rapport bénéfices/risques optimal [87]

L'antipsychotique idéal doit inclure dans sa définition le paramètre de risque médicamenteux global. Même si les effets extrapyramidaux ont une incidence plus marquée avec la première génération, d'autres effets indésirables se sont révélés avec l'usage des molécules de la deuxième génération soulignant un autre niveau d'atypie et d'hétérogénéité au sein de cette classe.

La recherche du rapport bénéfices/risques optimal par comparaison des antipsychotiques ne peut se faire sans tenir compte de la variabilité interindividuelle. Le meilleur profil d'antipsychotique à utiliser doit intégrer, pour chaque patient, son profil clinique, ses antécédents personnels ou familiaux, ses comorbidités, les associations médicamenteuses, l'observance ainsi que les données pharmacogénétiques qui permettent de prévoir la réponse thérapeutique en fonction des polymorphismes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. À ce titre, le prescripteur doit prendre en compte la balance bénéfices/risques comme il le fait pour tout traitement.

En conclusion, pour R. Brodet, chaque molécule devrait se confronter à ces critères visant à tendre vers un traitement idéal mais cela demande la réalisation d'études comparatives plus précises et la réalisation d'un travail pour le moins colossal. En outre, chaque patient représente aussi un cas unique. Au-delà du concept d'*atypie* et de neuroleptique *idéal*, il faut plutôt envisager une approche personnalisée qui tient compte autant du médicament que des caractéristiques du patient et de façon plus globale, de l'avancée des connaissances concernant la schizophrénie.

2- Bon usage des neuroleptiques

2-1- Maniement des neuroleptiques

Même s'ils sont efficaces, les neuroleptiques sont associés à une augmentation de la morbi-mortalité du fait de leurs effets indésirables parfois sévères (principalement neurologiques, métaboliques et cardiovasculaires) nécessitant leur maniement correct.

Les prescripteurs doivent tenir compte des recommandations thérapeutiques en vigueur et assurer la surveillance du traitement dans l'optique d'une prise en charge de leurs patients optimisée.

a- Recommandations thérapeutiques actuelles

- Traitement des phases aiguës [93][94]

*Épisode psychotique aigu: l'objectif est d'apaiser rapidement les symptômes productifs ainsi que l'anxiété et la désorganisation qui mettent en danger le patient et son entourage en favorisant la survenue de passages à l'acte auto- ou hétéro-agressifs. Les recommandations internationales de 2012 de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) préconisent en première intention l'introduction d'un antipsychotique de seconde génération du fait d'un meilleur profil de tolérance.

Si les symptômes persistent, après vérification de l'observance, une adaptation posologique peut être envisagée en surveillant étroitement l'efficacité et la tolérance du traitement. Si la réponse reste insuffisante après 4 à 8 semaines de traitement, l'antipsychotique initial sera remplacé par un autre qui pourra être de première ou de seconde génération.

Pour limiter le risque de rechutes, le traitement devra être poursuivi 1 à 2 ans après la rémission d'un premier épisode et jusqu'à 5 ans en cas de récives.

*Agitation aiguë: les antipsychotiques peuvent être indiqués à visée symptomatique en raison de leurs propriétés sédatives et inhibitrices où seules les formes injectables possèdent l'AMM dans cette indication. Les recommandations internationales préconisent l'usage d'antipsychotiques de seconde génération pour leur meilleure tolérance, comme l'olanzapine ou la rispéridone mais qui n'ont pas l'AMM dans cette indication en France alors que la cyamémazine et la chlorpromazine sont préconisées par l'ANSM.

L'administration par voie orale à dose minimale efficace est préférée en l'absence de refus par le patient. L'association antipsychotique/benzodiazépine peut aussi être utilisée dans cette indication sous couvert d'une surveillance rapprochée.

*Crise suicidaire: les benzodiazépines sont souvent prescrites dans ce contexte même si leurs propriétés désinhibitrices peuvent favoriser un passage à l'acte à doses non sédatives (souvent employées pour limiter le risque de dépression respiratoire). Aucun antipsychotique n'a l'AMM dans cette indication mais les recommandations de la HAS de l'année 2000 évoquent la possibilité d'utiliser les antipsychotiques de deuxième génération.

Si la crise est associée à une agitation ou à une anxiété marquée, un traitement inhibiteur et anti-impulsif par antipsychotique pourra limiter les risques de passage à l'acte mais fera l'objet d'une surveillance adaptée et d'une prise en charge multidisciplinaire.

- Traitement au long cours

*Stratégie globale: un antipsychotique atypique par voie orale doit être instauré le plus précocement possible car la précocité de la prise en charge a un impact positif considérable sur le pronostic fonctionnel de la maladie. L'arbre décisionnel tiré du VIDAL-Recos 2017 qui reprend les dernières recommandations de la HAS, décrit la stratégie de prise en charge globale [95] (cf. Annexe 13: «*Arbre décisionnel de la prise en charge de la schizophrénie débutante*», page 151).

Une hospitalisation est souvent nécessaire pour l'évaluation initiale, pour faciliter l'instauration du traitement et ultérieurement lors des phases aiguës ou en cas de risque de suicide. [95]

Les recommandations de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry préconisent, lors d'un premier épisode aigu de schizophrénie, d'introduire avec prudence la dose minimale efficace d'antipsychotique. L'augmentation posologique doit être progressive en raison de la plus grande sensibilité de ces patients, par rapport aux patients chroniques, aux effets indésirables extrapyramidaux. Les antipsychotiques atypiques sont recommandés en première intention (seules la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine sont préférées dans cette indication) en raison de leur meilleure tolérance neurologique. [96]

*Formes injectables retard: les recommandations formalisées d'experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) évoquent les critères de choix préférentiels d'une formulation à action prolongée en 1ère intention dans la schizophrénie (cf. Annexe 14: «*Recommandations formalisées des experts de l'AFPBN pour la prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée en première intention*», page 152). L'utilisation en pratique clinique des formes retards reste faible dans l'Europe: la France représente cependant le pays avec le taux de prescription le plus élevé (23,5%). [97]

De manière générale, un consensus préconise l'emploi des antipsychotiques d'action prolongé (APAP) en première intention dans la schizophrénie avant celui des neuroleptiques d'action prolongée (NAP). Plus précisément, seuls les APAP sont considérés comme une option thérapeutique lors de la phase initiale de la maladie: ils sont recommandés dans le premier épisode psychotique et préconisés dès la première récurrence si le patient n'est pas traité par une forme retard. [97]

N.B: L'utilisation d'une forme *dépôt* ne saurait qu'après l'obtention d'un état stable chez le patient avec la forme orale correspondante. La voie orale permet de surveiller les effets thérapeutiques et indésirables survenant chez le patient et de faciliter les éventuelles modifications posologiques.

*Schizophrénie résistante: elle est définie comme deux séquences de traitement antipsychotique (dont au moins 1 de seconde génération) à posologie et durée suffisante sans bénéfice thérapeutique en excluant d'autres causes de mauvaise réponse (défaut d'observance, conduites addictives, interactions médicamenteuses, pathologies organiques). [98]

On considère qu'à court terme, 30% des schizophrénies sont peu ou pas améliorées par le traitement antipsychotique. L'efficacité de la clozapine a été montrée supérieure à celle des autres antipsychotiques dans cette indication par le biais de plusieurs études ce qui fait d'elle la molécule de première intention. [99]

D'autres modalités thérapeutiques sont proposées comme le passage à un autre antipsychotique (olanzapine et rispéridone plus particulièrement), l'association à des antidépresseurs ou à des thymorégulateurs selon le tableau clinique ou encore l'association de deux antipsychotiques. Ces stratégies additionnelles ont cependant un faible niveau de preuve. [93]

b- Rôles des prescripteurs [93]

- Prise en compte des interactions

*Médicamenteuses

D'un point de vue pharmacocinétique, la métabolisation des antipsychotiques implique le cytochrome P450. Les inducteurs enzymatiques (carbamazépine, rifampicine, certains antirétroviraux) risquent d'augmenter le catabolisme de l'antipsychotique et de diminuer son efficacité. Au contraire, les inhibiteurs enzymatiques (cimétidine, paroxétine, kétoconazole) risquent de ralentir le catabolisme de l'antipsychotique et de favoriser la survenue de surdosage et d'effets toxiques.

D'un point de vue pharmacodynamique, le risque de potentialisation d'un effet sédatif, hypotenseur ou anticholinergique en cas d'association avec un traitement produisant le même type d'effet doit être anticipé (cf. Annexe 9: «*Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques des neuroleptiques*», page 146).

Le prescripteur doit donc surveiller l'état clinique du patient en cas d'association à risque, adapter éventuellement les doses ou recourir à une autre classe pharmacologique selon les cas.

*Tabac et alcool

Le tabac accélère le métabolisme des antipsychotiques à l'exception de la rispéridone et de l'aripiprazole. Les doses d'antipsychotiques doivent être augmentées en fonction du niveau de consommation de tabac. Au contraire, en cas de sevrage tabagique, le métabolisme des antipsychotiques se retrouve ralenti pouvant majorer le risque d'effets sédatifs et

extrapyramidaux notamment lorsque la substitution nicotinique est insuffisante.

L'aide de l'addictologue de liaison et du psychiatre peut s'avérer importante afin d'ajuster la posologie du traitement antipsychotique et celles des substituts nicotiniques.

L'alcool est un dépresseur du système nerveux central: son association est déconseillée avec les antipsychotiques du fait de la majoration de leur effet sédatif. Le prescripteur doit tenir compte du niveau de consommation des patients et profiter de l'instauration d'un traitement antipsychotique pour aborder la question du trouble lié à l'usage d'alcool.

- Surveillance de la prescription d'antipsychotiques

***Effets neurologiques**

Le syndrome extrapyramidal, les dystonies, les akathisies et les dyskinésies sont des effets indésirables dose-dépendants majoritairement réversibles à l'arrêt du traitement: ils sont la première cause d'interruption des antipsychotiques. Ils sont plus fréquents avec les antipsychotiques de première génération et la clozapine et la quétiapine sont les antipsychotiques les mieux tolérés de ce côté là.

La diminution de la posologie peut suffire à contrecarrer les effets indésirables extrapyramidaux. Dans le cas contraire, ou si les symptômes psychotiques réapparaissent, les correcteurs anticholinergiques peuvent être prescrits.

Les akathisies, fréquentes dans le cas d'associations d'antipsychotiques de seconde génération, peuvent être prises en charge à l'aide de benzodiazépines ou de bêta-bloquants non cardio-sélectifs (hors AMM). Si elles persistent, le changement d'antipsychotique doit être envisagé.

La survenue de dyskinésies tardives ne font pas l'objet de recommandations claires quant à leur prise en charge: une revue récente propose l'utilisation de la clozapine dans ce contexte mais les correcteurs anticholinergiques sont à éviter car ils peuvent aggraver la symptomatologie. [100]

Les antipsychotiques abaissent le seuil épiléptogène, la clozapine étant la plus concernée par cet effet indésirable. Il n'existe pas de recommandations précises en cas de convulsions en lien avec le traitement antipsychotique: la diminution de la posologie de l'antipsychotique, son remplacement ou son association avec un anticonvulsivant peuvent être envisagés selon les cas d'après le psychiatre F. Limosin.

***Effets métaboliques**

Les effets indésirables métaboliques des antipsychotiques sont fréquents et à l'origine d'une mauvaise observance et d'une morbi-mortalité accrue: hypertension artérielle, prise de poids pouvant aller jusqu'à l'obésité parfois, dyslipidémie, insulino-résistance pouvant entraîner la survenue d'un diabète de type 2 dans certains cas. Les molécules qui engendrent le plus d'anomalies métaboliques sont la clozapine et l'olanzapine, puis la rispéridone, l'amisulpride et la quétiapine. L'aripiprazole semble être le mieux toléré sur le plan métabolique.

La survenue d'un syndrome métabolique doit intégrer des règles hygiéno-diététiques et si nécessaire un traitement médicamenteux ciblé sur les facteurs de risque cardiovasculaire présents. En fonction de la balance bénéfices/risques, un changement de molécule pourra être également envisagé.

*Effets cardiaques

Tous les antipsychotiques, de première ou de seconde génération, sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT et d'entraîner des torsades de pointe voire une mort subite. Cet effet est dose-dépendant et majoré par la co-prescription de plusieurs antipsychotiques. Les antipsychotiques de seconde génération sont à risque plus élevé même si l'aripiprazole et la quétiapine semblent être mieux tolérés.

Les antipsychotiques favorisent aussi les complications cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie des membres inférieurs), cette relation étant en lien, au moins partiellement, avec le syndrome métabolique.

L'hypotension orthostatique est fréquente, principalement avec les antipsychotiques de première génération et la clozapine. D'autre part, des cas de myocardite ou de cardiomyopathie sont décrits avec la clozapine mais aussi avec la rispéridone, l'halopéridol et la chlorpromazine.

Compte tenu des effets indésirables cardiaques et métaboliques, un suivi cardio-métabolique doit être réalisé dont les modalités sont décrites dans l'annexe 15 intitulée «*Suivi cardio-métabolique des antipsychotiques*», page 153.

*Hyperprolactinémie et troubles sexuels

Si ces symptômes apparaissent, un dosage de la prolactinémie est nécessaire. Les antipsychotiques de première génération ainsi que la rispéridone et l'amisulpride sont les molécules ayant le risque le plus élevé d'hyperprolactinémie alors que la clozapine et la quétiapine mieux tolérés. L'aripiprazole quant à lui ne provoque pas cet effet indésirable. Aucune recommandation spécifique n'existe mais il est conseillé de diminuer la posologie, voire de changer de molécule afin d'éviter un défaut d'observance lié aux troubles sexuels (dysfonction érectile chez l'homme, troubles du cycle menstruel chez la femme). Si elle persiste, un bilan étiologique plus large est nécessaire.

*Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication rare qui concerne 0,02 à 2,5% des patients traités mais particulièrement grave (25% de décès en l'absence de traitement dans les 24 à 48 heures). Les principaux signes retrouvés sont: l'hyperthermie maligne, la rigidité extrapyramidale et la rhabdomyolyse avec une élévation des CPK. Le risque serait majoré en cas d'augmentation rapide de posologie, de co-prescription d'antipsychotiques et d'administration parentérale mais concerne tous les antipsychotiques des deux générations.

La prise en charge repose sur l'administration d'un agoniste dopaminergique (bromocriptine ou dantrolène) et l'arrêt définitif de l'antipsychotique en cause. Certaines tentatives de réintroduction à posologies moindres avec d'autres classes d'antipsychotiques peuvent être envisagées après une évaluation minutieuse de la balance bénéfices/risques au décours de l'intoxication.

*Effets anticholinergiques

Les effets anticholinergiques des antipsychotiques sont responsables de sécheresse buccale, de constipation, de rétention aiguë d'urine, de tachycardie et peuvent entraîner la survenue d'un syndrome confusionnel. Ces effets indésirables sont plus fréquents chez le sujet âgé, notamment le risque confusionnel et d'occlusion intestinale, nécessitant une introduction du traitement à posologie faible avec une surveillance rapprochée de la tolérance.

Pour la constipation, le médecin doit rechercher d'autres facteurs de risque de ralentissement du transit intestinal comme l'alitement prolongé. Quant à la sécheresse buccale, qui peut être invalidante quand elle est sévère, peut céder à une diminution de posologie.

*Autres effets:

Les antipsychotiques, en particulier les phénothiazines, sont photo-sensibilisants. Le prescripteur doit en informer les patients et proposer des mesures simples de prévention. Des cas d'alopécie et d'éruption cutanées ont été décrits avec les neuroleptiques et il est possible que dans les jours suivant l'initiation du traitement, une élévation transitoire des transaminases apparaisse.

Au long cours, le traitement par un antipsychotique, particulièrement les phénothiazines à doses élevées, peut induire des troubles ophtalmologiques tels que des rétinopathies, des troubles de l'accommodation, des oedèmes de la cornée et une cataracte. Un suivi ophtalmologique est recommandé tous les deux ans après dix ans de traitement.

* Cas de la clozapine:

L'agranulocytose est le risque principal sous clozapine. Ce risque est élevé durant les 6 premiers mois de traitement avant de baisser considérablement pour passer à 3 patients pour 1000. D'issue parfois fatale, le traitement ne doit être initié que si la numération formule leucocytaire est supérieure ou égale à $3\ 500/\text{mm}^3$ et que le taux de neutrophiles est supérieur ou égal à $2\ 000/\text{mm}^3$.

Les médecins prescripteurs doivent respecter les mesures de sécurité requises: surveillance de la numération formule sanguine une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement et, ensuite, au moins tous les mois durant toute la durée du traitement. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet de la clozapine.

2-2- Observance médicamenteuse des patients atteints de schizophrénie

a- Définitions

On désigne par observance l'adéquation existant entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin concernant un programme thérapeutique, qu'il s'agisse d'un traitement médicamenteux, d'une psychothérapie, de règles d'hygiène de vie, d'examen complémentaires à réaliser ou encore de présence à un rendez-vous. [101]

En France, l'observance est encore parfois utilisée sous son équivalent anglais *compliance*. Pourtant, il existe un écart dans l'utilisation que l'on fait de ces deux termes.

La compliance est née dans le champ médical anglo-saxon et désigne le comportement du patient qui consiste à suivre parfaitement les recommandations médicales. Ce terme définit un comportement de santé par rapport à une norme médicale. Il conote, en français, une idée de soumission et de conformité à la thérapeutique prescrite par le médecin. On préfère donc considérer l'observance comme un processus dynamique qui s'inscrit dans la durée et prend en compte les événements de vie rencontrés par les patients au cours de leur traitement, que comme une relation patient/médecin où le patient serait réduit à son comportement. [102]

Plus précisément, on parlera d'adhésion thérapeutique lorsqu'on s'intéresse aux facteurs psychosociaux impliqués dans les conduites de soin des patients ou d'observance thérapeutique quand il s'agira des traitements. [102]

Plusieurs types de mal-observance aux médicaments peuvent être distingués [101]:

- la non-observance, qui se caractérise par l'absence totale de prise médicamenteuse;
- la sous-observance, qui se traduit par des omissions de prises ou par une interruption prématurée du traitement: il s'agit de la modalité la plus fréquente;
- la sur-observance désigne un respect très strict des prescriptions médicales et/ou une anticipation de prises et/ou une majoration de doses (en dehors de toute conduite addictive);
- l'observance variable correspond aux patients qui adaptent chaque jour la posologie de leur traitement en fonction de leur état.

Ces deux dernières modalités demeurent néanmoins peu étudiées dans les pathologies psychiatriques.

En psychiatrie, le concept d'observance s'applique à la poursuite du traitement médicamenteux mais aussi au suivi thérapeutique, aux mesures socio-occupationnelles, aux prises en charge psychothérapeutiques et à l'ensemble des facteurs de morbidité. [101]

b- État des lieux

La mauvaise observance aux traitements est un problème fréquent en psychiatrie comme dans les autres disciplines médicales: on estime qu'un patient hospitalisé sur quatre et qu'un patient ambulatoire sur deux ne prend pas correctement son traitement médicamenteux. [101] Dans le cas de la schizophrénie, le taux de mal-observance est plus élevé: environ 40% des patients n'observent pas leur traitement (non-observance) et 75% d'entre eux ne l'observent que partiellement (sous-observance). [103]

La mal-observance concerne un tiers des patients lors d'une hospitalisation initiale, la moitié 1 an après et les deux tiers voire les trois quarts deux ans après [101]. L'étude CATIE a montré que même les patients volontaires pour participer à une étude sur les traitements médicamenteux interrompent celui-ci dans des proportions très importantes. [104]

Les conséquences de la mal-observance sont majeures et impactent tant l'efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux que les coûts économiques liés aux rechutes, aux réhospitalisations, à la chronicisation ou à la baisse de productivité, comme le suggère le praticien hospitalier E. Corruble. [101]

La moitié à deux tiers des hospitalisations des patients atteints de schizophrénie serait liée à un défaut d'observance, partiel ou total et il est estimé que la non-observance dans les cas de schizophrénie représente environ 40% des coûts annuels de la réhospitalisation. [105]

En particulier, la non-observance est l'une des principales causes de rechutes de psychose: Weiden et Olfson estiment que la mauvaise observance du traitement est responsable de 40% des rechutes survenant dans l'année qui suit une hospitalisation et l'instauration d'un traitement chez les patients souffrant de schizophrénie [106]. De plus, l'interruption du traitement multiplierait le risque de rechute par 5. [107]

Les conséquences des rechutes sont variables et incluent une perte d'estime de soi, une altération des relations familiales et socioprofessionnelles, une augmentation du risque suicidaire ainsi qu'un risque de survenue de comportements agressifs. En outre, la réponse au traitement, l'importance et la durée de rémission semblent s'amenuiser lors de la survenue de rechutes successives. [101]

c- Déterminants de l'observance [101]

- Facteurs liés à la maladie:

*Clinique de la maladie: les éléments cliniques favorisant la mal-observance chez les patients atteints de schizophrénie sont la désorganisation conceptuelle, l'hostilité, les idées de grandeur, le syndrome déficitaire avec les troubles cognitifs et le déficit motivationnel ainsi que la persistance des symptômes positifs et négatifs sous traitement. Au contraire, les éléments favorisant l'observance sont les symptômes anxieux et dépressifs.

*Éléments propres aux pathologies psychiatriques: contrairement à certaines pathologies somatiques silencieuses (diabète, hypertension artérielle), les troubles psychiatriques présentent des symptômes que le patient peut souhaiter voir disparaître. De même, leur évolution est souvent intermittente et récurrente ce qui offre la possibilité au patient de faire le lien entre son traitement et l'amélioration de ses symptômes. Cela favorise l'observance.

- Facteurs liés au traitement:

*Nombre de médicaments prescrits: au-delà de trois médicaments différents, l'observance diminue de façon importante.

*Durée de traitement: la plupart des traitements médicamenteux psychotropes, comme les neuroleptiques, doivent être poursuivis au long cours: le risque de mal-observance augmente avec la durée de traitement et l'ancienneté de la rémission. Les patients éprouvent des difficultés d'acceptation du traitement qui souvent doit être pris «à vie».

*Existence d'effets indésirables: ils diminuent l'observance et ce d'autant plus qu'ils sont invalidants.

*Représentations sociales et individuelles des traitements psychotropes: les troubles psychiatriques gardent une image négative dans le grand public et l'idée qu'un traitement médicamenteux puisse les améliorer n'est pas immédiate pour la plupart des patients qui craignent l'idée de la «camisole chimique» et de ne plus être eux-mêmes, voire dépendants aux psychotropes.

- Facteurs liés au patient:

*Âge: l'observance est positivement corrélée avec l'âge.

*Conscience des troubles (niveau d'insight): la reconnaissance par le patient du caractère pathologique des troubles et des capacités d'introspection de bonne qualité sont des facteurs de bonne observance, notamment dans la schizophrénie.

*Le locus de contrôle: les patients ayant un locus de contrôle interne (tendance à croire qu'ils contrôlent les événements) recherchent davantage d'informations à propos de leur maladie et auraient une meilleure observance des traitements que ceux ayant un locus de contrôle externe (tendance à croire que la survenue d'évènements dépend du hasard, d'autrui et non du sujet lui-même).

*Souffrance psychique et conduites addictives: elles sont des facteurs de mauvaise observance.

- Facteurs liés au médecin et à la relation médecin/malade:

*Conviction du médecin: les résultats thérapeutiques d'un médecin sont liés à sa propre conviction de l'efficacité des traitements.

*Consultation: le temps d'attente du patient, la durée de la consultation interviennent dans l'observance. Plus l'attente est prolongée et plus la consultation est brève, moins l'observance est satisfaisante.

*Communication médecin/patient: une attitude du médecin qui recherche le contrôle ou qui est en désaccord avec le patient favorise la mal-observance. Au contraire, l'empathie dans la relation, l'information sur le diagnostic de la maladie et sur les traitements, la satisfaction du patient à propos de sa consultation, du médecin et de l'institution favorisent l'observance.

- Facteurs liés à l'entourage du patient:

L'observance est d'autant meilleure que l'entourage est perçu comme soutenant, que les conflits familiaux sont peu importants et que les membres de la famille acceptent d'adapter leur vies aux changements nécessités par la maladie.

d- Leviers pour favoriser l'observance [101]

- Facteurs liés aux traitements médicamenteux:

*Choix de l'antipsychotique: il doit se porter sur celui qui présente le meilleur rapport bénéfices/risques.

*Rationalisation de l'ordonnance: le nombre de médicaments, de prises et le nombre de comprimés par prise doivent être réduits au minimum. L'adaptation de l'ordonnance aux habitudes de vie du patient est essentielle (adaptation des horaires de prise en fonction des activités diurnes et nocturnes). La lisibilité de l'écriture et la simplicité des expressions employées sont aussi un gage de bonne observance. L'utilisation de posologies minimales efficaces, la monothérapie antipsychotique et le recours adapté aux traitements adjuvants (benzodiazépines et antidépresseurs) sont aussi des gages de bonne observance.

- Relations médecins/malades et malades/entourage

*Alliance thérapeutique: l'instauration d'un partenariat entre le médecin et son patient favorise la bonne observance médicamenteuse. La bonne écoute du médecin dans une attitude sincère et empathique, le respect des échanges, la transmission d'informations répondant aux attentes du patient à propos de sa maladie sont autant de facteurs qui favorisent l'observance.

*Programmes éducationnels et techniques d'inspiration psychothérapeutiques: ils ont fait la preuve de leur efficacité dans l'amélioration de l'observance des patients schizophrènes aux antipsychotiques, qu'il s'agisse d'approches cognitives ou de techniques motivationnelles.

*Rôle de l'entourage: la famille, les amis, les membres d'associations de malades ont un rôle positif sur l'observance s'ils s'impliquent dans le traitement. L'information des familles et leur éducation au travers de l'apprentissage de stratégies d'intervention appropriées en fonction des situations sont des techniques utilisées pour les mobiliser.

- Formation

Malgré sa fréquence et ses conséquences majeures, la mauvaise observance des traitements est insuffisamment connue des professionnels de santé. La formation des médecins et des équipes soignantes aux problèmes posés par l'observance et aux techniques permettant de l'améliorer est indispensable.

e- Quid des formes retards de neuroleptiques : point d'information sur le Trevicta®

Les formes retards (ou «*dépôt*» en anglais) de neuroleptiques sont des esters d'acide gras en solution huileuse actifs par voie intramusculaire. Arrivés sur le marché à partir des années 1960, avec la fluphénazine comme chef de file, ils ont constitué un progrès en matière de pharmacocinétique: ne subissant pas d'effet de premier passage hépatique, ils présentent une meilleure biodisponibilité du produit actif et des concentrations dans le système nerveux central plus importantes, et ce, à des doses moins élevées entraînant donc moins d'effets indésirables. [108]

Les neuroleptiques injectables à action prolongée ont longtemps été considérés comme un traitement ne pouvant être utilisé que pour un sous-groupe de patients non observants, dont les rechutes sont fréquentes ou présentant une dangerosité éventuelle. Utilisés sans le consentement des patients dans certains cas d'urgence pour leurs effets sédatifs, ces injections ont fini par être associées à leurs effets indésirables et à leur contexte d'administration coercitif, faisant perdurer l'image négative de *camisole chimique* à leur propos. [109]

Aujourd'hui, leur place a évolué vers une utilisation plus systématique et en première intention pour les patients nécessitant un traitement antipsychotique de maintenance dans une démarche de décision médicale partagée. [97]

Le 1er juin 2016, le laboratoire Janssen-Cilag annonçait l'avis favorable de la Commission Européenne du médicament pour la mise sur le marché du Trevicta®. Il s'agit du premier antipsychotique au sein de l'Union Européenne à être administré 4 fois par an, soit une injection par trimestre. Indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie des patients adultes cliniquement stables sous Xeplion®, le Dr. Andreas Schreiner affirme qu'il s'agit d'«*une grande avancée offrant aux patients schizophrènes la possibilité de se concentrer davantage sur des aspects importants de leur quotidien et moins sur leur traitement*». [110]

La mise au point d'une telle forme galénique a été conçue dans le but de favoriser l'observance médicamenteuse et *in fine*, de diminuer le nombre de rechutes. Une étude à long terme randomisée évaluant l'arrêt du traitement avec pour critère principal d'efficacité le délai avant la première rechute indique une réduction de 74% du risque de rechute avec le Trevicta® par rapport au placebo. [111]

La Commission de la transparence de la HAS précise qu'il s'agit d'une alternative aux injections mensuelles de Xeplion® dans les situations où l'espacement des injections n'est pas préjudiciable au suivi régulier du patient qui doit être au minimum mensuel et qu'elle n'améliore pas la qualité de vie des patients par rapport aux injections mensuelles. [111]

Les méta-analyses restent controversées quant au bénéfice réel des neuroleptiques d'action prolongée en terme d'observance. Elle serait meilleure dans les premiers mois de traitement pour ensuite s'aligner sur celle des traitements *per os*. [112]

L'avantage réside dans le fait que le clinicien sait tout de suite à quel moment le patient ne prend plus son traitement permettant une intervention plus rapide (visite à domicile, appel téléphonique au patient ou sa famille...). Comme la forme à libération prolongée n'est pas éliminée de l'organisme aussi rapidement que lorsque le patient arrête les formes orales, une intervention peut avoir lieu avant qu'une rechute ne survienne. [113]

Les formes injectables à libération prolongée n'ont pas, à proprement parler, amélioré l'observance mais ont permis de la rendre moins transparente et plus quantifiable, comme le précise le psychiatre E. Esposito. [113]

Ces formes galéniques permettent la création d'un espace de négociation entre le patient et son médecin et contribuent à la mise en place d'une alliance thérapeutique en ouvrant la voie à d'autres outils thérapeutiques comme le suivi de secteur, les visites à domicile et renforcent la relation de confiance. En effet, la réalisation des injections pendant le traitement de maintenance peut se faire dans les Centres Médico-Psychologiques (CMP) avec des consultations de suivi psychiatrique coordonnées avec les dates d'injection ou par une infirmière en hôpital de jour ou encore à domicile. L'injection retard modifie l'image du soin en accroissant les liens entre prise en charge intra-hospitalière et suivi extra-hospitalier. [113]

3- Point sur les perspectives médicamenteuses d'intérêt

3-1- Quid du traitement préventif de la schizophrénie

a- Une pratique controversée...

Il n'existe pas, d'après J.M Llorca, de consensus à l'heure actuelle sur le moment de début de traitement: faut-il attendre la survenue d'une symptomatologie spécifique ou préconiser la mise en place plus précoce d'un antipsychotique afin de conditionner positivement le pronostic fonctionnel ultérieur? [18]

Certains auteurs s'accordent à dire que *«la rapidité de mise en œuvre du traitement conditionne le pronostic ultérieur»*. Selon eux, un traitement antipsychotique devient indispensable dès que les syndromes prodromaux se manifestent. Bien que peu spécifiques et parfois difficilement repérables, ces derniers apparaissent souvent des années avant le début du premier épisode psychotique franc. [114]

La durée comprise entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques et la mise en place d'un traitement est appelée *«durée de psychose non traitée»* ou *«DUP: Duration of Untreated Psychosis»*. On sait actuellement qu'elle peut durer des semaines, voire des années. [18] En laissant la maladie s'installer, les conséquences d'un retard de traitement seraient considérables: *«on observerait une rémission plus lente et moins complète du premier épisode psychotique, avec possibilité de rechutes et l'apparition d'une résistance au traitement plus fréquente»*. [114]

Par exemple, pour Johnstone et al.: *«si la durée de psychose non traitée est supérieure à un an, en association avec un début insidieux et progressif et un score élevé de symptômes négatifs, le taux de rechutes est beaucoup plus important»*. Cette durée de psychose non traitée serait associée à un risque plus élevé de dépression, de suicide et à une altération du fonctionnement psychosocial avec détérioration cognitive. [115]

Le sujet fait débat: certains auteurs, notamment Nord-américains, préconisent la mise en place très précoce d'un traitement afin de réduire au maximum cette durée de psychose non traitée alors que d'autres prennent en compte le risque associé à cette pratique et suggèrent qu'il faille attendre la survenue d'une symptomatologie psychotique spécifique. Cependant, malgré l'absence de liens établis entre la durée de psychose non traitée et un mauvais pronostic, les bénéfices à court terme d'une intervention précoce dans les troubles psychotiques sont indéniables que ce soit sur les conduites à risque (conduites suicidaires, agressivité, abus de substances...) ou sur le risque de déscolarisation et de désocialisation progressive. [18]

b- Identification des sujets à risque

Les sujets à risque sont ceux qui présentent des signes prodromiques et dont la durée de psychose non traitée est longue. La difficulté d'identification réside notamment dans la définition donnée à la phase prodromique et à ses limites temporelles mais aussi à l'aspécificité de ses signes pour la schizophrénie. [18]

- **Phase prodromique:** [18]

La phase prodromique est une période dans laquelle des interventions précoces pourraient être mises en oeuvre «*afin de retarder ou prévenir l'émergence d'un trouble psychotique ou bien d'améliorer le pronostic de ce dernier*», rappelle le psychiatre F. Sorbara.

On sait que la schizophrénie est souvent caractérisée par une phase *prodromique* où plusieurs symptômes peu spécifiques peuvent se manifester : symptômes dépressifs, anxieux ou d'allure psychotique discrets voire un dysfonctionnement cognitif. Cette période peut s'étendre de 1 à 5 ans pendant laquelle on retrouve fréquemment une détresse psychosociale importante.

Le plus souvent, on s'accorde à dire qu'il s'agit de «*la période qui débute avant les premières modifications dans le comportement perçues dans l'entourage ou par le patient et qui se termine lors de l'émergence du trouble psychotique constitué*». Les critères diagnostiques qui visent à la définir sont souvent remaniés. Dans la classification internationale des maladies CIM-10, par exemple, elle est définie comme «*la période durant laquelle s'installe une détérioration nette du fonctionnement, par rapport au niveau de fonctionnement antérieur*».

En fin de compte, réside un problème sémantique : le concept de *phase prodromique* qui implique que l'évolution vers le trouble psychotique est inéluctable. Or, cette association n'est pas encore entièrement établie et «*ce terme ne devrait être réservé, de manière rétrospective, qu'à ceux qui ont déjà développé un trouble schizophrénique ou chez lesquels l'évolution serait inéluctable*». Mc Gorry et Singh préfèrent parler «*d'état mental à risque*» pour la schizophrénie.

- **Durée de psychose non traitée** [18]

L'argument de poids en faveur d'une intervention précoce dans le traitement de la schizophrénie débutante est qu'une «*longue durée de psychose non traitée pourrait avoir un impact pronostique délétère à court et long terme*». Mais ces liens sont encore flous : s'agit-il réellement d'une association causale ou existe-t-il un facteur commun qui augmenterait le délai d'accès aux soins et le risque de mauvais pronostic?

D'un autre côté, il a été montré que des patients hospitalisés pour la première fois pour un épisode psychotique ont manifesté pendant la durée de psychose non traitée «*un faible niveau d'éducation, un mauvais fonctionnement et une maladie plus sévère à l'admission*». D'autres études ont mis en évidence que cette durée de psychose non traitée était associée au «*sexe masculin et à la désinsertion sociale et professionnelle*». Or, on sait que ce sont des facteurs connus pour être de mauvais pronostic.

c- Traitement précoce de la schizophrénie: rapport bénéfices/risques et mesures de prévention

- **Rapport bénéfices/risques**

L'usage des neuroleptiques classiques est associé à des effets indésirables non négligeables (comme vu précédemment) parmi lesquels on retrouve les dyskinésies tardives et les mouvements anormaux. Il semblait difficile d'envisager de les utiliser comme substrats d'interventions médicamenteuses précoces durant la phase prodromique pour des questions éthiques: les risques médicamenteux étaient trop importants d'autant plus que de nombreux faux positifs étaient diagnostiqués par les critères d'évaluation de la phase prodromique. [18]

Actuellement, on sait que les antipsychotiques atypiques ont un effet bénéfique sur les fonctions cognitives, «*autant dans les phases précoces que dans les phases plus avancées de la maladie*». Leur usage pourrait s'avérer intéressant dans les mesures d'interventions préventives mais nécessitent tout de même une meilleure spécificité des outils de dépistage ainsi qu'une très bonne valeur prédictive de la schizophrénie. [116]

Certaines études se sont tout de même avérées encourageantes: un essai thérapeutique randomisé sur une période de 6 mois a évalué l'impact d'un traitement antipsychotique sur les taux de conversion en trouble psychotique dans une population de sujets à haut risque: «*les taux de conversion étaient plus faibles chez les sujets ayant reçu de faibles doses de rispéridone (1,3 mg/jour) et une thérapie cognitive que chez ceux qui étaient pris en charge uniquement en psychothérapie de soutien*». Néanmoins, «*21 sujets considérés à tort comme étant à risque ont pris de la rispéridone alors que ce n'était pas nécessaire*». [117]

Un essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle est en train d'évaluer l'efficacité d'un traitement par olanzapine chez des sujets à haut risque. [18]

Concernant les molécules utilisables, il semblerait que les sels de lithium aient «*un effet neurotrophique ayant suscité un regain d'intérêt dans le traitement médicamenteux des sujets à haut risque en phase prodromale ou des troubles psychotiques débutants*». [118]

Certes, l'évaluation du bénéfice et du risque d'un traitement en phase «*prépsychotique*» n'est pas assez documentée pour l'élargir en pratique mais les données sont suffisantes pour mettre en place de nouveaux essais contrôlés dans le domaine de la recherche thérapeutique. [18]

Les risques les plus fréquemment discutés de cette pratique sont bien entendu les effets secondaires des traitements antipsychotiques et les «*risques potentiels de stigmatisation associés au fait d'annoncer qu'un sujet est à risque de décompensation psychotique*». Même si on sait que les antipsychotiques atypiques ont permis de réduire la fréquence des effets secondaires extra-pyramidaux et des dyskinésies tardives, il n'en reste pas moins qu'il faille évaluer cela chez les sujets considérés comme à risque car des sujets faux positifs y seront exposés. [18]

D'autre part, des interrogations subsistent également dans la pratique d'une «*médicalisation du risque*». En annonçant aux sujets à risque la probabilité que leur état évolue vers une décompensation psychotique, on crée une situation de détresse chez ces patients. En plus d'entraîner un risque de stigmatisation, les inclure dans des interventions préventives leur rajoute le risque de subir les effets secondaires des antipsychotiques. Quelles conséquences cela peut avoir sur des sujets faux positifs mais aussi sur les sujets faux négatifs que l'on «*rassure*» à tort? [18]

- Mesures préventives [18]

Mettre en place des mesures préventives dans le champ des troubles psychotiques comme la schizophrénie n'est actuellement pas envisageable car peu d'informations sont disponibles sur la validité des tests de dépistage des troubles psychotiques et la population cible en termes de sensibilité, spécificité et valeur prédictive. Les programmes d'intervention précoce n'ont pas été évalués en terme d'efficacité et d'acceptabilité dans la population générale.

Même si on admet d'un point de vue physiopathologique qu'il existe une vulnérabilité génétique et environnementale à la schizophrénie, les facteurs prédictifs qui ont été identifiés ne sont pas applicables dans la population générale et se bornent à des populations de sujets jeunes à haut risque d'évolution vers un trouble psychotique. En fin de compte, il n'est pas possible de promouvoir l'utilisation de programmes d'intervention précoce dans une perspective préventive en terme de santé publique.

Il serait possible d'envisager dans les années à venir la mise en place d'interventions préventives chez des sujets à risque ayant présenté des symptômes psychotiques atténués accompagnés un dysfonctionnement social et cognitif. Cependant, cela ne pourra être possible qu'après une recherche clinique précisément menée qui évaluera la performance des tests de dépistage, l'efficacité des programmes d'intervention précoce chez les sujets à risque ainsi que l'acceptabilité par le système de santé et la population de tels programmes au vu du rapport bénéfices/risques des antipsychotiques.

3-2- Vers d'autres pistes médicamenteuses [2]

a- Agonistes D1

La recherche se focalise sur les agonistes D1 dans l'espoir d'améliorer la fonction cognitive chez les patients atteints de schizophrénie. Certains modèles comportementaux faisant appel à des rongeurs ont pu mettre en évidence des effets procognitifs des agonistes D1. Le maintien d'un niveau suffisant de stimulation de ces derniers pourrait améliorer les performances cognitives telles que la mémoire de travail et l'apprentissage.

Certaines études précliniques et cliniques suggèrent qu'il existe une relation entre le déficit dopaminergique D1 au niveau préfrontal et le déficit de la mémoire de travail chez les patients souffrant de schizophrénie (*Goldman-Rakic et al, 2004*).

De même, quelques études précliniques ont montré une amélioration du déficit de la mémoire de travail après administration d'agonistes D1 (*Castner, 2004*).

Néanmoins, il semblerait que cette amélioration ne persiste que jusqu'à un certain seuil au-delà duquel les performances cognitives décroissent si on continue de stimuler les récepteurs en raison d'un phénomène d'épuisement; ce qui suppose de démontrer si les effets bénéfiques persistent à long terme.

Les antagonistes D1 n'ont pas montré d'activité antipsychotique et au contraire seraient susceptibles d'aggraver les symptômes chez certains patients schizophrènes. Les récepteurs D1 seraient aussi impliqués dans la survenue des dyskinésies et dans les mécanismes de récompense et de renforcement.

b- Antagonistes cannabinoïdes

Les voies de neurotransmission des cannabinoïdes sont impliquées dans les processus de mémorisation chez l'homme avec une forte densité de récepteurs CB1 et d'endocannabinoïdes au niveau du thalamus. Il est admis que la stimulation de ces récepteurs entraîne des troubles accrus de la mémoire. Cela intéresse particulièrement les chercheurs dans la schizophrénie pour espérer améliorer les capacités cognitives des patients atteints de schizophrénie.

Le SR141716 (*Rimonabant* des laboratoires Sanofi-Synthelabo) est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) qui réduit l'activité dopaminergique mésolimbique dans les modèles animaux. Il était attendu, de manière hypothétique, que cette molécule ait une activité antipsychotique avec une action sur les symptômes positifs de la schizophrénie. Or, une étude clinique sur des patients schizophrènes utilisant ce produit a été réalisée en 2004 avec des résultats allant à l'encontre d'une telle hypothèse. (*Meltzer et al., 2004*)

Cette molécule fut cependant mise à disposition dans certains pays européens afin de traiter l'obésité par son effet anorexigène mais fut retirée du marché en raison d'effets indésirables graves tels que les idées suicidaires et les crises d'angoisse. La recherche s'oriente désormais vers les inhibiteurs de la recapture de l'anandamide pour espérer de meilleurs résultats cliniques.

c- Antagonistes sigma et agonistes NMDA

La physiopathologie de la schizophrénie fait intervenir un déficit glutamatergique justifiant alors de cibler les récepteurs au glutamate : NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique), AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) et sigma.

De plus, plusieurs études précliniques ont démontré l'implication des récepteurs NMDA dans l'apprentissage et la mémoire, mettant en relief un intérêt dans la perspective d'une amélioration des troubles cognitifs des patients atteints de schizophrénie. (*Heresco-Levy et Javitt, 2004*)

Néanmoins, les études cliniques méritent d'être approfondies d'une part car l'utilisation d'agonistes de ces récepteurs démontrent des résultats contradictoires en raison d'une utilisation d'agonistes aussi bien entiers que partiels et d'autre part, seuls les agonistes totaux auraient une action efficace sur les symptômes négatifs de la maladie.

Plus récemment, la recherche s'est intéressée à des molécules agissant sur le système glutamatergique par le biais des récepteurs AMPA : c'est le cas des ampakines avec le CX-516. Ce dernier aurait démontré un effet bénéfique sur les troubles mnésiques lors des études précliniques. Il faut encore attendre les résultats d'études complémentaires avant de conclure à une réelle efficacité de cette molécule, notamment sur une amélioration de l'attention en association avec la clozapine. (*Goff et al, 1999*)

Le récepteur sigma quant à lui est encore à l'étude en termes de fonctions physiologiques qu'il régule et de localisation. Cependant, il semblerait qu'il régule le récepteur NMDA et la libération de dopamine. Certaines données précliniques suggèrent que les agonistes sélectifs du récepteur sigma 1 auraient des effets bénéfiques sur l'apprentissage et la mémoire. (*Hayashi et su, 2004*)

Il est à noter que le récepteur sigma est associé au sous-type NMDA des récepteurs glutamatergiques et à une substance psychomimétique, la phencyclidine (PCP). Cette dernière, encore appelée *poussière d'ange* par les toxicomanes, se comporte comme un antagoniste non compétitif et reproduit chez le sujet sain les différentes dimensions de la schizophrénie.

d- Autres molécules en cours de développement

Parmi les autres molécules en cours de développement, on peut citer les antagonistes de la neurotensine (NTS1, SR48692), les antagonistes des neurokinines (NK3, SR142801) et les antagonistes sérotoninergiques (5-HT 2A/2C, SR46349B).

Ces molécules ont fait l'objet d'études visant à évaluer leur tolérance et leur efficacité chez des patients atteints de schizophrénie en comparaison au placebo et à l'halopéridol mais les améliorations obtenues étaient inférieures à celles observées sous halopéridol; notamment selon certaines échelles d'évaluation symptomatique comme la PANSS. (*Meltzer et al, 2004*)

Enfin, d'autres voies de recherche s'intéressent à la réduction du déficit cholinergique qui est souvent aggravée par l'action anticholinergique de certains neuroleptiques, surtout en association avec les correcteurs (bipéridène, trihéxyphénidyle, tropatépine) et pouvant entraîner un déficit cognitif. (*Kasper et Resinger, 2003*)

III- Implication du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie

1- Éducation thérapeutique des patients atteints de schizophrénie

1-1- Considérations générales

a- Historique [119]

Le contexte national de surmortalité en France, de prévalence croissante des maladies chroniques, d'inégalités de santé et de baisse de la démographie médicale a imposé la nécessité de soutenir activement le développement de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). On estime aujourd'hui qu'un Français sur quatre est concerné par une maladie chronique soit près de 15 millions de personnes en France.

L'ETP existait déjà en 1922 avec les premières insulines destinées à traiter le diabète de type 1 mais sa pleine reconnaissance et la définition de ses concepts n'ont été mis en oeuvre que progressivement en parallèle des évolutions dans les champs de la médecine et de la pédagogie. Initialement développée à l'hôpital où elle garde une place prédominante, l'ETP est depuis plusieurs années en plein essor.

Les deux lois de 2004 relatives à la Santé publique et à l'Assurance maladie soulignent déjà le caractère fondamental de développer une politique de prévention pour lutter contre la maladie, modifier les comportements à risques et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique. Elles ont permis la mise en place de dispositifs favorisant la coordination entre les acteurs de santé, la participation des malades et l'implication des professionnels.

En 2007, le guide méthodologique de la HAS et de l'Institut National de Prévention pour la Santé (INPES) souligna le caractère indispensable de l'ETP dans la prise en charge d'une maladie chronique et la possibilité aux patients d'occuper une place prépondérante en tant qu'acteurs de santé. Par la suite, son inscription dans le parcours de soins des patients a été officiellement reconnue avec la loi Hôpital Patients Santé et Territoire (HPST) de 2009.

Située à l'interface de la santé publique, de la prévention et des soins, l'éducation thérapeutique occupe une place privilégiée dans notre système de santé depuis plusieurs années car ce dernier rend prioritaires les actions de prévention dans un but de réduction des dépenses de santé et d'autonomisation des patients.

On assiste aujourd'hui à la mise en place de structures spécifiques et à la multiplication des ressources éducatives mises à la disposition des patients ainsi qu'au déploiement de cursus spécialisés de formation professionnelle; témoignant de l'élargissement de l'ETP dans le milieu ambulatoire.

b- Définition de l'éducation thérapeutique [120]

La définition retenue de l'ETP fut celle donnée par l'OMS-Europe en 1998: *«processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, et les comportements de santé et de maladie du patient. Il vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et maintenir les ressources nécessaires pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie».*

Il est également spécifié que l'ETP fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle peut être considérée comme un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge la pathologie sur la base d'actions intégrées aux soins. Le patient devient plus autonome et acteur de son changement de comportement.

Pour certains, l'ETP est bien plus qu'une définition ou un concept mais représente une véritable philosophie de la santé, une posture centrée sur la personne malade, ses besoins, ses attentes, son environnement et ses projets de vie. Il s'agit d'une approche bienveillante et humaniste fondée sur le respect, l'écoute et la confiance dans le but d'accompagner la personne malade afin qu'elle prenne elle-même les décisions bénéfiques pour sa santé.

L'éducation thérapeutique est à différencier du conseil de prévention et de l'information.

c- Modalités de mise en oeuvre de l'éducation thérapeutique [120][121][122]

- Pour qui?

L'éducation thérapeutique s'adresse à tout patient ayant une maladie chronique, quels que soient son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie. Elle concerne également l'entourage du patient si ce dernier souhaite qu'il s'implique dans la gestion de sa maladie.

- Par qui?

L'éducation thérapeutique est une approche pluridisciplinaire et à ce titre, peut être dispensée par l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie chronique: médecins, pharmaciens, diététiciens, infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes etc. Elle fait partie des missions de ces professionnels qui sont inscrites dans le Code de la santé publique. Les patients, individuellement ou en association peuvent y participer; le statut de «patient expert» étant reconnu.

Leur implication dépend de leur formation en éducation thérapeutique, de leur disponibilité et de leur volonté de réaliser ce type d'activités.

- Comment?

Le titre VI de l'article 84 du Code de la santé publique constitue le cadre juridique de l'éducation thérapeutique en France qui distingue trois modalités de mise en oeuvre:

*Les programmes d'éducation thérapeutique: ils sont conformes à un cahier des charges national précis garantissant sa pertinence et sa qualité et sont soumis à une autorisation de l'Agence Régionale de Santé (ARS). Il est proposé au malade par le médecin prescripteur et donne lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé. Des décrets d'application et arrêtés précisent les conditions d'autorisation, les compétences requises et le cahier des charges du programme.

*Les actions d'accompagnement: elles ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie. Elles sont conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé. Les associations de malade y sont très impliquées. Cependant, aucun décret d'application ne clarifie cette pratique.

*Les programmes d'apprentissage: ils ont pour objet l'appropriation par les patients de gestes techniques permettant l'utilisation d'un médicament le nécessitant. Ils sont mis en oeuvre par les professionnels de santé intervenant pour le compte d'un opérateur pouvant être financé par l'entreprise se livrant à l'exploitation du médicament. Le programme est proposé par le médecin prescripteur à son patient.

d- Rationnel de l'éducation thérapeutique dans la schizophrénie

De nombreux travaux scientifiques montrent l'intérêt pour les patients, dans tous les domaines de la médecine, de bien connaître leur maladie (symptômes, traitements, facteurs de risques de rechute...). C'est le cas pour la schizophrénie, justifiant le développement de programmes d'éducation thérapeutique afin d'aider les patients à cerner leur propre maladie dans l'optique de mieux la gérer au quotidien. [123]

La méta analyse menée par J. Xia et al. en 2011 recense par exemple 44 études contrôlées et randomisées réalisées entre 1998 et 2009 représentant un total de 5142 participants. Les résultats présentés sont favorables aux programmes d'éducation thérapeutique sur plusieurs paramètres [124]:

- l'incidence de la mauvaise observance au traitement apparaît moins importante chez les patients ayant bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique;
- le taux de rechutes est plus faible parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention d'éducation thérapeutique;
- le risque de réhospitalisation est diminué;
- le fonctionnement global des malades, leur qualité de vie et leur niveau de satisfaction vis-à-vis des soins sont améliorés.

Ces points sont liés: la mauvaise observance représente la première cause de rechute de la maladie, qui elle, occasionne les réhospitalisations. [123]

La littérature souligne, d'autre part, l'intérêt d'associer les familles des patients aux programmes d'éducation thérapeutique afin d'obtenir un réel bénéfice chez le malade. [125]

En psychiatrie, la psychoéducation existe déjà depuis les années 1980. Ce terme était employé pour qualifier la transmission d'un savoir sur les troubles psychiatriques à des fins thérapeutiques, d'abord aux proches puis aux personnes souffrant de schizophrénie. L'efficacité thérapeutique de la psychoéducation familiale pour réduire le risque de rechute et de réadmission dans la schizophrénie constitue la révolution des thérapies familiales dans les années 1980. Cependant, la psychoéducation n'entre pas dans la définition de l'éducation thérapeutique. [126]

1-2- Importance du pharmacien dans l'éducation thérapeutique

a- Missions du pharmacien [121]

Le pharmacien, qu'il soit officinal, biologiste ou hospitalier a un rôle important à jouer dans l'éducation thérapeutique. Il peut, en fonction des besoins des patients et dans son domaine de compétences (information et promotion du bon usage du médicament), proposer de bénéficier d'une éducation ou d'un accompagnement en:

- aidant à la compréhension de la maladie et des traitements;
- aidant à la compréhension des examens de biologie médicale;
- informant et sensibilisant sur le bon usage des médicaments;
- aidant à l'utilisation des médicaments nécessitant une technique d'administration particulière;
- aidant à l'apprentissage de l'autosurveillance de la maladie et des traitements;
- soutenant et accompagnant le patient tout au long de sa prise en charge.

Le pharmacien peut également orienter, le patient, selon la situation, vers une structure locale d'éducation du patient (réseau de santé, association de patients...).

b- L'atelier du médicament [127]

Le réseau PIC (Psychiatrie Information Communication) a développé, en 2003, une méthode originale visant à favoriser l'information et l'éducation au traitement: l'atelier du médicament. Cet outil d'éducation thérapeutique se déroule dans différentes structures comme les centres hospitaliers de jour et les centres d'accueil thérapeutique à temps partiel.

Il s'agit de séances de groupes animées par un pharmacien hospitalier en collaboration avec un soignant destiné à répondre aux questionnements des patients sur leurs traitements dans le but de les aider à reconnaître les bénéfices du traitement, à identifier les effets indésirables, à les aider à distinguer les signes de la maladie des effets médicamenteux et, en outre, à renforcer l'alliance thérapeutique et l'observance médicamenteuse.

Concrètement, le médecin psychiatre détermine un groupe de patients pour participer à cet atelier en fonction de leur demande d'informations et de leur capacité de concentration. Le pharmacien hospitalier, en accord avec le médecin et l'équipe soignante va alors programmer l'atelier.

Avant l'atelier, un bilan des traitements des patients est effectué par le pharmacien hospitalier qui adapte en conséquence les informations transmises au cours des séances et prépare les supports dont il aura besoin (documents issus de revues médicales et pharmaceutiques, documents issus du réseau Pic, livrets d'éducation thérapeutique...). Pendant les séances, différents thèmes sont abordés successivement: généralités sur les médicaments, déclinaison en classes thérapeutiques, effets bénéfiques et indésirables...

L'atelier du médicament permet aux patients d'acquérir des connaissances et de mieux participer à la gestion de ses médicaments en partenariat avec les soignants. Leur interlocuteur privilégié est le pharmacien hospitalier. Perçu comme extérieur au service et spécialiste du médicament, il est un professionnel qui peut favoriser l'ouverture de la discussion entre patients et soignants et la libre expression des patients sur leurs traitements.

Les bénéfices sont certains, notamment sur l'observance médicamenteuse, incitant le développement de cette pratique dans plusieurs centres psychiatriques de France.

c- L'éducation thérapeutique à l'officine: des possibilités d'actions aux contraintes de réalisation [128]

La plupart des programmes interdisciplinaires encourageant la promotion de l'éducation thérapeutique du patient évoquent rarement le pharmacien d'officine alors qu'il se situe au carrefour de la chaîne de soins: en étant régulièrement en contact avec les patients nécessitant un suivi à long terme, il peut les aider et les motiver dans la prise de leur traitement.

Les maladies chroniques concernent 80% des patients qui consultent en ambulatoire et selon les données de l'OMS, près de 40% de la population sera concernée dans les prochaines décennies. De là, naîtra un besoin évident de pouvoir recourir à des professionnels de santé compétents et formés pour aider les patients dans leurs parcours.

Le pharmacien d'officine, situé à l'interface entre le médecin et le patient, représente un médiateur précieux. Il est un interlocuteur compétent pour tout ce qui concerne la médication et surtout disponible et accessible au public (maillage territorial, larges amplitudes horaires...). Il assure un rôle de prestataire de soins réalisant un véritable suivi pharmaceutique où sa pratique se tourne vers le patient pour une utilisation optimale des traitements prescrits et où il s'intègre dans la gestion de ces derniers afin d'en améliorer l'observance.

Afin d'assurer un *continuum* éducatif, une approche interdisciplinaire est nécessaire coordonnant les différents lieux et acteurs impliqués dans l'éducation thérapeutique: le pharmacien d'officine, seul, ne peut pas exercer cette pratique.

Les actions qu'il réalise doivent intégrer une logique pluridisciplinaire avec une équipe de soins et/ou un réseau afin d'assurer la cohérence et la pertinence de l'éducation thérapeutique. Intégré dans une équipe, il peut alors proposer ses compétences et savoir-faire qui lui sont propres: explication aux patients de leurs pathologies et des traitements proposés, organisation pratique de la prise de médicaments adaptée aux patients, disponibilité et écoute pour un accompagnement optimal.

Cela suggère que le pharmacien d'officine, au même titre que tous les professionnels de santé, doit avoir un certain niveau de compétences autres que celles relatives à sa connaissance des médicaments (aptitude à offrir un dialogue aux patients, correspondance entre ses propres et ceux du médecin...). Ces aptitudes ne peuvent pas s'improviser et requièrent des formations qui apportent des outils en enseignement thérapeutique puisant dans des domaines comme la pédagogie et la psychologie (formation de 40h en e-learning ou proposée dans les facultés).

L'agencement de l'officine doit aussi être revu afin de favoriser les échanges confidentiels: l'espace de confidentialité est devenu obligatoire et les recommandations de bonnes pratiques pour l'aménagement des locaux de l'officine émises par l'Ordre des pharmaciens en font état. Les plannings horaires doivent également être adaptés pour qu'un pharmacien puisse se rendre disponible dès qu'il est sollicité pour cette démarche.

D'autre part, se pose la question de la rémunération déjà mise en oeuvre par forfaits pour certaines professions libérales réalisant des séances collectives ou individuelles d'éducation thérapeutique.

La plupart des prestations proposées en officine est relativement bien connue (prise de tension, location d'appareils aérosols...) mais une meilleure information concernant les rôles du pharmacien permettrait de faire mieux connaître le bénéfice qu'engendre une pharmacie de proximité auprès du public et la reconnaissance du pharmacien comme prestataire de soins. L'observance médicamenteuse en sera renforcée, la qualité de vie améliorée et la profession sera valorisée par une reconnaissance du travail effectué.

2- Le pharmacien d'officine: un interlocuteur privilégié du parcours de soins des patients atteints de schizophrénie

2-1- Relations du pharmacien d'officine avec son entourage professionnel

a- Participation à la conciliation médicamenteuse

- Définition [129]

Le collège de la HAS définit la conciliation médicamenteuse comme *«un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations comme sur une coordination pluriprofessionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses. Elle favorise la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts»*.

- Étapes [129][130]

La conciliation médicamenteuse se déroule en 4 étapes: le recueil des informations sur les médicaments pris ou à prendre par le patient, la rédaction du bilan médicamenteux optimisé synthétisant l'ensemble de ces informations, la validation de ce dernier et enfin son partage et son exploitation.

1) La recherche active d'informations sur les médicaments du patient repose sur l'utilisation de diverses sources d'informations qui varient selon les cas: dossier du patient, entretien avec le patient et/ou son entourage, le médecin traitant, le médecin spécialiste, **le pharmacien d'officine**, les infirmières à domicile.

2) La réalisation du bilan médicamenteux est établie à partir des informations recueillies via une fiche de conciliation des traitements qui permet de comparer ligne par ligne les médicaments du bilan et de l'ordonnance en cours et d'établir le bilan pour chaque médicament (poursuivi, arrêté, modifié, suspendu, substitué, ajouté -documenté ou non documenté par consultation du dossier patient) et de mentionner les divergences observées. Cette fiche de conciliation des traitements renseigne également les médicaments pris de façon ponctuelle ou prolongée en automédication mais aussi ceux arrêtés récemment et qui pourraient modifier la balance bénéfiques/risques.

3) L'actualisation de la prescription médicamenteuse et du dossier patient permet de disposer du dossier le plus juste à l'admission hospitalière du patient. Les divergences observées sont répertoriées comme intentionnelles ou non et une nouvelle prescription avec correction des erreurs médicamenteuses est rédigée dans le dossier patient. Cette fiche de conciliation des traitements, une fois validée, servira à la rédaction de l'ordonnance de sortie et sera incluse dans les courriers médicaux de sortie et pourra également servir pour des conciliations ultérieures du patient (transferts, sortie).

- Intérêts [129][130]

L'enquête Med'Rec menée entre 2010 et 2014 a révélé qu'en moyenne, une erreur médicamenteuse et un changement de traitement non documentés ont été constatés par patient ayant bénéficié de la conciliation médicamenteuse lors de l'admission. De même, 46 188 situations à risques ont été gérées grâce à la conciliation médicamenteuse chez 27 447 patients conciliés à leur admission dans 9 établissements. Cela témoigne de l'importance d'avoir recours à cette pratique.

La conciliation médicamenteuse permet de sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient tout au long de son parcours en favorisant le décloisonnement ville/hôpital entre les différents acteurs de la prise en charge, de rendre plus efficace les interactions des acteurs de santé autour de la prise en charge médicamenteuse et d'améliorer la connaissance du patient de ses traitements et de son observance.

Les bénéfices apportés par cette démarche sont liés à la continuité et à la qualité des traitements: ils ne sont pas interrompus ou modifiés de manière inappropriée au cours de la prise en charge du patient. Elle favorise le bon usage médicamenteux et elle constitue un enjeu de santé publique en diminuant les hospitalisations.

L'enquête nationale de déploiement de la conciliation médicamenteuse mise en place par la Direction générale de l'offre de soins en mars 2015 auprès de 2537 établissements met en lumière des résultats positifs. La grande majorité des établissements de santé citent cette procédure comme élément de renforcement du lien social et du dialogue entre les équipes soignantes hospitalières et reconnaissent son impact positif sur la collaboration pluridisciplinaire ville/hôpital, l'information du patient et le travail en équipes pluri-professionnelles. L'efficacité de la prise en charge est aussi reconnue comme pouvant bénéficier de la conciliation médicamenteuse pour l'optimisation des prescriptions (94%), la baisse de la consommation médicamenteuse (85%) et la diminution des ré-hospitalisations (71%).

- Cas de la schizophrénie [130]

La conciliation médicamenteuse est pertinente pour les patients âgés et polymédiqués mais devient un axe prioritaire de la HAS dans le parcours de vie des patients atteints de maladies psychiatriques, comme la schizophrénie, qu'elle décline dans son programme pluriannuel relatif à la psychiatrie et à la santé mentale.

Cela est compréhensible par plusieurs aspects: les patients souffrant de maladies psychiatriques, comme la schizophrénie, sont à haut risque de rechutes et de ré-hospitalisations. Leur degré d'observance à leur traitement est moindre et ils ne sont pas considérés comme des sources fiables d'information quand on recherche leur historique médicamenteux, en particulier somatique, et les confusions médicamenteuses sont fréquentes. Ces considérations mettent en évidence la nécessité de faire le point rapidement sur les traitements médicamenteux, là où la conciliation médicamenteuse semble être une solution efficace et fiable pour éviter les erreurs médicamenteuses.

- Place du pharmacien d'officine [130][131]

La conciliation médicamenteuse est une démarche principalement menée par les médecins et pharmaciens des unités des établissements de santé et médico-sociaux mais qui implique fortement les professionnels de soins de ville comme les pharmaciens d'officine.

Si les pharmaciens hospitaliers jouent un rôle prépondérant dans cette démarche chronophage, en recueillant l'ensemble des informations, en analysant la pertinence des prescriptions par l'analyse pharmaceutique et en réalisant des interventions qu'ils signalent aux prescripteurs; ainsi qu'en expliquant aux patients en consultation de sortie les modifications apportées à leur traitement habituel, il n'en demeure pas moins que les pharmaciens d'officine constituent une source précieuse et un relais d'informations.

Il dispose d'outils innovants lui permettant d'assurer la continuité de la prise en charge médicamenteuse du patient sur tout son parcours de soins et la collaboration pluri-professionnelle.

L'historique médicamenteux sauvegardé dans le logiciel de dispensation et le dossier pharmaceutique, uniquement accessible sur présentation de la carte vitale du patient, sont utiles lors du recueil d'informations. Néanmoins, les informations fournies par le dossier pharmaceutique manquent d'exhaustivité car elles ne mentionnent pas les posologies, les durées de traitement et les médecins prescripteurs. De plus, la création de ce dossier ne se fait que sur le consentement du patient auquel une attestation de création est remise à la fin de la procédure. Le pharmacien doit aussi penser à l'alimenter systématiquement lors de la délivrance de tout médicament, de prescription médicale ou non, en demandant sa carte vitale au patient afin d'avoir un historique le plus complet possible.

La messagerie sécurisée permet au pharmacien d'officine d'échanger de façon sécurisée et rapide des informations avec les autres professionnels de santé. Ainsi, il peut être tenu au courant de l'hospitalisation du patient qu'il voit régulièrement dans sa pharmacie et d'obtenir le bilan médicamenteux optimisé réalisé à l'admission ainsi que la prescription de sortie du patient et sa fiche de liaison dans l'optique d'assurer la continuité des soins.

b- Formation du pharmacien et de son équipe [132]

La prise en charge de la schizophrénie en ambulatoire est prédominante: en 2011, une enquête a révélé que 71% d'entre eux bénéficiaient de soins exclusivement ambulatoires et que près de la moitié était suivie exclusivement sous la forme de consultations de ce type. Ainsi, le pharmacien d'officine est à même de rencontrer des patients souffrant de schizophrénie au cours de son exercice professionnel de par son statut de professionnel de santé impliqué dans le suivi au long cours des malades chroniques.

Les difficultés rencontrées par les officinaux concernent le manque d'informations relatifs à la connaissance des maladies psychiatriques et à l'approche des patients: la plupart avouent avoir des appréhensions et des difficultés relationnelles avec certains d'entre eux et éprouvent des craintes par méconnaissance de leurs patients et de leurs pathologies.

La possibilité pour les patients souffrant de schizophrénie de réintégrer un circuit social en se stabilisant serait liée, entre autre, à la communication, à l'écoute et au soutien apportés par les professionnels de santé comme le souligne le psychiatre Christophe Lançon. Les pharmaciens d'officine et leurs équipes sont sensibles aux besoins d'accompagnement et de discrétion des patients souffrant de schizophrénie qu'ils ont pu identifiés comme étant des patients souvent anxieux et fragiles mais ne se sentent pas pour la plupart impliqués dans leur prise en charge. Une étude réalisée en 2015 révèle notamment qu'ils sont plus à même de proposer leurs services à des patients souffrant de pathologies cardiovasculaires que de pathologies mentales.

Toutefois, les pharmaciens d'officine sont demandeurs d'améliorer leurs connaissances qu'ils reconnaissent comme limitées et en ressentent l'impact sur leur exercice quotidien.

Le développement professionnel continu (DPC) fait partie des obligations de l'exercice officinal et s'inscrit dans le Code de la santé publique. En outre, même si elles ne sont pas «validantes DPC», le pharmacien et son équipe peuvent suivre des formations dispensées par d'autres professionnels de santé, des confrères ou des médecins pouvant répondre à leurs questions. Des formations à distance (e-learning) ou présentiels existent portant sur des thèmes variés (prise en charge des patients sous psychotropes, accueil du patient atteint de schizophrénie...).

c- Rôles de veille et de surveillance

- En lien avec les antipsychotiques

*Effets indésirables:

Le pharmacien d'officine est tenu, comme tous les professionnels de santé, de déclarer les effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments via le système de la pharmacovigilance.

La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Ce système dynamique met en relation différents acteurs: les professionnels de santé déclarent de façon spontanée aux centres régionaux de pharmacovigilance les effets indésirables qui feront alors l'objet d'une enquête de pharmacovigilance et seront transmis à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), qui elle, évaluera ces déclarations et mettra en oeuvre des mesures préventives ou correctives dont elle informera en retour les professionnels de santé. [133]

Depuis le mois de mars, il est possible de déclarer aux autorités sanitaires tout évènement indésirable en lien avec un produit de santé sur le site «signalement-sante.gouv.fr». Les patients sont impliqués dans la démarche en tant qu'acteurs de santé et peuvent le faire eux-mêmes.

Le pharmacien d'officine doit connaître et reconnaître les effets indésirables des antipsychotiques en tant qu'acteur de santé ayant un rôle de veille sanitaire: fréquents ou non, ces effets doivent être déclarés afin de faire l'objet d'enquêtes et de constituer une base de données statistiques sur le territoire national et européen. En effet, le pharmacien qui constate un effet indésirable dont il soupçonne l'origine médicamenteuse pourra se mettre en lien avec un centre régional de pharmacovigilance de sa zone d'exercice afin de savoir si il est déjà survenu et est connu des autorités de santé.

La pharmacovigilance est particulièrement utile pour surveiller l'apparition d'effets indésirables des antipsychotiques de seconde génération pour lesquels on a moins de recul en pratique clinique que ceux de première génération. Par exemple, une enquête a révélé que l'aripiprazole pouvait aggraver les troubles psychiatriques pré-existants de par sa nature d'agoniste partiel. En l'associant avec un autre antipsychotique ou en réalisant un *switch* avec cette molécule, le patient est exposé à un risque d'exacerbations psychotiques sévères qui augmente le risque de rechutes. Cette interaction pharmacodynamique avec les autres antipsychotiques a donc fait l'objet de recommandations quant à son usage: la monothérapie doit être privilégiée et l'association d'antipsychotiques ne doit être réservée qu'à des situations exceptionnelles et restreintes. [134]

***Situations d'urgence:**

La survenue d'une fièvre élevée sans cause apparente chez le patient souffrant de schizophrénie doit faire l'objet d'un avis médical d'urgence. Le pharmacien d'officine peut lui-même alerter le médecin prescripteur et contacter les urgences s'il soupçonne un syndrome malin des neuroleptiques.

***Mésusage et abus:**

Le pharmacien d'officine doit déclarer les cas médicamenteux de pharmacodépendance à l'aide du système d'addictovigilance.

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool et du tabac. Elle évalue le potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés et assure la surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs pour diffuser si besoin des alertes auprès des professionnels de santé. [135]

Un travail présenté au 24ème congrès annuel de The American Academy of Addiction Psychiatry a révélé que les antipsychotiques atypiques pouvaient, chez certains patients, augmenter l'effet d'autres substances ou contrôler les effets indésirables de certaines drogues. L'étude de Haller a démontré que sur 429 patients suivis dans des centres spécialisés d'addictologie à New-York, 17% reportaient un usage non médical des antipsychotiques atypiques en association avec d'autres substances: dans 85% des cas, la quétiapine était utilisée, suivie par la rispéridone (25%). [136]

La présence des antipsychotiques atypiques sur le marché va augmenter en raison de l'élargissement de leurs indications thérapeutiques comme les troubles de l'humeur amenant à être vigilants sur l'indication et le suivi des prescriptions.

En 2004 déjà, le premier cas de sniff de quétiapine était signalé et son usage en prison par voie intranasale avait été recensé en 2010. [137]

- En lien avec la maladie et le patient

***Rechutes [2][3]**

La rechute est fréquente chez les patients souffrant de schizophrénie et touche plus d'un patient sur deux dans les deux ans qui suivent le premier épisode. Elle consiste en la réapparition des symptômes antérieurs de la maladie et nécessite la plupart du temps une réhospitalisation. La cause principale de rechute est l'arrêt de la médication antipsychotique mais l'abus de drogue et d'alcool ainsi qu'un niveau de stress trop élevé sont aussi impliqués. En outre, les rechutes font partie intégrante de la schizophrénie et surviennent chez 60 à 80% des patients non traités.

Le pharmacien d'officine peut alerter le médecin s'il prend connaissance des signes avant-coureurs précédant les rechutes: insomnie, agitation, changements d'humeur, tension, nervosité, manque d'appétit...

*Risque suicidaire [138]

La prévention des actes de suicide est intégrée dans les politiques de santé depuis les années 2000 et un nouveau programme national d'actions face au suicide a été élaboré en 2011 dans lequel un axe est consacré à la formation des professionnels aux risques suicidaires. Malgré cela, le suicide reste une cause majeure de souffrance individuelle et sociale beaucoup plus élevée chez les personnes atteintes de schizophrénie que dans la population générale.

La période la plus à risque de suicide correspond aux premières années suivant la sortie de l'hôpital, voire le premier mois; justifiant un suivi ambulatoire rapproché. La prévention des conduites suicidaires est une préoccupation des différents acteurs du réseau de soins dont le pharmacien d'officine qui doit pouvoir évaluer les comportements de ce type.

Les motifs suicidaires sont principalement d'ordre psychotique et/ou dépressif: selon Aguilar et al., 48% des patients font des tentatives de suicide pour motifs psychotiques, 36% pour motifs dépressifs, 5% à cause des effets secondaires, 5% en raison de difficultés sociofamiliales et 5% pour d'autres raisons.

Le pharmacien d'officine doit être vigilant à certains signes d'appel notamment quand le patient évoque son envie de mourir et qu'il devient dangereux pour lui-même. Il ne doit pas hésiter à contacter les urgences psychiatriques dans ce contexte et avertir le médecin traitant et le psychiatre qui suivent ce patient.

2-2- Relations du pharmacien d'officine avec les patients atteints de schizophrénie

a- L'acte de dispensation des médicaments [139]

La dispensation est définie par l'article R. 4235-48 du Code de la santé publique comme *«l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation des doses éventuelles à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments. Le pharmacien a un rôle particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par ses conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient»*.

Cet acte met en relation le pharmacien d'officine avec son patient et constitue un gage de sécurité: en respectant les règles déontologiques et professionnelles telles qu'inscrites au Code de la santé publique, le pharmacien contribue lors de la dispensation à une efficacité optimale des traitements et à une diminution des risques de iatrogénie médicamenteuse.

Outre les aspects relatifs à la vérification de la validité de l'ordonnance, le pharmacien d'officine fait valoir ses compétences en réalisant son analyse pharmaceutique.

Au cours de cette étape, il vérifie les posologies, les doses, les durées de traitement, le mode et le rythme d'administration, l'absence de contre-indications et de redondances médicamenteuses. En dialoguant avec le patient, il recueille également des informations qui vont lui permettre de mener à bien son analyse: âge, sexe, poids, taille, antécédents allergiques... Ce travail de réflexion vise à préserver l'état de santé du patient et à favoriser le bon usage médicamenteux.

Afin d'être le plus précis possible, le pharmacien d'officine dispose d'outils qui lui permettent d'éviter les erreurs médicamenteuses selon le profil du patient:

- le logiciel d'aide à la dispensation, grâce auquel il peut conserver les informations personnelles du patient et son historique médicamenteux pris à l'officine; et qui, connecté à une base de données comme le VIDAL lui permet d'être alerté en cas d'associations médicamenteuses à risque;
- le dossier pharmaceutique, qui lorsqu'il est créé et alimenté, permet de faire la liste des traitements pris de manière exhaustive (médicaments à prescription obligatoire ou non).

En assurant le suivi au long du patient atteint de maladie chronique, et en actualisant régulièrement ses connaissances sur les médicaments, le pharmacien réalise un travail complémentaire aux autres acteurs du parcours de soins du patient. Régulièrement, il peut être amené à contacter les médecins afin de modifier une ordonnance si une erreur médicamenteuse existe ou qu'il juge nécessaire, après évaluation, de modifier leur choix.

En voyant au moins une fois par mois le patient dans son officine, il reste un acteur de santé de proximité et disponible auquel le patient peut être amené à se confier. Ainsi, il est à même de veiller à la bonne observance des traitements médicamenteux et au maintien de l'état de santé des patients.

b- Orientation dans le parcours de soins [140]

Le pharmacien d'officine joue le rôle de «pivot» en orientant les patients et/ou leurs proches vers les structures ou acteurs de soins adaptés à leurs situations.

Le médecin traitant et le médecin psychiatre font partie des interlocuteurs principaux que les patients souffrant de schizophrénie seront amenés à voir pour la prescription de leurs traitements et leur suivi au long cours. Le pharmacien d'officine doit inciter les patients à les consulter en cas de nécessité (effet indésirable gênant, situation d'urgence...) et parfois les contacter lui-même.

Il peut inviter les patients à prendre contact avec une diététicienne qui les aidera à gérer leur alimentation et à limiter la surcharge pondérale en lien avec les traitements antipsychotiques.

D'autres acteurs, comme les psychologues, peuvent représenter un soutien non négligeable pour les patients et leurs proches qui vivent la souffrance associée à la maladie.

Le pharmacien d'officine peut aussi conseiller aux patients de contacter des services en ligne, selon les demandes et les situations: «Écoute alcool», «Tabac Info Service», «Santé Info Droits», «Suicide écoute», «La Porte Ouverte»...

Il peut également les inviter avec leurs proches à prendre contact avec des associations spécialisées sur les troubles schizophréniques («Schizo? Oui!», «PromesseS», «Schizo Espoir»...) et à consulter des sites d'information sur la maladie («Journées de la schizophrénie», «Schizosedire»...) dans le but de les aider à mieux vivre avec la maladie et de les informer sur cette dernière.

3- Quelques cas de comptoirs

3-1- Situations particulières

a- Femmes en âge de procréer [141]



1) Une jeune femme atteinte de schizophrénie aimerait en savoir davantage sur la contraception depuis que son médecin lui en a parlé, que pouvez-vous lui dire?

Les médecins peuvent prescrire des contraceptifs aux femmes schizophrènes chez qui la grossesse ne serait pas sans risque pour elle et l'enfant à naître. Malgré que la maladie et les antipsychotiques affectent le développement de la sexualité, il se peut que les femmes schizophrènes aient des relations sexuelles au cours de leur vie, le plus souvent imposées et marquées par la violence. Au décours des décompensations psychotiques, certains comportements sexuels inappropriés peuvent avoir lieu, favorisant alors la survenue de grossesses non désirées et d'infections sexuellement transmissibles.



Attitude à adopter:

Le pharmacien a son rôle à jouer dans la prévention et l'éducation des patientes psychotiques sur la sexualité et la contraception d'autant plus qu'il sera amené à leur délivrer des méthodes contraceptives.

Il peut informer la patiente sur l'ensemble des méthodes contraceptives existantes et l'inviter à se rendre sur le site de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) «*Choisir sa contraception*». Le but est de trouver la méthode contraceptive qui conviendra le mieux à la patiente en tenant compte du problème de l'observance favorisé par les troubles cognitifs inhérents à la maladie et à la méconnaissance des femmes schizophrènes concernant leur physiologie. Pour elles, le lien entre un rapport sexuel et la grossesse n'est pas forcément évident.

Le pharmacien doit donc l'orienter vers son médecin qui pourra lui prescrire le contraceptif le plus adapté. Les implants et les dispositifs intra-utérins présentent certains avantages car la patiente n'aura pas à se soucier de sa contraception pendant plusieurs mois. Il peut également l'inviter à contacter des établissements d'information, de consultation et de conseil conjugal (EICCF) qui répondent à des questions relatives sur la sexualité, la contraception et les infections sexuellement transmissibles. Certains sites internet peuvent être utiles comme *info-ist* ou *onsexprime*.

Le risque d'interactions entre la méthode contraceptive et les antipsychotiques doit être connu: la pilule contraceptive est utilisable avec les antipsychotiques sur le plan pharmacologique mais des précautions doivent être prises avec l'olanzapine en raison d'une aggravation du risque de thrombose veineuse avec ce moyen de contraception.

En cas de grossesse non désirée, le pharmacien doit rappeler aux patientes de ne pas arrêter brutalement leur traitement et de consulter leur médecin pour refaire le point sur la prise en charge.



2) *Une jeune femme souffrant de schizophrénie vous évoque son désir de grossesse, que lui préconisez-vous ?*

Le projet de grossesse est une réflexion de type bénéfices/risques en fonction dans laquelle il faut prendre en compte les risques inhérents aux traitements médicamenteux et à l'influence de la grossesse elle-même. Planifier une grossesse chez les femmes atteintes de schizophrénie est important car la grossesse est une période de la vie au cours de laquelle les modifications hormonales, psychosociales et les transformations du mode de vie influencent l'équilibre psychique.



Attitude à adopter:

Le pharmacien a essentiellement un rôle d'orientation des patientes schizophrènes qui souhaitent avoir un enfant car elles ont particulièrement besoin d'accompagnement à ce moment de leur vie.

En prévision d'une grossesse, le pharmacien doit orienter la patiente vers son médecin et lui dire que des consultations d'information, de conseils et d'orientation (CICO) existent. Une consultation pré-conceptionnelle permettra de reconsidérer l'opportunité d'une grossesse en cas de schizophrénie déséquilibrée et/ou de traitement psychotrope lourd et de réévaluer le bien-fondé du traitement et le réajuster si besoin.

Le site du Centre de Référencement des Agents Tératogènes (CRAT) et les rubriques «*Contre-indications*», «*Grossesse/Allaitement*» du VIDAL peuvent être utiles au pharmacien pour savoir quels sont les antipsychotiques les mieux connus en cours de grossesse (aripiprazole, olanzapine, quétiapine et rispéridone) et ceux utilisables au cours de l'allaitement (rispéridone, halopéridol et olanzapine à faibles doses).

b- Périodes de canicule [142]



Un patient atteint de schizophrénie se présente dans votre officine en plein mois d'août et cela fait déjà plusieurs jours que persiste de fortes chaleurs dans la région. Il se plaint de fièvre et vous dit qu'il se sent nauséeux. Il vous demande alors conseil.

L'exposition à de fortes chaleurs constitue une agression pour l'organisme entraînant diverses complications: déshydratation, coup de chaleur ou aggravation d'une maladie. Ces complications sont graves et potentiellement mortelles et doivent être rapidement repérées et soignées pour prévenir les séquelles neurologiques.

Les patients souffrant de schizophrénie font partie d'une population d'individus vulnérables en situation de forte chaleur. Leur fragilité est accrue car ils sont atteints d'une maladie chronique sévère nécessitant la prise d'antipsychotiques et sont souvent victimes d'isolement social (facteurs de risques).

En effet, les antipsychotiques sont susceptibles d'altérer l'adaptation de l'organisme face à la chaleur. Ils perturbent la thermorégulation corporelle en empêchant la perte calorique au niveau central et périphérique et provoquent alors une hyperthermie.



Attitude à adopter:

Le pharmacien doit rester vigilant et ne pas se contenter de délivrer des antalgiques et des anti-nauséeux en vente libre mais doit tenir compte du profil de son patient et du contexte météorologique.

Plusieurs recommandations émises par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le ministère des affaires sociales et de la santé doivent être relayées aux patients par les pharmaciens: boire régulièrement, se protéger du soleil et de la chaleur, se rafraîchir par l'intermédiaires de douches ou de serviettes humides appliquées sur la peau.

De manière générale, il faut recommander aux patients de ne pas consommer de boissons alcoolisées qui aggravent la déshydratation (et majorent le risque de sédation), de ne pas prendre de l'aspirine car elle gêne l'adaptation de l'organisme face à la chaleur aux doses procurant l'effet antalgique et anti-inflammatoire (perturbation du fonctionnement rénal en cas de déshydratation) et leur rappeler que le paracétamol est inefficace pour traiter un coup de chaleur.

Le patient présente déjà les symptômes du coup de chaleur, l'orienter vers son médecin est une décision prudente pour éviter le risque de complications et pour réadapter si besoin le traitement.

c- Périodes de grand froid [143]



Un patient atteint de schizophrénie que vous suivez depuis longtemps se rend dans votre officine pendant une période de grand froid. Quelle attitude adoptez-vous?

Le froid peut aggraver certaines pathologies et dans certains cas entraîner hypothermie et engelures. La schizophrénie, en tant que maladie chronique susceptible de décompenser après une phase de rémission, rend les patients vulnérables au risque d'altération de l'adaptation au froid; au même titre que les effets potentiellement délétères des neuroleptiques.

Les neuroleptiques peuvent aggraver une hypothermie par inhibition du mécanisme du frissonnement au niveau central et par action sur les centres thermorégulateurs.



Attitude à adopter:

Le pharmacien ne doit pas hésiter à surveiller l'état général du patient au plan clinique (température corporelle, pression artérielle, stabilité de la pathologie) et l'informer sur les risques d'hypothermie et les mesures préventives pour se protéger du froid.

Il doit informer le médecin en cas d'aggravation de la pathologie constatée et faire la liste des médicaments pris par le patient à l'aide de son historique médicamenteux et du dossier pharmaceutique pour voir s'il prend des médicaments susceptibles d'altérer l'adaptation de l'organisme au froid (notamment ceux qui agissent sur la vigilance). Il doit également conseiller au patient de ne pas prendre de médicament sans avis médical ou d'arrêter son traitement, car seul un médecin sera habilité à réadapter le traitement si besoin.

d- Délivrance de clozapine [144]



Un patient se présente à votre officine avec une ordonnance de clozapine. Quelle est votre attitude lors de la délivrance?

La clozapine, en raison de son risque d'agranulocytose, est soumise à des conditions de prescription restreintes.



Attitude à adopter:

Le pharmacien doit vérifier la validité réglementaire de la prescription et la possibilité de pouvoir le délivrer au patient. Il doit ensuite assurer la traçabilité de la délivrance.

*Pour une 1ère délivrance: le patient doit présenter une prescription initiale hospitalière rédigée par un médecin spécialiste en gériatrie, neurologie ou psychiatrie. Il s'assure que le prescripteur a précisé sur l'ordonnance la date de réalisation de la numération formule leucocytaire ainsi que les valeurs observées et si elles sont conformes aux valeurs usuelles. Il doit également tenir compte de la bonne mise à jour du carnet de suivi du patient par le médecin, où ce dernier mentionne les résultats de la numération formule leucocytaire et la date de réalisation.

*Pour les renouvellements: le patient doit présenter sa prescription initiale venant de l'hôpital et datant de moins d'un an ainsi que sa prescription de renouvellement établie en ville et rédigée par un médecin spécialiste en gériatrie, neurologie ou psychiatrie. Il doit s'assurer, en outre, que les éléments cités précédemment soient aussi présents.

*Traçabilité: Le pharmacien doit apposer sur l'ordonnance le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution et la quantité délivrée. Il doit enregistrer, pour l'ordonnancier, le nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la prescription initiale hospitalière, le nom, l'adresse et la spécialité du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la date de délivrance, la dénomination du médicament et la quantité délivrée.

Le site *Meddispar* est très utile aux pharmaciens pour se rappeler des conditions de délivrance de certains médicaments soumis à des conditions de prescription restreinte, comme le Trevicta® et le Xeplion®. Une procédure qualité peut aussi être rédigée pour s'assurer du respect des étapes de la délivrance et faciliter la démarche (cf. Annexe 16: «*Procédure qualité: modalités de dispensation du Leponex®*», page 154).

e- Gestion des oublis médicamenteux [145]



Un patient atteint de schizophrénie vous dit qu'il a oublié de prendre son médicament antipsychotique. Que faites-vous?



Attitude à adopter:

Le pharmacien doit tout d'abord évaluer depuis quand date le retard et de quel antipsychotique il s'agit (cf. Annexe 17: «*Conduite à tenir face à un oubli de prise*», page 157). Les règles communes à cette situation sont de ne jamais doubler la prise pour compenser l'oubli et de contacter le médecin en cas d'oubli de plusieurs prises.

Il peut proposer des conseils visant à anticiper et prévenir les oublis: faire un plan de traitement (facilement éditable avec les logiciels de dispensation à l'officine), utiliser un semainier, programmer la sonnerie du portable pour se rappeler de la prise, stocker les médicaments près d'un objet «incontournable», associer les médicaments aux repas...

Le pharmacien doit se mettre à la portée du patient et trouver avec lui la solution qui lui convient le mieux selon ses habitudes de vie et ses capacités.

f- Conversion formes buvables/formes sèches

Il peut arriver que pour des raisons d'observance ou de rupture de fabrication, il faille recourir au passage d'une forme sèche vers une forme buvable ou inversement. Le pharmacien peut être amené à participer à ce genre de pratique avec l'accord éclairé du prescripteur (cf. Annexe 18: «*Conversion formes buvables/formes sèches*», page 159).

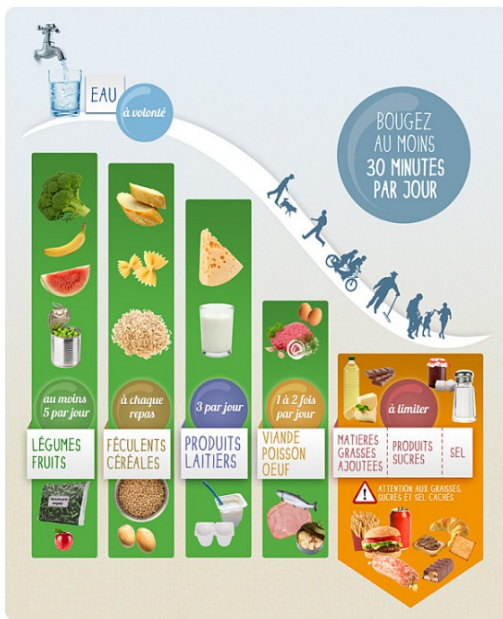
3-2- Principaux conseils associés à la délivrance d'antipsychotiques

a- Conseils hygiéno-diététiques [146]

- Hygiène alimentaire préconisée

Certains antipsychotiques peuvent stimuler l'appétit en jouant sur les voies sérotoninergiques (récepteurs 5HT_{2C}). Afin d'éviter une surcharge pondérale, il faut conseiller aux patients de surveiller régulièrement leur poids (1 fois par semaine le premier mois puis tous les mois), d'éviter les aliments ayant un indice glycémique élevé (confiseries, sodas...) et de pratiquer une activité physique régulière.

En raison du risque cardiovasculaire inhérent à la maladie et à la prise d'antipsychotiques, les conseils hygiéno-diététiques en prévention des facteurs de risques cardiovasculaires sont applicables:



> En cas d'hypertension artérielle, le sel doit être évité: ne pas resaler les plats, éviter les plats industriels préparés, les aliments trop salés (anchois, chips...) et privilégier les épices pour donner du goût.

> En cas de diabète de type 2, il faut privilégier une alimentation saine et équilibrée: éviter la consommation d'aliments trop gras et trop salés, pratiquer une activité physique régulière, consommer des poissons gras riches en oméga-3 et ne pas négliger les fruits et les légumes.

> En cas d'anomalies lipidiques, éviter les aliments riches en acides gras saturés et en cholestérol, qui sont souvent les mêmes: oeufs, charcuteries, beurre, fromages...

> Éviter la consommation d'alcool et de tabac.

Image 22: Recommandations nutritionnelles du PNNS [147]

- Interactions alimentaires avec les antipsychotiques [76]

*Jus de pamplemousse:

Le jus de pamplemousse inhibe essentiellement l'activité des enzymes du cytochrome P450 3A4. Les médicaments sujets à cette interaction sont nombreux mais les plus susceptibles d'être affectés par cette interaction le sont par une faible biodisponibilité due à leur inactivation dans la paroi intestinale et leur métabolisation par les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450.

La clozapine et l'halopéridol ne semblent pas concernés par cette interaction et aucune augmentation de leurs concentrations plasmatiques n'a été mise en évidence avec le jus de pamplemousse. Le pimozide présente un niveau de risque intermédiaire avec pour conséquence de l'interaction l'apparition de torsades de pointes. La quétiapine n'a, quant à elle, qu'un très faible niveau de risque; l'interaction pouvant augmenter la somnolence et les vertiges.

Tous les agrumes ne sont pas concernés: les oranges de Séville, les limettes (citrons verts) et les pomelos peuvent interagir avec certains médicaments tandis que les variétés d'oranges sucrées n'altèrent pas leur métabolisme. Préférer la consommation de ces dernières et éviter, par précaution d'emploi, la prise de pamplemousse avec les antipsychotiques pour lesquels cette interaction est susceptible d'avoir des répercussions cliniques.

*Café, thé, lait, jus de fruits: les antipsychotiques phénothiaziniques précipitent avec la prise des ces aliments donc il faut conseiller d'espacer la prise d'au moins 2 heures.

b- Conduite à tenir devant les effets indésirables [145]

La majorité des effets indésirables peuvent ne pas apparaître et sont différents d'une personne à l'autre. Certains régressent même dès les premières semaines du traitement. Le pharmacien doit leur rappeler qu'ils existent, leur apprendre à les identifier et les orienter vers leur médecin qui trouvera une solution pour les atténuer ou les faire disparaître.

Effets indésirables	Conseils à donner
Mouvements involontaires, tremblements, crampes, contractures musculaires	→ Parlez-en au médecin qui pourra adapter le traitement (diminution des doses) ou corriger ces effets (correcteurs anticholinergiques).
Somnolence, fatigue, difficultés de concentration	→ Alertez le médecin qui évaluera les doses et leur répartition dans la journée. Soyez prudents pour la conduite de véhicules et de machines, demandez l'avis au médecin.
Vertiges, étourdissements, malaises en se levant	→ Restez assis un moment avant de vous lever doucement et faites-vous vérifier la tension.
Constipation	→ Pratiquez une activité physique régulière. Consommez des légumes verts et des fruits crus, des aliments riches en fibres et complets (son, blé complet...). Buvez de l'eau riche en calcium et en magnésium (Hépar®).
Sécheresse buccale	→ Consultez le médecin pour adapter la posologie. Hydratez-vous régulièrement au cours de la journée. Adapter le goût et la texture des aliments pour faciliter l'alimentation. Utiliser des baumes hydratants pour les lèvres.
Caries	→ Lavez-vous les dents après chaque repas et avant d'aller vous coucher avec un dentifrice riche en fluor. Consulter un chirurgien-dentiste pour prévenir leur apparition.
Agitation, impatiences, tremblements, akathisies, anxiété	→ Parlez-en au médecin qui évaluera et adaptera votre traitement et corrigera ces effets. Évitez la consommation d'excitants (thé, café) et les situations répétées de manque de sommeil.
Photosensibilisation	→ Éviter l'exposition solaire et utiliser un indice de protection solaire élevé SPF 50+ lors des sorties
Signes d'alerte (apparition brutale de fièvre, pâleur, forte transpiration, rigidité musculaire)	→ Alerter immédiatement le médecin (syndrome malin ou agranulocytose sous clozapine)

Tableau 19 : Conseils à prodiguer face aux principaux effets indésirables des antipsychotiques

c- Conservation des antipsychotiques [76]

Formes galéniques/Situations	Conditions de conservation
<p>Formes sèches (comprimés, gélules) Formes injectables (sauf Risperdal consta®)</p>	<p>Conservez à température ambiante, à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité (dans leur conditionnement externe et hors de la portée des enfants)</p> <p>Pour les médicaments reconstitués: administrer immédiatement, ne pas dépasser 6h à 25°C (sauf si reconstitution faite dans des conditions aseptiques contrôlées et validées: stabilité physioco-chimique de 24h à 25°C)</p>
<p>Formes buvables</p>	<p>Cf. Annexe 19: «Conditions de conservation des formes buvables», page 161</p>
<p>Médicament à conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C)</p> <p>Cas du Risperdal consta®</p>	<p>→ Rappeler aux patients qu'il faut qu'ils préviennent leur pharmacien 48h à l'avance, jours ouvrés uniquement afin qu'il puisse commander le Risperdal consta®</p> <p>Inciter les patients à être vigilants quant à leur stock de médicament (date de péremption, date du prochain renouvellement) afin de toujours être en mesure de pouvoir bénéficier de l'injection en temps voulu.</p> <p>→ Rappeler aux patients que le respect de la chaîne du froid est primordial pour préserver l'efficacité et la qualité de leur traitement:</p> <p>Il faudra leur dire de venir chercher leur médicament avec une sacoche isotherme contenant des plaques réfrigérées. En aucun cas, ils ne devront sortir le médicament de sa boîte et mettre cette dernière au contact des plaques réfrigérées (risque de congélation et de dénaturation du médicament). Le pharmacien peut leur remettre une pochette de transport.</p> <p>→ Remettre une fiche récapitulative aux patients sur le modèle de celle proposée par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens pour rappeler les consignes de conservation au domicile:</p> <p>Dire aux patients de conserver leur médicament au réfrigérateur uniquement (ne jamais congeler ou laisser en plein soleil), à une température comprise entre +2°C et +8°C. Il faut leur conseiller de placer un thermomètre dans la partie où le traitement sera stocké (jamais dans le bac à légumes ou la porte) et enfin de nettoyer régulièrement leur réfrigérateur pour garantir des conditions d'injections saines.</p> <p>Le médicament peut être conservé pendant 3 ans au réfrigérateur dans son emballage d'origine ou rester pendant une durée maximum de 7 jours à une T°C<25°C.</p>

<p>Vagues de chaleur</p>	<p>→ Médicaments à conserver à T°C<25°C ou 30°/ Médicaments n'ayant pas de mesures particulières de conservation: le dépassement ponctuel, de quelques jours à quelques semaines de ces températures n'a pas de conséquence sur la stabilité ou la qualité du médicament (stockage dans les conditions habituelles, armoire à pharmacie).</p> <p>Pas d'exposition prolongée à des températures élevées telles que celles relevées dans les coffres ou habitacles de voiture exposés en plein soleil (utiliser un emballage isotherme non réfrigéré par précaution).</p> <p>→ Médicaments à conserver entre +2°C et +8°C: respectez la chaîne du froid, ne pas congeler</p>
<p>Vagues de froid</p>	<p>→ Médicaments à conserver à T°C<25°C ou 30°/ Médicaments n'ayant pas de mesures particulières de conservation: une exposition de quelques heures n'a pas de conséquence sur la stabilité ou la qualité du médicament.</p> <p>Conserver néanmoins les formes liquides et solides à l'intérieur de votre domicile: La présence d'humidité dans les formes solides, avec le gel, peut former des microcristaux de glace susceptibles de les détériorer et lors de la décongélation des formes liquides, des particules peuvent se former entraînant une mauvaise remise en solution.</p> <p>Si le conditionnement externe semble altéré par la congélation, ne pas utiliser le médicament.</p> <p>→ Médicaments à conserver entre +2°C et +8°C: pas de risque si ils sont bien conservés au réfrigérateur et sortis quelques minutes avant utilisation</p>

Tableau 20: Conditions de conservation des antipsychotiques

d- Auto-médication [148]

À l'occasion de son 14ème baromètre de l'auto-médication réalisé en 2016, l'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable (AFIPA) a révélé que le marché de l'automédication progresse en France (+6,4% en valeur) sur les médicaments d'automédication, les compléments alimentaires et les dispositifs médicaux.

Près de 2 français sur 3 jugent normal de se soigner eux-mêmes pour des pathologies qu'ils estiment bénignes en prenant conseil auprès d'un pharmacien d'officine et 80% d'entre eux ont recours à cette pratique pour se soigner rapidement. En 2016, 8 français sur 10 ont soigné leurs pathologies en utilisant des médicaments sans prescription obligatoire ni avis médical préalable.

Même si l'auto-médication permet des économies à la Sécurité Sociale, elle ne doit pas banaliser le médicament comme le souligne l'ancienne Présidente du Conseil de l'Ordre Isabelle Adenot et le pharmacien d'officine doit assurer une dispensation de qualité des médicaments non soumis à prescription.

Il a un devoir particulier de conseil, d'écoute et de dialogue avec le patient et doit se servir du Dossier Pharmaceutique lorsqu'il est créé afin d'assurer une dispensation sécurisée, favorisant le bon usage médicamenteux et limitant les risques.

Le pharmacien d'officine a le monopole de la délivrance des médicaments mais afin de les garder au sein du circuit officinal, il doit faire valoir ses compétences, son rôle de vigilance et de conseil et utiliser les outils à sa disposition pour assurer une dispensation de qualité et optimale garantissant et préservant la santé des patients.

Dans le cas des patients atteints de schizophrénie, il faut leur conseiller de façon générale d'éviter de prendre des médicaments sans l'avis d'un professionnel de santé. Chaque situation nécessite la plus grande prudence: la consultation de l'historique médicamenteux du patient s'il est connu de l'officine et du dossier pharmaceutique permet de faire la liste des médicaments qu'il prend.

Selon les demandes de médicaments ciblées des patients (médicaments contre le rhume, les troubles du sommeil...), il faut toujours veiller aux risques d'interactions médicamenteuses qui potentialisent les effets indésirables des antipsychotiques. Le pharmacien doit donc être vigilant quant aux médicaments qui ont des propriétés antihistaminiques et/ou anticholinergiques (Donormyl®, Fervex®, Humex® rhume) et refuser leur délivrance. De même, il doit penser aux risques d'interactions médicamenteuses avec le millepertuis (inducteur enzymatique) et avec les spécialités médicamenteuses contenant de l'alcool (majoration de la sédation).

Il ne doit pas hésiter, en outre, à les orienter vers leur médecin en cas de signes d'urgence (fièvre d'apparition brutale) ou de manifestations d'effets indésirables médicamenteux qui nécessitent le plus souvent une adaptation posologique.

Le pharmacien est le garant du bon usage médicamenteux et doit être d'autant plus attentif lors de la dispensation des médicaments en libre accès: sa connaissance du médicament et du profil du patient à l'aide de questions ciblées sont les pré-requis essentiels à une prise de décision clairement explicitée.

Conclusion

Plus d'un siècle après sa définition, la schizophrénie n'est aujourd'hui plus conçue comme la dissociation mentale généralisée qu'avait proposé Bleuler. [5]

L'approche neurodéveloppementale est devenue un «*fait avéré*» pour le Professeur Jean Daléry mais les recherches étiologiques basées sur l'articulation entre les causes génétiques et les effets à long terme des agressions variées sur le développement cérébral précoce donnent naissance à de nombreuses hypothèses en attente de validation, sinon le plus souvent, d'invalidation. [3][4]

L'état des lieux est néanmoins évident pour l'ensemble des chercheurs qui s'intéressent à la schizophrénie : les choses avancent et s'articulent pour former progressivement un ensemble cohérent. Malgré les incertitudes, nous avons appris des choses et nous en savons aujourd'hui davantage, comme le souligne Thierry d'Amato.

Le grand tournant de ce siècle de la schizophrénie restera l'introduction des psychotropes qui marquèrent la fin des notions «*d'impénétrabilité*» et «*d'incurabilité*» qui transitaient autour de la maladie. En particulier les neuroleptiques, qui représentent des médicaments irremplaçables surtout lorsqu'ils sont bien maniés, demeurant ainsi au cœur de la stratégie thérapeutique. [5]

Le pharmacien d'officine, par sa disponibilité et sa proximité, est à même de suivre les patients et de leur offrir une aide appropriée en préservant le bon usage médicamenteux, en veillant à l'observance et en les orientant dans les situations qui le nécessitent.

Les professionnels de santé comme les pharmaciens ont également un rôle à jouer par le biais de l'éducation thérapeutique en aidant les patients atteints de schizophrénie à s'approprier leur traitement médicamenteux.

Quel que soit le neuroleptique choisi, celui-ci doit être associé étroitement avec les approches thérapeutiques non centrées sur les médicaments comme les thérapies cognitives et sociales qui n'ont pas été abordées ici.

Les médicaments, au long terme, ne permettent pas de résoudre les conséquences affectives et sociales qui se répercutent notamment pour les cas les plus sévères (difficultés de réalisation personnelle, perte de confiance en soi, désocialisation...) et tout un travail d'accompagnement psychologique et de réhabilitation psychosociale doit être réalisé et intégré dans l'élaboration d'un véritable projet thérapeutique. [5]

Il reste encore du chemin à parcourir sur la discrimination et les stigmatisations sociales dont les patients schizophrènes sont les victimes d'autant plus que le regard porté par la société pèse lourd sur le pronostic de la maladie. [18]

En privilégiant une vision de la schizophrénie comme des individus qui en souffrent plutôt que des sujets qui ont un problème et en instaurant un véritable dialogue avec ces patients, c'est avant tout leur donner la possibilité d'une authentique alliance thérapeutique, rappelle Alain Bottéro.

Pour finir, Pinel le disait justement: «*il subsiste toujours un sujet derrière sa folie, et c'est à lui que nous devons nous adresser, par-delà ses symptômes qui le bâillonnent*».

Bibliographie

- [1] PICHOT, Pierre. *Un siècle de psychiatrie* [ouvrage]. Les empêcheurs de penser en rond, 15-05-2003. 255 pages. [consulté le 12 septembre 2016].
- [2] SAOUD, Mohamed., AMATO, Thierry. *La schizophrénie de l'adulte* [ouvrage]. Masson, Paris, 08-2006. 230 pages. [consulté le 15 septembre 2016].
- [3] DALERY, Jean., AMATO, Thierry. *La schizophrénie: recherches actuelles et perspectives* [ouvrage]. 2ème édition. Masson, Paris, 04-1999. 289 pages. [consulté le 20 septembre 2016].
- [4] DALERY, Jean., AMATO, Thierry., SAOUD, Mohamed. *Pathologies schizophréniques* [ouvrage]. Lavoisier, Paris, 04-2012. 362 pages. [consulté le 30 septembre 2016].
- [5] BOTTERO, Alain. *Un siècle de schizophrénie* [en ligne]. L'information psychiatrique, 2010, vol.86. 80 pages. Disponible sur: <http://www.cairn.info/docelec.u-bordeaux.fr/revue-l-information-psychiatrique-2010-5-page-391.htm> [consulté le 8 octobre 2016].
- [6] Organisation Mondiale de la Santé. *Schizophrénie* [en ligne]. Avril 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/fr> [consulté le 10 octobre 2016].
- [7] Institut National de la Santé et de la Recherche médicale. *Schizophrénie* [en ligne]. Mai 2014. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrénie> [consulté le 10 octobre 2016].
- [8] QUETEL, Claude. *Histoire de la folie: de l'Antiquité à nos jours* [ouvrage]. Tallandier, 04-2016. 619 pages. [consulté le 18 mai 2016].
- [9] HOCHMANN, Jacques. *Histoire de la psychiatrie* [ouvrage]. 4ème édition. Presses universitaires de France, Paris, 08-2015. 127 pages. [consulté le 2 juin 2016].
- [10] SWAIN, Gladys. *Dialogue avec l'insensé* [ouvrage]. Editions Gallimard, Paris, 25-10-1994. 352 pages. [consulté le 25 mai 2016].
- [11] LELORD, François. *Liberté pour les insensés: le roman de Philippe Pinel* [ouvrage]. Editions Odile Jacob, Paris, 09-02-2000. [consulté le 30 mai 2016].
- [12] Chantal, GUÉNIOT. *Nosographie des maladies mentales* [en ligne]. Encyclopaedia universalis. 2015. 6 pages. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/maladies-mentales-nosographie-des> [consulté le 4 avril 2017].
- [13] GARRABE, Jean. *Nosographies et classifications des maladies mentales dans l'histoire de la psychiatrie* [en ligne]. L'évolution psychiatrique, 2014, volume 79, n°1. 14 pages. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014385513001515> [consulté le 4 avril 2017].
- [14] JUILLET, Pierre., STORK, Hélène., FÉDIDA, Pierre. *Psychose* [en ligne]. *Encyclopædia Universalis*. 2015. 20 pages. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/psychose> [consulté le 6 avril 2017].
- [15] BOTTERO, Alain. *Classifier sans stigmatiser : le cas de la schizophrénie* [en ligne]. L'information psychiatrique, 2011, n°3, vol.87. 76 pages. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2011-3-page-199.htm> [consulté le 10 avril 2017].

- [16] Portrait d'Eugen Bleuler (sans date) [dessin]. *Psychothérapies*, 2003, vol.23, p.31. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-psychotherapies-2003-1-page-31.htm> [consulté le 10 avril 2017].
- [17] EY, Henri. *Schizophrénie: études cliniques et psychopathologiques* [ouvrage]. Les empêcheurs de penser en rond, 09-1996. 429 pages. [consulté le 10 avril 2017].
- [18] SARFATI, Yves et al. *Les schizophrénies: des avancées théoriques à la pratique clinique* [ouvrage]. PIL, 2004. 216 pages. [Consulté le 25 septembre 2016].
- [19] American Psychiatric Association. *DSM-5: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux-5ème édition* [ouvrage]. Editions Elsevier Masson, 07-2015. 1176 pages. [consulté le 22 septembre 2016].
- [20] Couverture du DSM 5 (sans date) [Photographie]. Editions Broché, 2013. Disponible sur: <https://www.amazon.fr/Diagnostic-Statistical-Manual-Mental-Disorders/dp/0890425558> [consulté le 11 avril 2017]
- [21] ALI, Amad., CAMUS, Vincent., THOMAS, Pierre et al. *Référentiel de Psychiatrie: Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie* [en ligne]. Presses universitaires François-Rabelais, 2014. 588 pages. Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf> [consulté le 2 septembre 2016].
- [22] DUMAS, P., BOUAFIA, S., GUTKNECHT C. et al. *Validation of the French version of the Raine Schizotypal Personality Disorder Questionnaire—categorical and dimensional approach to schizotypal personality traits in a normal student population* [en ligne]. Article en français: *Encéphale*, 2000; 26-(5): p.23-29. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11192801> [consulté le 6 mai 2017].
- [23] VERDOUX H., MAURICE-TISON S., GAY B. et al. *A survey of delusional ideation in primary care patients*. *Psychol Med*, 1998, 28 : p.127-134. [consulté le 6 mai 2017].
- [24] American Psychiatric Association. *DSM-4: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux-4ème édition* [ouvrage]. Editions Masson, 12-2003. 1120 pages. [consulté le 22 septembre 2016].
- [25] BREMAUD, Nicolas. *Prépsychose: revue de la littérature et approche critique* [en ligne]. *L'information psychiatrique*, 2008, vol.84. 112 pages. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2008-5-page-383.htm> [consulté le 6 mai 2017]
- [26] BOURGEOIS M., ETCHEPARE J.J. *Les schizophrènes avant la schizophrénie: enquête comparative et statistique sur les antécédents infantiles de 35 schizophrènes et de 35 sujets contrôles*. *Annales Médico-Psychologiques*, 1986, 144 : p.757-766. [consulté le 6 mai 2017].
- [27] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. *Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé* [en ligne]. Bulletin officiel, 2015. 888 pages. Disponible sur: http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2665/cim10_2015_final_0.pdf [consulté le 12 juin 2017].
- [28] HÄFNER, H. *Epidemiology of schizophrenia*. Search for the causes of schizophrenia, 1987, p.44-74. [consulté le 6 mai 2017].
- [29] HÄFNER, H., RIECHER, A., MAURER, K. et al. *How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia ? A transnational case register study*. *Psychol Med*, 1989, 19 : p.903-918. [consulté le 6 mai 2017].

- [30] BERNER, P. *Évolution et pronostic des schizophrénies*. E.M.C., 1982, 37285 A 10. [consulté le 6 mai 2017].
- [31] BLEULER, M. *The Schizophrenic Disorders: Long-Term Patient and Family Studies*. Yale University Press, New Haven, 1978. [consulté le 6 mai 2017].
- [32] TERRA, J.L. *Réflexions méthodologiques sur les études catamnétiques dans les schizophrénies*. Cahiers Psychiatriques Genèveois, 1993, 15: p.103-128 [consulté le 6 mai 2017].
- [33] LLORCA, J.M. *La schizophrénie* [en ligne]. Encyclopédie Orphanet, 2004. 10 pages. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf> [consulté le 5 avril 2017].
- [34] NATHAN, Tobi., STENGERS, Isabelle., ANDREA Philippe. *Une ethnopsychiatrie de la schizophrénie?* [en ligne]. Ethnopsy, 2000, n°1. 43 pages. Disponible sur: <http://www.ethnopsychiatrie.net/actu/schizophrénie.htm> [consulté le 15 mars 2017].
- [35] CHARRIER, Nicolas., CHEVREUL, K., DURAND-ZALESKI I. *Le coût de la schizophrénie: revue de la littérature internationale* [en ligne]. L'encéphale, 2013, vol.39. 8 pages. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/809062> [consulté le 10 avril 2017].
- [36] RAYMOND, S., MARTIN, M. NETILLARD, C. et al. *Schizophrénie: évaluation du coût de la prise en charge* [en ligne]. Journal d'économie médicale, 2009, n°7-8. 94 pages. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-journal-de-gestion-et-d-economie-medicales1-2009-7-page-421.htm> [consulté le 10 avril 2017].
- [37] Organisation Mondiale de la Santé. *Investir dans la santé mentale* [en ligne]. 2004. Disponible sur: http://www.who.int/mental_health/media/en/InvMHBr8.pdf [consulté le 11 avril 2016].
- [38] GOTTESMAN, I., SHIELDS J. *Schizophrenia: The epigenetic puzzle*. Cambridge University Press, 1982. [consulté le 12 février 2017].
- [39] GOTTESMAN, I., BERTELSEN, A. *Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry, 1989. [consulté le 12 février 2017].
- [40] KETY, S., ROSENTHAL, D., WENDER, P. et al. *Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic: a preliminary report based on psychiatric interviews*. Genetic Research in Psychiatry, University Press, Baltimore, 1975. [consulté le 12 février 2017].
- [41] KETY, S., ROSENTHAL, D., WENDER, P. et al. *The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics*. The transmission of schizophrenia, Pergamon Press, Oxford, 1968. [consulté le 12 février 2017].
- [42] KREBS, Marie-Odile. *Troubles psychiatriques, génétique ou environnement: vers la fin du débat?* [en ligne]. L'information psychiatrique, 2007, vol.83. 70 pages. Disponible sur: https://www.cairn.info/article.php?ID_ARTICLE=INPSY_8302_0117 [consulté le 14 février 2017].
- [43] BOYDELL, J., VAN, OS J., MCKENZIE, K. et al. *The association of inequality with the incidence of schizophrenia – an ecological study*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2004; 39: p.597-599. [consulté le 15 février 2017].
- [44] AGERBO, E., BYRNE, M., EATON, W.W. et al. *Marital and labor market status in the long run in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2004, 60: p.28-33. [consulté le 15 février 2017].

- [45] EATON, W.W., MORTENSEN, P.B., FRYDENBERG, M. et al. *Obstretic factors, urbanization and psychosis*. Schizophr Res, 2000, 43: p.117-123. [consulté le 15 février 2017].
- [46] BROWN, G.W., BIRLEY, J.L.T., WING, J.K. *Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication*. Br. J. Psychiatry, 1972, p.241-258. [consulté le 15 février 2017].
- [47] WING, L., WING, J.K., GRIFFITHS, D. et al. *An epidemiological and experimental evaluation of industrial rehabilitation of chronic psychotic patients in the community*. Evaluating a Community Psychiatric Service, Oxford University Press, London, 1972. [consulté le 15 février 2017].
- [48] BROWN, A.S., BEGG, M.D., GRAVENSTEIN, S. et al. *Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2004, 61: p.774-780. [consulté le 15 février 2017].
- [49] TERYAMA, H., NISHINO, Y., KISHI, M. et al. *Detection of anti-Borna Disease Virus (BDV) antibodies from patients with schizoprenia and mood disorders in Japan*. Psychiatry Res, 2003, 120: p.201-206. [consulté le 15 février 2017].
- [50] BUKA, S.L., TSUANG, M.T, TORREY, E.F. Et al. *Maternal infections and subsequent psychosis among offspring*. Arch Gen Psychiatry, 2001, 58: p.1032-1037. [consulté le 15 février 2017].
- [51] TORREY, E.F., YOLKEN, R.H. *Toxoplasma gondii and schizophrenia*. Emerg Infect Dis, 2003, 9: p.1375-1380. [consulté le 15 février 2017].
- [52] SUSSER, E., NEUGEBAUER, R., HOEK., H.W. et al. *Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence*. Arch Gen Psychiatry, 1996, 53: p.25-31. [consulté le 16 février 2017].
- [53] HULSHOFF POL, H.E., HOEK, H.W., SUSSER, E. et al. *Prenatal exposure to famine and brain morphology in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2000, 157: 1170-1172. [consulté le 16 février 2017].
- [54] SCHAEFER, C.A., BROWN, A.S., WYATT, R.J. et al. *Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring*. Schizophr Bull, 2000, 26: p.257-286. [consulté le 16 février 2017].
- [55] HOLLISTER, J.M., LAING, P., MEDNICK, S.A. *Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults*. Arch Gen Psychiatry, 1996, 53: p.19-24. [consulté le 16 février 2017].
- [56] VERDOUX, H., SUTTER, A.L. *Perinatal risk factors for schizophrenia: diagnostic specificity and relationships with maternal psychopathology*. Am J Med Genet, 2002, 114: p.898-905. [consulté le 16 février 2017].
- [57] SMITH, G.N., FLYNN, S.W., MCCARTY, N. et al. *Low birthweight in schizophrenia: -prematurity or poor fetal growth?* Schizophr Res, 2001, 47: p. 177-184. [consulté le 16 février 2017].
- [58] OPLER, M.G, BROWN, A.S., GRAZIANO, J. et al. *Prenatal lead exposure delta-aminolevulinic acid, and schizophrenia*. Environ Health Perspect, 2004, 112: p.548-552. [consulté le 16 février 2017].
- [59] NYAGU, A.I., LOGANOVSKY, K.N., LOGANOVSKAJA, T.K. et al. *Psychophysiologic aftereffects of prenatal irradiation*. Int J Psychophysiol, 1998, 30: p.303-311. [consulté le 16 février 2017].

- [60] ABDELMALIK, P. HUSTED, J. CHOW, E.W., BASSETT, A.S.: *Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families*. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60: p.231-236. [consulté le 16 février 2017].
- [61] Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. *Cannabis, ce qu'il faut savoir* [en ligne].2016.
Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1704> [consulté le 17 février 2017].
- [62] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. *Cannabis: des effets très variables* [en ligne]. Février 2014.
Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/cannabis-des-effets-tres-variables> [consulté le 17 février 2017].
- [63] KREBS, M.O. et al. *Psychomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students* [en ligne]. Molecular Psychiatry, 22 janvier 2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445906>. [consulté le 17 février 2017].
- [64] BREANT, C., GOUREVITCH, R., CARIA, A. *Schizophrénie(s)* [en ligne]. Psychom, décembre 2016. Disponible sur: <http://www.psychom.org/Troubles-psychiques/Schizophrénie-s> [consulté le 17 février 2017].
- [65] HAJBI, M. *Comorbidité-Schizophrénie-Tabagisme: caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques* [en ligne]. L'information psychiatrique, 2010, vol.86. 90 pages.
Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2010-2-page-171.htm> [consulté le 17 février 2017].
- [66] *Helleborus niger* (sans date) [dessin]. The Botanical Magazine, 2009, vol.1. Disponible sur: <http://www.biodiversitylibrary.org/item/7351#page/21/mode/1up> [consulté le 15 mai 2017].
- [67] Extraction de la Pierre de Folie (1494) [peinture]. Utpictura 18, 2013. Disponible sur: <http://utpictura18.univ-montp3.fr/GenerateurNotice.php?numnotice=B0974> [consulté le 15 mai 2017]
- [68] BOURGEOIS, Marc-Louis. *Les schizophrénies* [ouvrage]. Presses Universitaires de France, Paris, 2017. 128 pages. [consulté le 16 mai 2017].
- [69] Représentation d'une cure de Sakel (sans date) [photographie]. Histoire de la Psychiatrie en France, 2017. Disponible sur: <http://psychiatrie.histoire.free.fr/traitmt/sakel.htm> [consulté le 16 mai 2017].
- [70] DENIKER, P., OLIE, JP. *Fou, moi? La psychiatrie hier et aujourd'hui* [ouvrage]. Editions Odile Jacob, 1998. 321 pages. [consulté le 16 mai 2017].
- [71] Séance de lobotomie (sans date) [photographie]. Histoire de la Psychiatrie en France, 2017. Disponible sur: <http://psychiatrie.histoire.free.fr/traitmt/lobo.htm> [consulté le 16 mai 2017].
- [72] DE MAILLY, L. *Les aventures des trois princes de Serendip* [ouvrage]. Editions Thierry Marchaisse, Vincennes, 2011. 240 pages. [consulté le 17 mai 2017].
- [73] Portrait de Henri Laborit (1986) [photographie]. Revue Itinérance, n°2, 1986. Disponible sur: <http://www.elogedelasuite.net> [consulté le 17 mai 2017].

- [74] Portrait de Jean Delay et Pierre Deniker (1952) [photographie]. Living with schizophrenia, 2017. Disponible sur: <https://www.livingwithschizophreniauk.org/advice-sheets/schizophrenia-a-brief-history/> [consulté le 17 mai 2017].
- [75] FRANCK, N., FROMAGER, F., THIBAUT, F. *Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques* [en ligne]. EMC: Psychiatrie, 2005. 17 pages. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/38797> [consulté le 15 avril 2017].
- [76] Dictionnaire Vidal [ouvrage]. Editions Vidal France, 93 édition, 2017. 3648 pages. [consulté le 20 avril 2017].
- [77] STAHL, S.M. *Psychopharmacologie essentielle* [ouvrage]. 1ère édition. Editions Flammarion, Paris, 2002. 601 pages. [consulté le 25 avril 2017].
- [78] NAYER, A. et al. *La comédication dans la schizophrénie* [en ligne]. Neurone, 2008, vol.13, n°8. 22Pages.
Disponible sur: <file:///C:/Users/AppData/Local/Temp/55d7ab3b8b3c1ccec525f84d8f4bd38.pdf> [consulté le 15 juin 2017].
- [79] MICALLEF, J., FAKRA, E., BLIN, O. *Intérêt des antidépresseurs chez le patient schizophrène présentant un syndrome dépressif* [en ligne]. L'Encéphale, 2006; 32:p.263-269. Disponible sur: <file:///C:/Users/AppData/Local/Temp/main.pdf> [consulté le 20 juin 2017].
- [80] WHITEHEAD, C., MOSS, S., CARDNO, A. et al. *Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia : a systematic review*. Psychol Med, 2003 ; 33 (4) p.589-99. [consulté le 20 juin 2017].
- [81] COZZA, KL., ARMSTRONG, SC., OESTERHELD, JR. *Concise guide to drug interaction principles for medical practice*. 2ème édition. American Psychiatric Publishing, Inc, 2003. [consulté le 20 juin 2017].
- [82] GAILLARD, R. et al. *Benzodiazépines et schizophrénie: revue de la littérature* [en ligne]. L'Encéphale, 2006; 32:p.1003-1010.
Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Raphael_Gaillard2/publication/229421848_Benzodiazepines_et_schizophrenie_revue_de_la_litterature/links/547f888e0cf2ccc7f8b94e61.pdf [consulté le 21 juin 2017].
- [83] Horiguchi, J., NISHIMATSU, O. *Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism occurred after antiparkinsonian drug withdrawal: a double-blind study*. Jpn J Psychiatry Neurol 1992;46(3):733-9. [consulté le 21 juin 2017].
- [84] FRANCK, N., DEMILY, C. *Trouble schizo-affectif* [en ligne]. Elsevier Masson, 2014. Disponible sur: http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/showarticlefile/871571/37-65249_plus.pdf [consulté le 22 juin 2017].
- [85] CITROME, L., JAFFE, A., LEVINE, J., ALLINGHAM, B. *Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia*. Psychiatr Serv 2002;53(10):1212. [consulté le 22 juin 2017].
- [86] Réseau PIC. *Les médicaments psychotropes-Psychiatrie et Santé mentale* [en ligne]. 2014. Disponible sur: file:///C:/Users/AppData/Local/Temp/PSYCOM_GuideMedicament_CA00995_Web2.pdf [consulté le 23 juin 2017].

- [87] BORDET, R. *Quels critères pour un traitement antipsychotique idéal?* [en ligne]. *L'Encéphale*, 2015, vol.41. p.39-46.
Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700614002826> [consulté le 23 juin 2017].
- [88] JONES, PB., BARNES, TR., 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)*. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63:p.1079-1087. [consulté le 23 juin 2017]
- [89] KHAN, RS., DAVIDSON, M., KEET, IP. et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial*. *Lancet*, 2008, 371:1085-1097. [consulté le 23 juin 2017].
- [90] LEUCHT, S., CIPRIANI, A., SPINELLI, L. et al. *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. *Lancet*, 2013. 11 pages. [consulté le 24 juin 2017].
- [91] American Psychiatric Association. *Pratice guidelines for the treatment of patients with*. 2ème édition. 2003. [consulté le 24 juin 2017].
- [92] LACHAUX, B. *Étude auprès de patients souffrant de pathologies schizophréniques*. *Nervure*, tome XIX, Mai 2006. [consulté le 24 juin 2017].
- [93] TEBEKA, S., AIRAGNES, G., LIMOSIN, F. *Antipsychotiques: quand et comment les prescrire?* [en ligne]. *Revue de Médecine Interne*, 2017. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866316310463> [consulté le 25 juin 2017].
- [94] LEHMAN, AF., LIEBERMAN, JA., DIXON LB et al. *Pratice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. 2ème édition. American Society of Psychiatry, 2004; 161: p.1-56. [consulté le 25 juin 2017].
- [95] VIDAL-RECOs [ouvrage]. Editions Vidal France, 6ème édition, 2016. 2800 pages. [consulté le 25 juin 2017].
- [96] HANSAN, A., FALKAI, P. LIEBERMAN, J. et al. *Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia*. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14: p. 2-44. [consulté le 25 juin 2017].
- [97] SAMALIN, L., ABBAR, M., COURTET, P. et al. *Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN: prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée*. *L'Encéphale*, 2014; 39: p. 189-203. [consulté le 26 juin 2017].
- [98] FRANCK, N., FROMAGER, F. THIBAUT, F. *Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques* [en ligne]. *EMC-Psychiatrie*, vol.22, n°2, Avril 2015. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/956163/efficacite-des-antipsychotiques-et-recommandations> [consulté le 26 juin 2017].
- [99] KANE, JM., MELTZER, H., SINGER, J. et al. *Clozapine in treatment-resistant schizophrenies*. *Psychopharmacol Bull*, 1998; 24: p.62-67. [consulté le 26 juin 2017].
- [100] HAZAN, N., KATE, N., GROVER, S. *Clozapine and tardive movement disorders: a review*. *Asian J Psychiatry*, 2013; 6: p.439-451. [consulté le 27 juin 2017].

- [101] CORRUBLE, E., HARDY, P. *Observance du traitement en psychiatrie* [en ligne]. Encyclopédie Méd Chir, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 2003. 6 pages. Disponible sur: [http://www.unafam.info/87/img/psychiatrie Observance du traitement en psychiatrie 37-860-A-60.pdf](http://www.unafam.info/87/img/psychiatrie%20Observance%20du%20traitement%20en%20psychiatrie%2037-860-A-60.pdf) [consulté le 28 juin 2017].
- [102] LAMOUREUX, A., MAGNAN, A., VERVLOET, D. *Compliance, observance ou adhésion thérapeutique: de quoi parlons-nous?* [en ligne]. Revue des maladies respiratoires, vol.22, 2005; n°1: p.31-34. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/156964> [consulté le 28 juin 2017].
- [103] MARDER, SR. *Overview of partial compliance*. J Clin Psychiatry, 2003; 64(suppl 16), p.3-9. [consulté le 28 juin 2017].
- [104] STROUP, TS., LIEBERMAN, JA., McEVOY, JP. et al. *Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic*. Am J Psychiatry, 2006; 163: p.611-622. [consulté le 28 juin 2017].
- [105] I PRIOR, T. *Eviter les rechutes en schizophrénie: non-observance et utilisation de médicaments injectables à action prolongée* [en ligne]. 2005. 3 pages. Disponible sur: <http://www.aqpamm.ca/wp-content/uploads/2011/05/Eviter-les-rechutes-en-schizo.pdf> [consulté le 28 juin 2017].
- [106] WEIDEN, P. OLFSOON, M. *Cost of relapse in schizophrenia*. Schizophr Bull, 1995; 21: p. 419-429. [consulté le 28 juin 2017].
- [107] GOUREVITCH, R. *Comment améliorer l'observance chez le patient souffrant de schizophrénie?* [en ligne]. L'Encéphale, 2006; 32: p.929-930. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/137659> [consulté le 28 juin 2017].
- [108] LAGODKA, A., GINESTET, D. *Histoire des neuroleptiques d'action prolongée* [en ligne]. L'Encéphale, 2008. 6 pages. Disponible sur: <file:///C:/Users/AppData/Local/Temp/main.pdf> [consulté le 18 mai 2017].
- [109] NAVARRE-COULAUD, A. *L'injection en psychiatrie: de la mauvaise image au bon usage?* [en ligne]. La lettre du Psychiatre, vol.5, 2009. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15124.pdf> [consulté le 19 mai 2017].
- [110] NAU, J-Y. *Schizophrénie et trajectoire de vie: avec Trevicta®, une injection tous les trois mois* [en ligne]. Journalisme et Santé Publique: le blog de Jean-Yves Nau, journaliste et docteur en médecine, 2016. Disponible sur: <https://jeanyvesnau.com/2016/06/02/schizophrénie-et-trajectoire-de-vie-avec-trevicta-passez-a-une-injection-tous-les-trois-mois/> [consulté le 19 mai 2017].
- [111] European Medical Agency. *Résumé des caractéristiques du produit:Trevicta®, annexe I* [en ligne]. 2016. 62 pages. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004066/WC500180640.pdf [consulté le 19 mai 2017].
- [112] PERON-MAGNAN, P. *Le cas des neuroleptiques à action prolongée et des traitements d'entretien*. L'Encéphale, 1991; XVII: p.263-266. [consulté le 20 mai 2017].

- [113] ESPOSITO, E. VANELLE, J-M. *Les neuroleptiques d'action prolongée: quelle actualité?* [en ligne]. *Annales Médico-Psychologiques*, 2003 ; 161: p.522-527. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448703001355> [consulté le 21 mai 2017].
- [114] DELAMILLIEURE, P., DOLLFUS, S. *Quelles sont les caractéristiques cliniques des formes de début insidieux des schizophrénies? Schizophrénies débutantes: diagnostic et modalités thérapeutiques.* Conférence de consensus. Paris, 2003. [consulté le 22 mai 2017].
- [115] JOHNSTONE, EC., CROW, TJ., JOHNSON, AL. et al. *The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. Presentation of the illness and problems relating to admission.* *Br J Psychiatry*, 1986; 148: p.115-120. [consulté le 22 mai 2017].
- [116] KEEFE, RS., SILVA, SG., PERKINS, DO et al. *The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis.* *Schizophr Bull*, 1999; 5: p. 201-222. [consulté le 22 mai 2017].
- [117] MCGORRY, PD., YUNG, AR., PHILIPS, LJ et al. *Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms.* *Arch Gen Psychiatry*, 2002; 59: p. 921-928. [consulté le 22 mai 2017].
- [118] MOORE, GJ., BEBCHUK, JM., WILDS, IB et al. *Lithium-induced increase in human brain grey matter.* *Lancet*, 2000; 56: p. 1241-1242. [consulté le 22 mai 2017].
- [119] GRENIER, B., BOURDILLON, F., GAGNAYRE, R. *Le développement de l'éducation thérapeutique en France* [en ligne]. *Santé Publique*, vol.19. 2007. 200 pages. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-sante-publique-2007-4-page-283.html> [consulté le 15 juillet 2017].
- [120] Alliance Maladies Rares. *Guide Pratique de l'Education Thérapeutique du Patient* [en ligne]. Juin 2017. Disponible sur: <http://fr.calameo.com/read/00397281778f720a7dd49> [consulté le 16 juillet 2017].
- [121] Ordre National des Pharmaciens. *L'éducation thérapeutique* [en ligne]. Avril 2017. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/L-education-therapeutique> [consulté le 16 juillet 2017].
- [122] Haute Autorité de Santé. *L'éducation thérapeutique du patient* [en ligne]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp [consulté le 16 juillet 2017].
- [123] CATANA A., CHARPEAUD, T., CHEREAU I et al. *Intérêt de l'éducation thérapeutique chez les malades souffrant de schizophrénie: le programme SCHIZ'EDUC* [en ligne]. *Annales Médico-Psychologiques*, vol.173. Février 2015, p. 97-100. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/958000/resultatrecherche/10> [consulté le 17 juillet 2017].
- [124] XIA, J., MERINDER, L.B., BELGAMWAR, M.R. *Psychoeducation for schizophrenia* *Schizophr Bull*, 2011; 37 : p.21-22 [consulté le 17 juillet 2017].
- [125] HODE,Y. *Psychoeducation of patients and their family members during episode psychosis.* *L'Encéphale*, 2013; 39(Suppl 2): S110-S114. [consulté le 17 juillet 2017].

- [126] PETITJEAN, F., BRALET, MC., HODE, Y., TRAMIE, V. *Psychoéducation dans la schizophrénie* [en ligne]. EMC – Psychiatrie, 2014; 11(4):1-11 [Article 37-291-A-20]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/895834/resultatrecherche/1> [consulté le 18 juillet 2017].
- [127] CUSSAC- BUCHDAHL C., TEMPIER, M., BLANDIN, F. *L'atelier du médicament et ses livrets* [en ligne]. Soins Psychiatrie, vol.32. Avril 2011. p. 26-30. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/284555/resultatrecherche/1> [consulté le 18 juillet 2017].
- [128] ROSSET, C. GOLAY, A. *Le pharmacien d'officine et son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient*. Rev Med Suisse, vol. 2. 2006. 9 pages. [consulté le 19 juillet 2017].
- [129] Haute Autorité de Santé. *Mettre en œuvre la conciliation médicamenteuse* [en ligne]. Décembre 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf [consulté le 20 juillet 2017].
- [130] Santé Mentale. Spécial Formation: la conciliation médicamenteuse [en ligne]. Août 2016. Disponible sur: file:///C:/Users/AppData/Local/Temp/HSF2016_014_DIZET.pdf [consulté le 20 juillet 2017].
- [131] BEGUERIE, Antoine. *Conciliation médicamenteuse et dossier pharmaceutique: rôle du pharmacien dans l'optimisation des traitements aux points de transition*. 108 pages. Th.D: Sciences pharmaceutiques, 2014. [consulté le 22 juillet 2017].
- [132] PAILLON Axelle. *Optimisation de la prise en charge du patient psychiatrique adulte en ambulatoire : état des lieux des relations entre officines et Centres Médico-Psychologiques*. Sciences pharmaceutiques, 2009. [consulté le 22 juillet 2017].
- [133] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *Optimisation de la Pharmacovigilance Nationale* [en ligne]. 2017. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0) [consulté le 23 juillet 2017].
- [134] Omedit. *Pharmacovigilance: Provence-Corse-Alpes-Côte d'Azur* [en ligne]. 2016. Disponible sur: <http://omedit.e-santepaca.fr/sites/omedit.e-santepaca.fr/files/u305/pharmacovigilance%2020%20interactif.pdf> [consulté le 23 juillet 2017].
- [135] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *Pharmacodépendance (Addictovigilance)* [en ligne]. 2017. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0) [consulté le 25 juillet 2017].
- [136] HALLER, BOGUNOVIC, MILLER. *American Academy of Addiction Psychiatry (AAP) 24th Annual Meeting & Symposium*. Medscape Medical News. Abstract 16, Décembre 2013. [consulté le 25 juillet 2017].
- [137] POLOMENI, P. *Les antipsychotiques atypiques sous surveillance* [en ligne]. 2015. Disponible sur: <http://vih.org/20150126/antipsychotiques-atypiques-sous-surveillance/69554> [consulté le 25 juillet 2017].

- [138] BESNIER, N., GAVAUDAN, G., NAVEZ, A. et al. *Approche clinique du suicide au cours de la schizophrénie* [en ligne]. L'Encéphale, 2009. p.76-81.
Disponible sur: <file:///C:/Users/AppData/Local/Temp/main-1.pdf> [consulté le 26 juillet 2017].
- [139] Ordre National des Pharmaciens. *Bonnes Pratiques de Dispensation* [en ligne]. Décembre 2016. Disponible sur:
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307443/1559486/version/3/file/Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf> [consulté le 13 Janvier 2017].
- [140] Fondation Fondamental. *Schizophrénie* [en ligne]. 2017.
Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/les-maladies-mentales/schizophrénie> [consulté le 27 juillet 2017].
- [141] VACHERON, MN. *Désir de grossesse et pathologie mentale?* [en ligne]. 6èmes journées nationales du réseau PIC. Septembre 2016. Disponible sur: http://www.reseau-pic.info/meetings/2016_Dijon/Interventions/Intervention%20MN%20Vacheron%20-%20Desir%20de%20grossesse%20et%20pathologie%20mentale%20-%20Dijon%20sept%202016.pdf [consulté le 5 août 2017].
- [142] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *Canicule et produits de santé* [en ligne]. 2017. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante/(offset)/0) [consulté le 6 août 2017].
- [143] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *Grand froid et produits de santé* [en ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Grand-froid-et-produits-de-sante/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Grand-froid-et-produits-de-sante/(offset)/1) [consulté le 6 août 2017].
- [144] Meddispar. *Leponex®* [en ligne]. 2017.
Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/LEPONEX-25-B-7/\(type\)/name/\(value\)/leponex/\(cip\)/3400927371189#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/LEPONEX-25-B-7/(type)/name/(value)/leponex/(cip)/3400927371189#nav-buttons) [consulté le 7 août 2017].
- [145] Réseau PIC. Antipsychotiques et Neuroleptiques [en ligne]. 2017. Disponible sur: <http://www.reseau-pic.info/?dest=fiches/nom.php&famille=neuro> [consulté le 8 août 2017].
- [146] SCHEEN, A.J., WINKEL, R., DE HERT, MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques [en ligne]. Médecine des maladies métaboliques, vol.2. Décembre 2008. Disponible sur: <https://lirias.kuleuven.be/bitstream/123456789/248002/2/scheen+de+hert+metabolic+ap+MM+2008.pdf> [consulté le 10 août 2017].
- [147] Recommandations nutritionnelles du Plan National Nutrition Santé (2015) [dessin]. Disponible sur: https://www.google.fr/search?q=plan+PNNSs&client=firefox-b&dcr=0&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjdpZDnr4zWAhWK2hoKHRaFC6UQ_AUICygc&biw=1366&bih=659#imgrc=Z9cDE0iQzFfhAM: [consulté le 10 août 2017].
- [148] PAITRAUD, D. *Baromètre AFIPA: l'automédication a nettement progressé en 2015 en France* [en ligne]. Vidal, janvier 2016. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19034/barometre_afipa_l_automedication_a_nettement_progresse_en_2015_en_france/ [consulté le 10 août 2017].

Table des Annexes

<u>Annexe 1</u> : Thèmes délirants les plus fréquemment retrouvés dans la schizophrénie.....	p.137
<u>Annexe 2</u> : Principaux mécanismes délirants retrouvés dans la schizophrénie.....	p.138
<u>Annexe 3</u> : Hallucinations psychosensorielles retrouvées dans la schizophrénie.....	p.139
<u>Annexe 4</u> : Critères diagnostiques du trouble schizo-affectif.....	p.140
<u>Annexe 5</u> : Représentation schématique de l'histoire naturelle de la schizophrénie.....	p.141
<u>Annexe 6</u> : Représentation schématique de l'étiopathogénie intégrative de la schizophrénie.....	p.142
<u>Annexe 7</u> : Classification des neuroleptiques.....	p.143
<u>Annexe 8</u> : Pharmacodynamie des neuroleptiques sur les systèmes de neurotransmission.....	p.145
<u>Annexe 9</u> : Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques des neuroleptiques.....	p.146
<u>Annexe 10</u> : Inhibition de la métabolisation de certains antipsychotiques par l'enzyme P450 induite par certains antidépresseurs.....	p.147
<u>Annexe 11</u> : Effets pharmacodynamiques pléiotropes.....	p.148
<u>Annexe 12</u> : Effets indésirables des antipsychotiques versus placebo.....	p.150
<u>Annexe 13</u> : Arbre décisionnel de la prise en charge de la schizophrénie débutante.....	p.151
<u>Annexe 14</u> : Recommandations formalisées des experts de l'AFPBN pour la prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée en première intention.....	p.152
<u>Annexe 15</u> : Suivi cardio-métabolique des antipsychotiques.....	p.153
<u>Annexe 16</u> : Procédure qualité: modalités de dispensation du Leponex®.....	p.154
<u>Annexe 17</u> : Conduite à tenir face à un oubli de prise.....	p.157
<u>Annexe 18</u> : Conversion formes buvables/formes sèches.....	p.159
<u>Annexe 19</u> : Conditions de conservation des formes buvables.....	p.161

Annexe 1: Thèmes délirants les plus fréquemment retrouvés dans la schizophrénie

Nom du thème	Définition	Exemple clinique
Persécution	Idée délirante dans laquelle le thème central consiste pour le sujet à être attaqué, harcelé, trompé, espionné, persécuté ou victime d'une conspiration	<i>«Je sais bien que vous mettez des caméras dans ma chambre pour me surveiller et que vous faites partie de la police»</i>
Grandeur/ mégalo maniaque	Idée délirante qui implique de la part du sujet un sentiment exagéré de son importance, de son pouvoir, de son savoir, de son identité	<i>«Je suis un célèbre médecin et j'ai publié de nombreux articles reconnus dans le monde entier»</i>
Mystique	Idée délirante dont le thème central est la religion	<i>« Je sais que je suis le fils préféré de Dieu, et qu'il m'a confié un rôle spécial sur Terre»</i>
Somatique	Idée délirante dans laquelle le thème central touche au fonctionnement du corps	<i>«Je sens mauvais parce-que mes intestions sont tombés. En plus, avec la ventilation, j'ai attrapé des boutons qui sont en fait des caméras microscopiques qui enregistrent tout»</i>
De référence	Idée délirante dans laquelle le sujet pense que certains éléments de l'environnement posséderaient une signification particulière pour lui Idée dans laquelle le sujet est lui-même la référence	<i>«Le présentateur du journal télévisé s'adresse spécifiquement à moi lorsqu'il annonce qu'un grave accident d'avion a eu lieu hier»</i>

D'après le Référentiel de Psychiatrie [21]

Annexe 2: Principaux mécanismes délirants retrouvés dans la schizophrénie

Type de mécanisme délirant	Définition	Exemple clinique
Interprétatif	Attribution d'un sens erroné à un fait réel	<i>«On est entré chez moi, les objets ont été déplacés et il y a une marque sur la porte»</i>
Hallucinatoire	Construction d'une idée délirante à partir d'une hallucination	<i>«Je vois les morts, là en ce moment il y a un cadavre décomposé allongé par terre à ma gauche, il me demande de l'aide mais je ne peux pas l'aider!»</i>
Intuitif	Idée fausse admise sans vérification ni raisonnement logique en dehors de toute donnée objective ou sensorielle	<i>«Je suis l'envoyé de Dieu, je le sais, c'est ainsi»</i>
Imaginatif	Fabulation ou invention où l'imagination est au premier plan et le sujet y joue un rôle central	<i>«Il faut arrêter les moteurs diesel et utiliser les moteurs à venin de scorpion. J'ai passé plusieurs milliards d'années à extraire du venin de scorpion, c'est le mieux pour les moteurs»</i>

D'après le référentiel de psychiatrie [21]

Annexe 3: Hallucinations psychosensorielles retrouvées dans la schizophrénie

Type d'hallucinations	Description	Fréquence
Auditives	Sons simples (sonnerie, mélodie) ou voix nettement localisées dans l'espace → hallucinations acoustico-verbales (voix qui conversent entre elles, s'adressent au sujet à la troisième personne, phrases courtes avec une connotation négative ++)	Présentes chez environ 50% des patients
Visuelles	Élémentaires (lumières, taches colorées, phosphènes, ombres, flammes, flashes...), ou complexes (objets, figures, scènes...), voire des scènes visuelles (âme sortant d'un corps, phoenix volant dans le ciel, démons et morts sortant du sol...)	Présentes chez environ 30% des patients
Tactiles (sens du toucher superficiel)	Coups de vent sur le visage, sensations de brûlures, de piqûres, corps d'un individu à côté du patient, ou ce dernier croit toucher des objets, des animaux. Parfois rapportées à des contacts manuels, des phénomènes d'électrisation ou la sensation d'être couvert de parasites... → le patient tente d'éliminer ses hallucinations en les touchant (écraser les parasites, se libérer de ses liens)	Présentes chez environ 5% des patients
Gustatives	Modification du goût des aliments	Moins fréquentes
Olfactives	Portent le plus souvent sur les mauvaises odeurs provenant du patient lui-même	
Cénesthésiques (intéressent la sensibilité interne)	Impressions de transformation du corps dans son ensemble (évidement, éclatement, possession animale ou diabolique, transformation corporelle, sensations d'être traversé de part et d'autre par un voile ou parfois par une balle...) ou impressions localisées à une partie du corps (tensions douloureuses) ou en lien avec la sphère génitale (impression d'avoir eu des rapports sexuels imposés avec un partenaire parfois inconnu ou identifié...)	

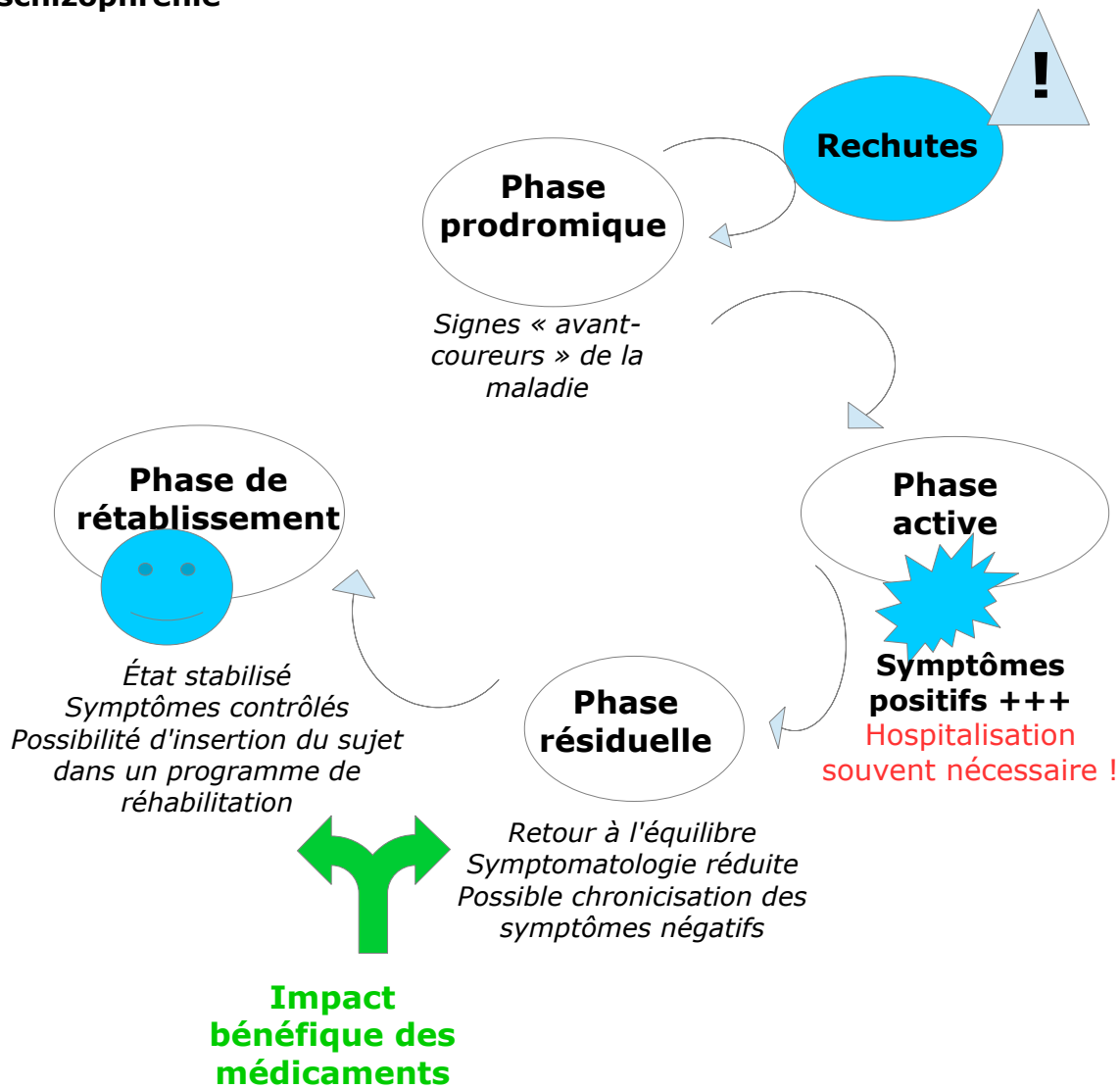
D'après le Référentiel de Psychiatrie [21]

Annexe 4: Critères diagnostiques du trouble schizo-affectif

Critère A	Période ininterrompue de la maladie caractérisée par la présence simultanée, à un moment donné, soit d'un épisode dépressif majeur, soit d'un épisode maniaque, et de symptômes répondant au critère A de la schizophrénie
Critère B	Des idées délirantes ou des hallucinations ont été présentes pendant au moins 2 semaines en l'absence de symptômes thymiques avérés (dépressif ou maniaque) sur l'ensemble de la durée de la maladie
Critère C	Les symptômes qui répondent aux critères d'un trouble majeur de l'humeur sont présents pendant une partie conséquente de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie
Critère D	La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale

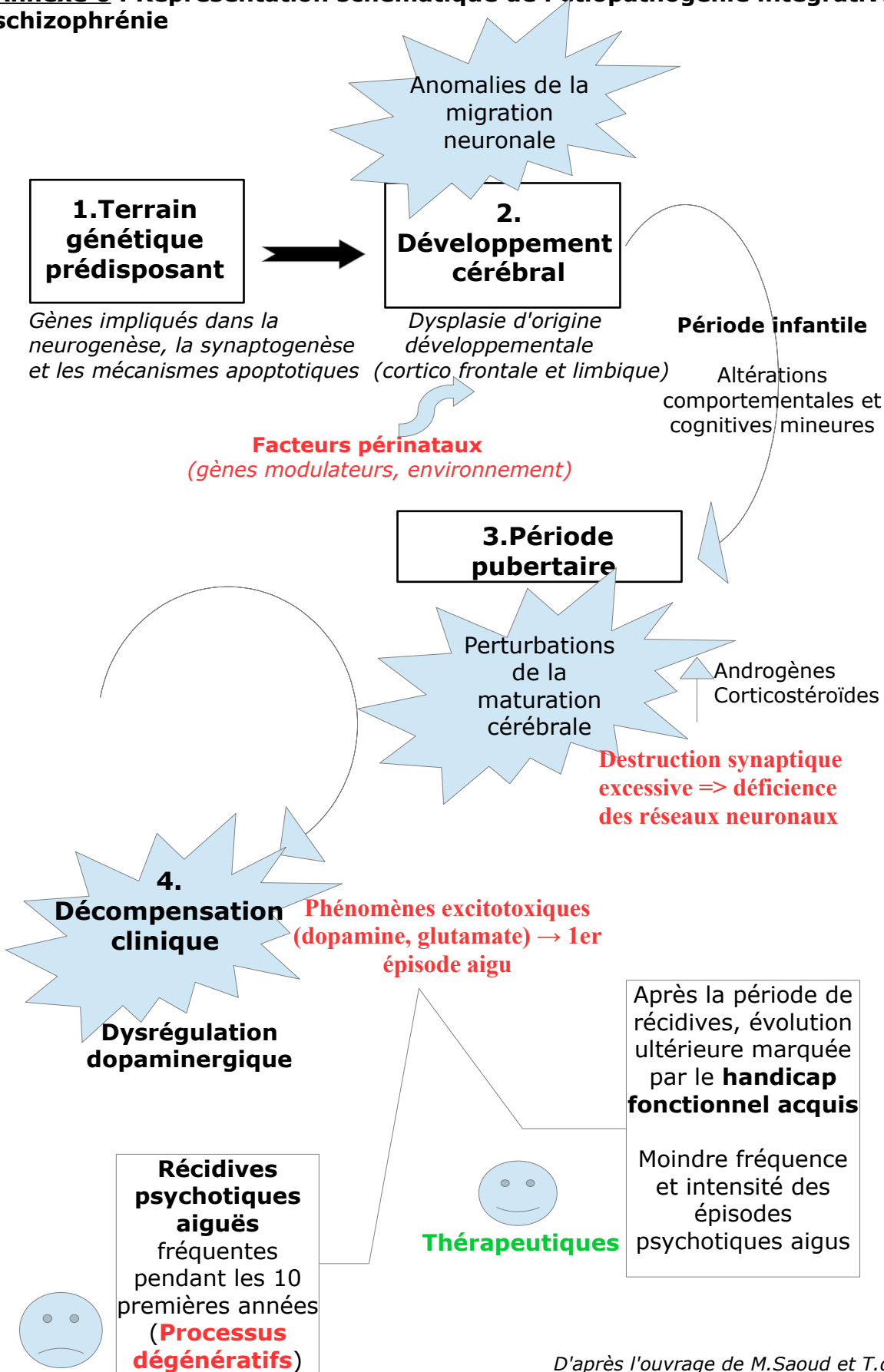
D'après le DSM 5 [19]

Annexe 5: Représentation schématique de l'histoire naturelle de la schizophrénie



D'après l'ouvrage de J. Dalery et T. D'Amato:
«La schizophrénie: recherches actuelles et perspectives» [3]

Annexe 6 : Représentation schématique de l'étiopathogénie intégrative de la schizophrénie



D'après l'ouvrage de M.Saoud et T.d'Amato : «La schizophrénie de l'adulte : des causes aux traitements» [2]

Annexe 7: Classification des neuroleptiques

Neuroleptiques de 1ère génération	
Phénothiazines	<p><u>Formes orales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorpromazine (Largactil®)-chef de file - Lévomépromazine (Nozinan®) - Cyamémazine (Tercian®) - Fluphénazine (Moditen®) - Propériciazine (Neuleptil®) - Pipotiazine (Piportil®) <p><u>Formes injectables (libération prolongée):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluphénazine (Modécate®), en 1 injection toutes les 3 semaines ou mensuelle; - Pipotiazine (Piportil L4®), en 1 injection tous les 15 jours ou mensuelle.
Thioxanthènes	<p><u>Formes orales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zuclopenthixol (Clopixol®) - Flupentixol (Fluanxol®) <p><u>Forme injectable (libération semi-prolongée):</u></p> <p>Clopixol® ASP en 1 injection unique, répétée si besoin en respectant un intervalle de 2 à 3 jours entre les injections et sans dépasser 6 jours de traitement.</p> <p><u>Formes injectables (libération prolongée):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clopixol® en 1 injection toutes les 2 à 4 semaines. - Fluanxol® en 1 injection toutes les 2 semaines.
Butyrophénones	<p><u>Formes orales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Halopéridol (Haldol®)-chef de file - Pipampérone (Dipipéron®) - Penfluridol (Acemap®) <p><u>Forme injectable (libération prolongée):</u></p> <p>Haldol decanoas® en 1 injection mensuelle</p>
Benzamides	<ul style="list-style-type: none"> - Sulpiride (Dogmatil®) - Tiapride (Tiapridal®)
Dibenzo-oxazépines	Loxapine (Loxapac®)
Diphénylpipéridines	Pimozide (Orap®)

Neuroleptiques de 2ème génération	
«Diazépines-oxazépines»	<ul style="list-style-type: none"> - Dibenzodiazépines: Clozapine (Leponex®) - Benzothiazines: Olanzapine (Zyprexa®) [Zypadhera®, forme injectable à libération prolongée: 1 injection tous les 15 jours ou mensuelle] - Imidazolinédiones: Quétiapine (Xeroquel®)
Dibenzoazépines	Carpipramine (Prazinil®)
Benzisoxazoles	<p><u>Forme orale:</u></p> <p>Rispéridone (Risperdal®)</p> <p><u>Formes injectables (libération prolongée):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Palipéridone (Xeplion®) en 1 injection mensuelle, métabolite actif de la rispéridone - Palmitate de Palipéridone (Trevicta®) en 1 injection trimestrielle
Aminobenzamides	Amisulpride (Solian®)
Quinolinones	<p><u>Forme orale:</u></p> <p>Aripiprazole (Abilify®)</p> <p><u>Forme injectable (libération prolongée):</u></p> <p>Abilify maintena®, en 1 injection mensuelle</p>

D'après les données du VIDAL 2017 [76]

Annexe 8: Pharmacodynamie des neuroleptiques sur les systèmes de neurotransmission

Systeme de neurotransmission concerné	Conséquences «positives»	Conséquences «négatives»
Dopaminergique	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Systeme mésolimbique</u>: action antipsychotique - <u>Centre du vomissement et récepteurs périphériques</u>: action anti-émétique 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Systeme mésocortical</u>: aggravation des symptômes déficitaires - <u>Voie nigro-striée</u>: syndrome extrapyramidal, dyskinésies précoces et tardives - <u>Voie tubéro-infundibulaire</u>: hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, troubles de la libido, déminéralisation osseuse + rapide chez les femmes ménopausées sans traitement oestrogénique substitutif)
Noradrénergique (récepteurs alpha-1)		Hypotension orthostatique, troubles de l'éjaculation, somnolence, altération de la vigilance, vertiges
Histaminergique (récepteurs H1)		Somnolence, prise de poids
Cholinergique		<p><u>Blocage direct par antagonisme des récepteurs muscariniques centraux et périphériques</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables centraux: confusion, troubles mnésiques - Effets indésirables périphériques: constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, troubles de l'accommodation visuelle, tachycardie... <p><u>Levée du tonus inhibiteur sur les neurones cholinergiques (normalement maintenu par les neurones dopaminergiques)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables extrapyramidaux
GABAergique		Participation aux mouvements anormaux, abaissement du seuil épileptogène

D'après les données du VIDAL 2017 [76] et de l'ouvrage de Stephen M. Stahl [77]

Annexe 9: Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques des neuroleptiques

Association	Effets
<p>Antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, neuroleptiques classiques (phénothiazines, butyrophénones), antipaludéens (méfloquine, chloroquine), antalgiques(tramadol), médicaments du sevrage tabagique (bupropion)</p>	<p>Abaissement du seuil épileptogène</p> <p>Risque de crises convulsives</p>
<p>Antidépresseurs imipraminiques (imipramine, clomipramine, amitriptyline, dosulépine, trimipramine...), antihistaminiques H1 de première génération (chlophéniramine, bromphéniramine, hydroxyzine, cyproheptadine...), antiparkinsoniens anticholinergiques(tropatépine, trihexyphénidyle, bipéridène), antispasmodiques anticholinergiques (spécialité Librax®), neuroleptiques de la famille des phénothiazines (lévomépromazine, cyamémazine, chlopromazine...)</p>	<p>Effets atropiniques</p> <p>Addition des effets indésirables atropiniques: survenue plus facilitée de rétention urinaire, de constipation, de poussée aiguë de glaucome etc</p>
<p>Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), Neuroleptiques, Barbituriques, Benzodiazépines, Hypnotiques (apparentés aux benzodiazépines: zolpidem et zopiclone), antidépresseurs sédatifs(amitriptyline, trimipramine, doxépine...), antihistaminiques H1 de première génération sédatifs (chlophéniramine, bromphéniramine, hydroxyzine, cyproheptadine...), Baclofène, Thalidomide, antihypertenseurs centraux (alpha-méthyl DOPA, clonidine, rilménidine, moxonidine)</p>	<p>Dépression du système nerveux central</p> <p>Altération marquée de la vigilance</p>
<p>Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et III (amiodarone, sotalol, dronédarone, dofétilide, ibutilide), certaines neuroleptiques (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, flupenthixol, zuclopenthixol, halopéridol, pimozide, dropéridol...), antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram), médicaments injectables en intra-veineux (érythromycine, vincamine, spiramycine, dolasétron...), antibiotiques (lévofloxacine, moxifloxacine...), antiémétiques (dompéridone, métoclopramide), antiparasitaires (luméfántrine, halofantrine, pentamidine...)</p>	<p>Torsades de pointe</p>

D'après les données du VIDAL 2017 similaires à celles du Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM[76]

Annexe 10: Inhibition de la métabolisation de certains antipsychotiques par l'enzyme P450 induite par certains antidépresseurs

	CYP 450 1A2	CYP 450 2D6	CYP 450 3A4
Antipsychotiques métabolisés par CYP 450	Clozapine Olanzapine Halopéridol Chlorpromazine Fluphénazine	Clozapine Quétiapine Rispéridone Halopéridol Aripiprazole Chlorpromazine Fluphénazine	Clozapine Aripiprazole Rispéridone Quétiapine Halopéridol Pimozide Chlorpromazine
Antidépresseurs inhibant l'enzyme CYP 450	Fluvoxamine (inhibiteur puissant)	Amitriptyline Fluoxétine (inhibiteur puissant) Paroxétine (inhibiteur puissant) Imipramine Sertraline (inhibiteur dose-dépendant) Venlafaxine	Fluvoxamine Fluoxétine Sertraline Paroxétine

D'après le «Concise guide to drug interaction principles for medical practise» de l'American Psychiatric Publishing [81]

Annexe 11: Effets pharmacodynamiques pléiotropes

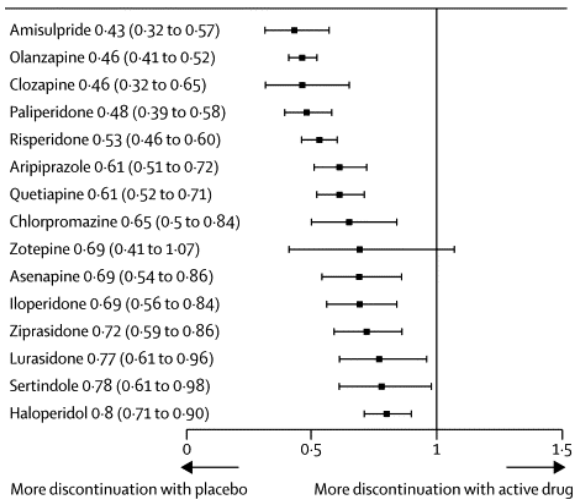
Type de récepteurs	Rôles	Effets dans la schizophrénie
Récepteurs dopaminergiques	D1 → Fonctions cognitives (mémoire de travail, attention) Clozapine, Risperidone, Olanzapine, Chlorpromazine, Flupenthixol ont des affinités pour ce récepteur	*Baisse d'expression corrélée aux symptômes positifs et négatifs *Blocage chronique D2 → renforcement de la baisse d'expression D1
	D3 → Cognition, humeur, motivation (<i>piste médicamenteuse</i>) Amisulpride et Aripiprazole = antagonistes du récepteur	* Augmentation de l'expression (patients non traités) / Baisse d'expression (patients sous antipsychotiques) * Blocage du récepteur → amélioration de certains symptômes négatifs, de la mémoire de travail
	D4 → Cognition, impulsivité Clozapine, Risperidone, Olanzapine ont des affinités pour ce récepteur	* Modulation de la transmission glutamatergique préfrontale * Blocage du récepteur: amélioration des performances cognitives altérées par le traitement chronique par la phencyclidine chez le singe
Récepteurs sérotoninergiques	5HT1A Clozapine et Aripiprazole = agonistes du récepteur	* Stimulation du récepteur → augmentation de la libération de dopamine et noradrénaline (cortex préfrontal) → effet sur les symptômes positifs et négatifs * Études précliniques: stimulation du récepteur → potentialisation de l'effet antipsychotique des antagonistes D2
	5HT2C → fonctions cognitives, prise alimentaire) Clozapine, Olanzapine, Quétiapine ont des affinités pour ce récepteur (expliquerait la prise de poids...)	* Stimulation du récepteur → diminution de la transmission dopaminergique mésolimbique et mésocorticale (pas nigrostriée), effet cognitif délétère (régions frontales et préfrontales) * Contrôle négatif de la prise alimentaire (prise de poids, syndrome métabolique)
	5HT4 → fonctions cognitives Clozapine et Risperidone ont des affinités pour ce récepteur	* Stimulation du récepteur → augmentation de la transmission cholinergique hippocampique → amélioration cognitive

	5HT6 → fonctions cognitives Olanzapine et Clozapine = antagonistes du récepteur	*Antagonisme sélectif du récepteur: amélioration de la mémoire de rétention (test du labyrinthe aquatique)
Récepteurs noradrénergiques	Alpha2 → mémoire de travail Clozapine et Olanzapine = antagonistes des récepteurs présynaptiques = augmentation de la libération de dopamine frontocorticale	* Agonistes du récepteur → amélioration des désordres cognitifs
Récepteurs cholinergiques	M1 → fonctions cognitives Clozapine = agoniste du récepteur	* Diminution de sa densité dans la schizophrénie (cortex, hippocampe, striatum)→ troubles cognitifs
Récepteurs glutamatergiques	NMDA, AMPA Clozapine = augmentation de la transmission glutamatergique Aripiprazole et Olanzapine = inhibition de la libération de glutamate	* Hypofonctionnement du système glutamatergique dans la schizophrénie → symptômes négatifs, positifs et cognitifs

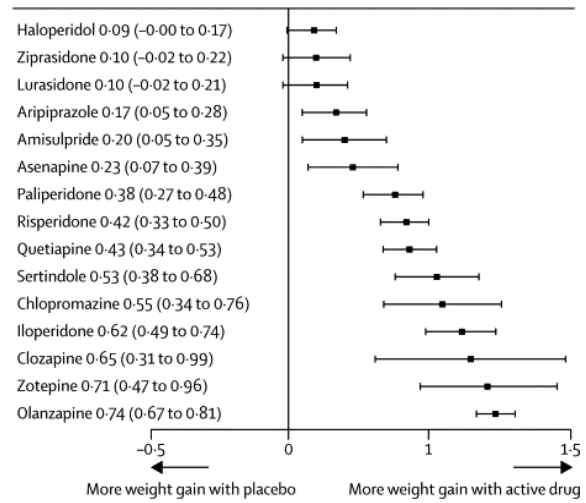
*D'après les données de R. Bordet dans son article:
«Quels critères pour un traitement antipsychotique idéal?» [87]*

Annexe 12: Effets indésirables des antipsychotiques versus placebo

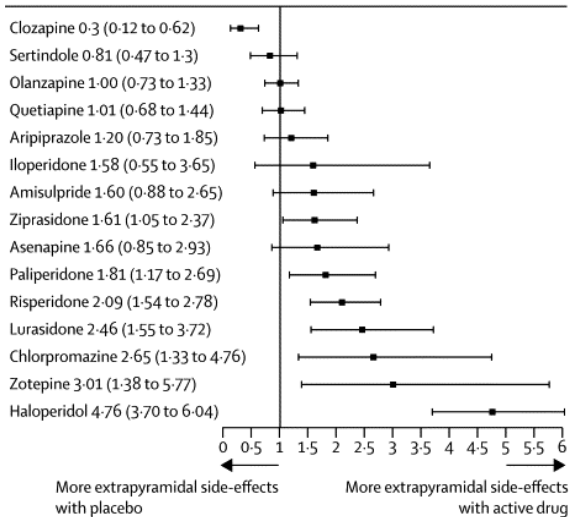
A All-cause discontinuation OR (95% CrI)



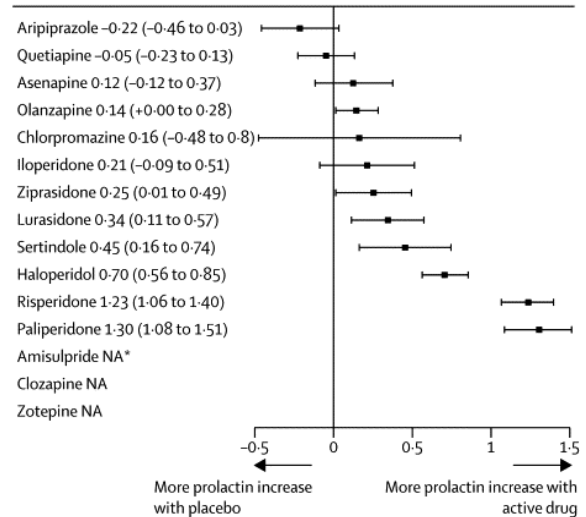
B Weight gain SMD (95% CrI)



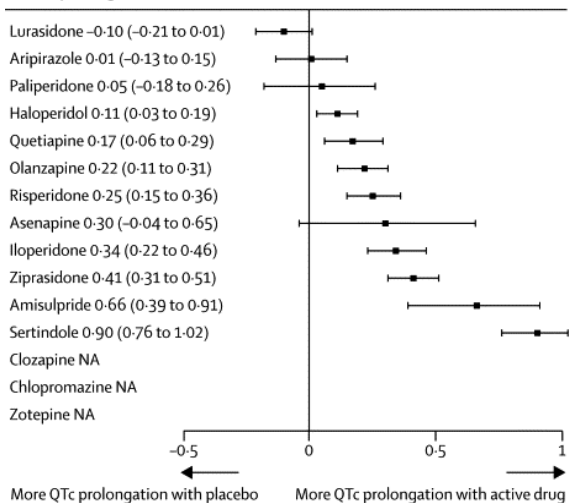
C Extrapyramidal side-effects OR (95% CrI)



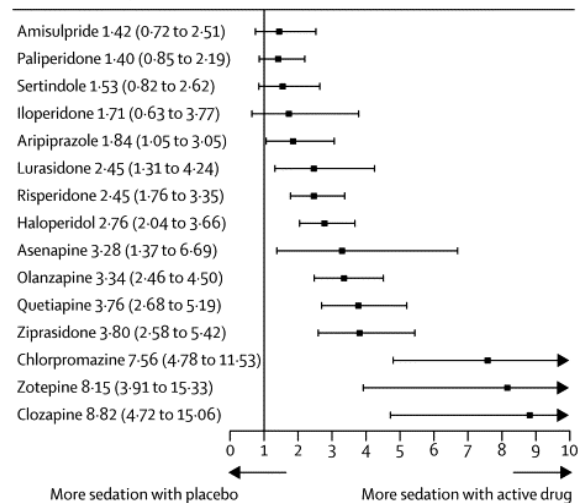
D Prolactin increase SMD (95% CrI)



E QTc prolongation OR (95% CrI)

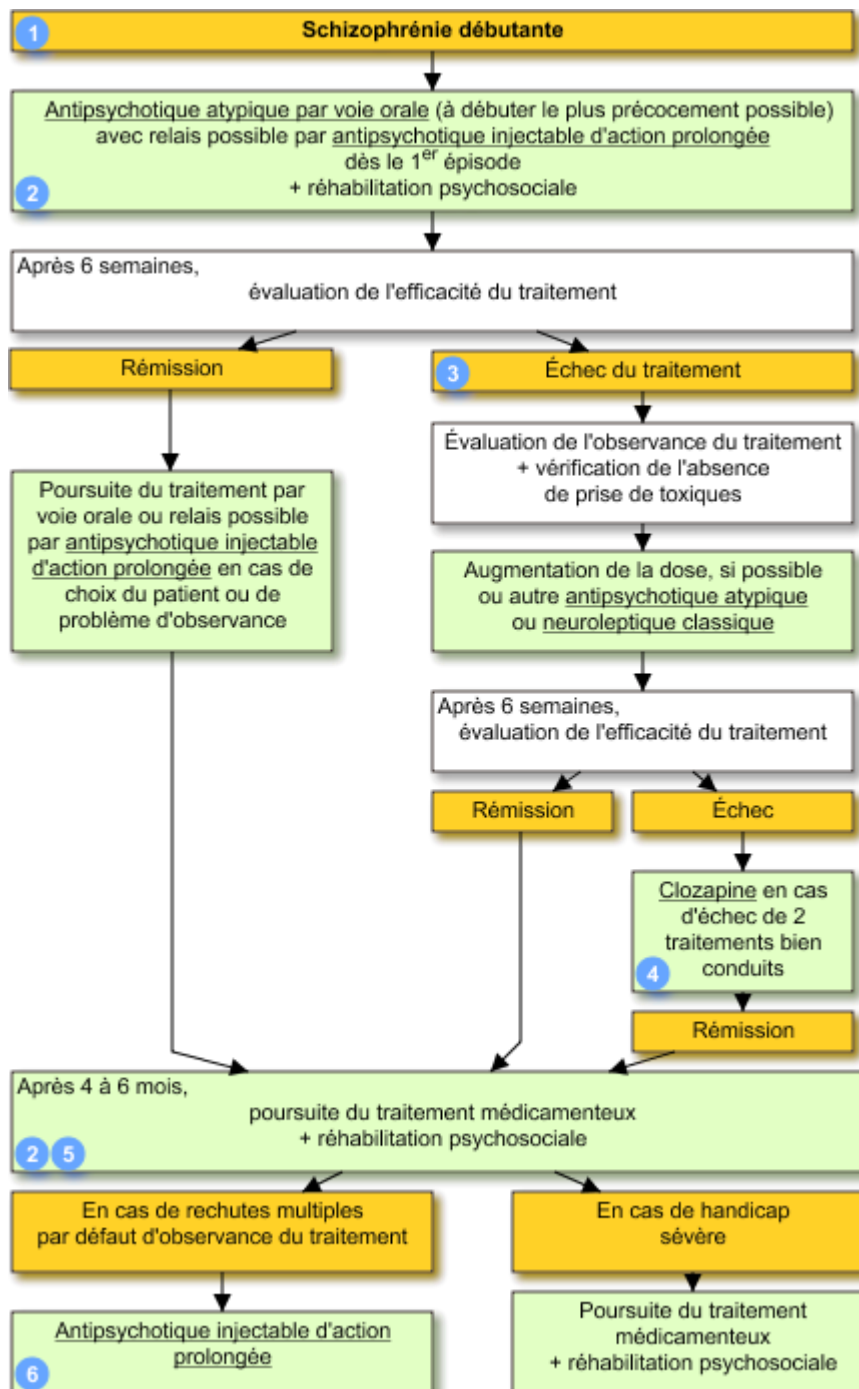


F Sedation OR (95% CrI)



*D'après les données de l'article
«Comparative efficacy and tolerability
of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia:
a multiple-treatments meta-analysis» [90]*

Annexe 13: Arbre décisionnel de la prise en charge de la schizophrénie débutante



D'après les données du VIDAL-RECOS 2017 [95]

Annexe 14: Recommandations formalisées des experts de l'AFPBN pour la prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée en première intention

- Patients présentant des rechutes fréquentes, une mauvaise observance ou une non-acceptation d'un traitement au long cours

Les NAP ou APAP sont préconisés en traitement de 1ère intention. En cas de mauvaise observance, les APAP sont considérés comme le traitement de choix.

- Patients présentant une dangerosité connue

Les NAP et APAP sont recommandés en traitement de 1ère intention.

- Patients présentant un faible niveau de conscience du trouble et de la nécessité d'un traitement

Les NAP et APAP sont recommandés en 1ère intention.

- Patients souhaitant un traitement par un NAP ou APAP et/ou ayant une histoire de traitement efficace par NAP ou APAP

Les NAP ou APAP sont recommandés en traitement de 1ère intention.

- Patients présentant des troubles cognitifs ayant un retentissement sur les capacités de gestion de la vie quotidienne

Les APAP sont préconisés en traitement de 1ère intention. Les NAP ne sont pas recommandés.

- Patients isolés sur le plan socio-familial

Il est recommandé de proposer un APAP en traitement de 1ère ligne (NAP en 2ème ligne) chez les patients ayant un faible support social et familial.

- Patients recevant des soins sans consentement en ambulatoire

Lorsqu'un programme de soins ambulatoire est envisagé, il est préconisé de proposer un APAP en thérapeutique de 1ère intention. Les NAP peuvent être proposés en 2ème intention.

D'après les données de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie [97]

Annexe 15: Suivi cardio-métabolique des antipsychotiques

	Avant le traitement	À 1 mois	À 3 mois	Trimestriel	Annuel
ECG	×	×			×
Poids et IMC	×	×	×	×	
Périmètre ombilical	×				×
Glycémie à jeun	×		×		×
Bilan lipidique	×		×		×

D'après les données du VIDAL-RECOS 2017 [95]

Annexe 16: Procédure qualité: modalités de dispensation du Leponex®

Pharmacie: ROUMEGOUX	Code	N°	Version	Nom de la procédure	Nombre de pages
Adresse: 794 Avenue du Président J.Kennedy, 40280 Saint-Pierre-du-Mont	DISP	1	a	Modalités de dispensation du Leponex®	3
Annexes: Repères pour la surveillance biologique du Leponex®				Références: <i>Principaux sites internet:</i> - Meddispar: Leponex® - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM): RCP, Notice - Société française de pharmacie clinique (SFPC): Liste des médicaments per os écrasables - Réseau PIC: Fiche conseil	
Création le: 04.01.2016 Par: Alexa PANDELLE	Validé le: 04.01.2016 Par: Gilles ROUMEGOUX		Date d'application: 04.01.2016		

Domaine d'application:

Cette procédure concerne la dispensation du Leponex®, médicament à dispensation particulière (risque d'agranulocytose grave).

Responsable:

Toute personne habilitée à délivrer des médicaments: pharmacien titulaire, pharmaciens adjoints, préparateurs en pharmacie et étudiants en pharmacie à partir de la 3ème année; sous contrôle effectif d'un pharmacien.

Fait quoi:

Assure la délivrance de Leponex® en respectant les contraintes réglementaires qui lui sont spécifiques.

Où:

Au comptoir de l'officine en assurant la confidentialité.

Quand:

Lors de la mise à disposition de l'ordonnance par un patient pour lequel a été prescrit ce médicament.

Dans quel but:

Sécuriser la dispensation du Leponex® d'autant plus qu'il s'agit d'un médicament à faible rotation de stock.

Comment:

1- Contexte réglementaire

Leponex® est un médicament dont la prescription est réservée à certains spécialistes et qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

*Vérifiez d'abord la validité réglementaire de l'ordonnance:

Délai de présentation de l'ordonnance: **3 mois**;

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux médecins spécialistes en **gériatrie**, en **neurologie** et en **psychiatrie**;

Renouvellement de la prescription restreint aux mêmes spécialistes;

Durée maximale de prescription: **1 an**;

Durée de traitement délivrable: **1 mois**.

*Vérifiez ensuite la présence des mentions légales sur l'ordonnance:

- S'il s'agit d'une 1ère délivrance:

Médecin → **date de réalisation de la Numération Formule Sanguine (NFS)** et ses **valeurs**.

Responsable de la délivrance → **timbre de l'officine, numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, date d'exécution, quantité délivrée**. Dans le cadre de la substitution générique: **nom du médicament délivré lorsqu'il diffère de celui prescrit, nombre d'unités de prise correspondant à la posologie du traitement prescrit** (si ce nombre diffère pour le médicament délivré de celui prescrit).

- S'il s'agit d'un renouvellement:

On doit retrouver les mêmes conditions + présentation de la prescription initiale par le patient.

*Assurez-vous enfin de retransmettre sur l'ordonnancier les mentions légales suivantes:

Nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la prescription initiale hospitalière,
Nom, adresse et spécialité du prescripteur,
Nom et adresse du patient,
Date de délivrance,
Dénomination du médicament,
Quantité délivrée.

2- Suivi du patient

* Carnet de suivi:

À chaque dispensation de Leponex®, le patient doit présenter un carnet de suivi. Dans le cas contraire: **refusez la délivrance et contactez le médecin.**

Le carnet de suivi est complété par le médecin lors de chaque analyse sanguine où il précise le nombre de globules blancs et de polynucléaires neutrophiles du patient. Les bilans sanguins sont réalisés **1 fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement puis 1 fois par mois, tout au long du traitement et 1 mois après arrêt**. Le carnet de suivi doit donc être présenté pendant toute cette période.

* Conseils associés à la délivrance:

Il n'est pas nécessaire d'être à jeun lors des analyses sanguines.

Si plusieurs prises de Leponex® sont nécessaires sur la journée, prenez la dose la plus importante le soir en raison de l'effet sédatif du médicament.

Soyez attentifs aux signes cliniques suivants: **fièvre élevée, frissons**. Ils doivent orienter vers une consultation médicale afin de réaliser en urgence une NFS et un dosage des CPK. Ils peuvent signer un syndrome malin des neuroleptiques ou une infection.

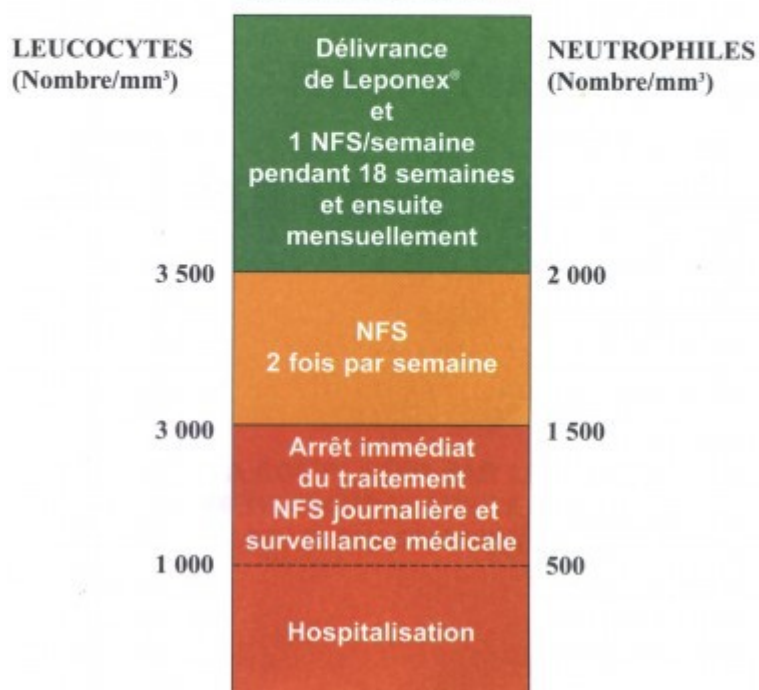
Respectez les paliers progressifs d'augmentation de dose.

Vous avez la possibilité de broyer les comprimés dans un aliment semi-solide afin de favoriser la prise. En cas d'oubli de prise: si l'oubli date de moins de 2 heures, prenez immédiatement le comprimé oublié. Au-delà, sautez la prise et prenez la quantité prescrite la fois suivante. Dans tous les cas, **ne doublez jamais les prises**.

MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Une Numération Formule Sanguine (NFS) par semaine durant les 18 premières semaines de traitement par Leponex® puis une Numération Formule Sanguine au moins une fois par mois, pendant toute la durée du traitement par Leponex®

«CHIFFRES CLÉS»



Annexe 17: Conduite à tenir face à un oubli de prise

Antipsychotique concerné	Conduite à tenir
Abilify® (comprimés simples ou orodispersibles)	Si oubli de la prise unique du matin: il est possible de la prendre dans la journée/ Si oubli de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain
Acemap® (comprimés simples)	Si oubli <48h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >48h: prendre immédiatement le comprimé et décalez les prises suivantes
Amisulpride (comprimés sécables, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Clopixol® (comprimés, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Clozapine (comprimés)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Dipiperon (comprimés, solution buvable)	Si oubli de la prise unique du matin: il est possible de la prendre dans la journée/ Si oubli de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain
Dogmatil® (comprimés, gélules, solution buvable)	Si oubli de la prise unique du matin: il est possible de la prendre dans la journée/ Si oubli de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain. Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Fluanxol® (solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Haldol® (comprimés, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Largactil® (comprimés pelliculés sécables, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Loxapac® (comprimés, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Neuleptil® (gélules, comprimés, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Nozinan® (comprimés simples, comprimés sécables, solution buvable)	Si oubli <2h: prendre immédiatement le médicament/ Si oubli >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Olanzapine (comprimés simples, comprimés orodispersibles)	Si oubli de la prise unique du matin: il est possible de la prendre dans la journée/ Si oubli de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain

Orap® (comprimés)	<p>- Si oublié <2h: prendre immédiatement le médicament/Si oublié >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante</p> <p>- Si oublié de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain</p>
Piportil® (comprimés, solution buvable)	Si oublié <2h : prendre immédiatement le médicament/ Si oublié >2h : sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Risperdal® (comprimés sécables, comprimés orodispersibles, solution buvable)	<p>- Si oublié de la prise unique du matin: il est possible de la prendre dans la journée/Si oublié de la prise unique du soir: il est possible de sauter la prise et de prendre celle prévue le lendemain.</p> <p>- Si oublié <2h: prendre immédiatement le médicament/Si oublié >2h: sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante</p>
Tercian® (comprimés sécables, solution buvable)	Si oublié <2h : prendre immédiatement le médicament/ Si oublié >2h : sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Tiapridal® (comprimés, solution buvable)	Si oublié <2h : prendre immédiatement le médicament/ Si oublié >2h : sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante
Xeroquel® (comprimés à libération prolongée)	Si oublié <2h : prendre immédiatement le médicament/ Si oublié >2h : sauter la prise et prendre la quantité prescrite la fois suivante

D'après les données du Réseau Pic [145]

Annexe 18: Conversion formes buvables/formes sèches

Nom de la spécialité	Contenance en mL	Nombre de gouttes	Correspondance en mg	Système de mesure
Clopixol 2%	20	400	1 mg = 1 goutte 1 ml = 20 mg = 20 gouttes <i>comprimé à 10 et 25 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Dipiperon	30	600	2 mg = 1 goutte 1 ml = 20 gouttes = 40 mg <i>comprimé à 40 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Fluanxol	10	400	1 mg = 1 goutte	Pipette compte-gouttes
Haldol 2mg/ml	15	300	1 mg = 10 gouttes 1 ml = 20 gouttes = 2 mg <i>comprimés à 1 et 5 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Haldol 2 mg/ml	195	3900	1 mg = 10 gouttes 1 ml = 20 gouttes = 2 mg <i>comprimés à 1 et 5 mg</i>	Pipette compte-gouttes
Largactil 4%	30	1200	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>comprimés à 25 et 100 mg</i>	Flacon Compte-gouttes
Largactil 4%	125	5000	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>comprimés à 25 et 100 mg</i>	Pipette en mg
Loxapac	30	750	1 mg = 1 goutte 1 ml = 25 gouttes = 25 mg <i>comprimés à 25, 50 et 100 mg</i>	Pipette compte-gouttes
Neuleptil 1%	30	1200	0,25 mg = 1 goutte <i>gélules à 10 mg et comprimé à 25 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Neuleptil 4%	30	1200	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg	Flacon compte-gouttes
Nozinan 4%	30	1200	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>comprimés à 25 et 100 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Nozinan 4%	125	5000	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>comprimés à 25 et 100 mg</i>	Pipette en mg

Piportil	10	400	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>comprimés à 10 mg</i>	Flacon compte-gouttes
Solian 100mg/ml	60		1 ml = 100 mg <i>comprimés à 100, 200 et 400 mg</i>	Pipette en mg
Tercian 4%	30	1200	1 mg = 1 goutte 1 ml = 40 gouttes = 40 mg <i>Comprimés à 5 mg</i>	Pipette compte-gouttes
Tiapridal	30	800	5 mg = 1 goutte 1 ml = 26 gouttes = 130 mg <i>Comprimés à 100 mg</i>	Flacon compte-gouttes

D'après les données du VIDAL 2017 [76]

Annexe 19: Conditions de conservation des formes buvables

Nom de la spécialité	Conditions de conservation
Abilify 1mg/ml	Avant ouverture: 3 ans à température ambiante / Après 1ère ouverture: 6 mois
Clopixol 2%	Avant ouverture: 18 mois, <25°C, abri de la lumière/ Après 1ère ouverture: 4 semaines
Dipiperon 40mg/ml	3 ans à température ambiante
Dogmatil 0,5g/100ml	3 ans, <25°C
Fluanxol 4%	Avant ouverture: 2 ans, <25°C / Après 1ère ouverture: 15 jours
Haldol 2mg/ml	3 ans, ne pas congeler
Largactil 4%	2 ans à l'abri de la lumière et à température ambiante
Loxapac 25mg/ml	3 ans, <25°C, à l'abri de la lumière
Neuleptil	3 ans, à l'abri de la lumière et de la chaleur
Nozinan 4%	Avant ouverture: 3 ans à l'abri de la lumière et à température ambiante / Après 1ère ouverture: 6 mois maximum, <25°C
Piportil 4%	4 ans, température ambiante, à l'abri de la chaleur et de la lumière
Risperdal 1mg/ml	Avant ouverture: 3 ans, à température ambiante, <30°C / Après 1ère ouverture: 3 mois
Solian 100mg/ml	Avant ouverture: 3 ans, à température ambiante, <25°C / Après 1ère ouverture: 2 mois
Tercian 4%	Avant ouverture: 2 ans à température ambiante, <30°C, à l'abri de la lumière / Après 1ère ouverture: 1 mois
Tiapridal 5mg/goutte	Avant ouverture: 2 ans à température ambiante / Après 1ère ouverture: 45 jours, <25°C

D'après les données du VIDAL 2017 [76]

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

~

RÉSUMÉ en français:

Le trouble schizophrénique reste encore actuellement une énigme de la psychiatrie. Tenter de le comprendre, c'est avant tout en connaître les origines en s'intéressant à la manière dont les principales maladies mentales se sont individualisées à partir de la notion abstraite de folie. Le trouble schizophrénique se révèle être une entité pathologique hétérogène et complexe tant dans sa définition clinique, son élaboration diagnostique que dans sa compréhension physiopathologique.

Les avancées dans le domaine des neurosciences et des sciences cognitives permettent d'élaborer des hypothèses de plus en plus précises quant à l'étiologie de la maladie mais il reste encore beaucoup de chemin à parcourir pour cerner ce trouble dans sa globalité. En tant que maladie reconnue par la communauté médicale, la schizophrénie a fait l'objet au cours de l'histoire de diverses tentatives thérapeutiques parfois traumatisantes et peu spécifiques avant que n'arrivent sur le devant de la scène les neuroleptiques; ayant révolutionné la prise en charge des patients schizophrènes.

Ces derniers représentent une telle hétérogénéité pharmacologique qu'il convient d'en connaître les spécificités. Aujourd'hui, il est primordial de dépasser les débats sémantiques opposant deux générations de neuroleptiques et admettre que le choix d'un tel médicament doit être individualisé et adapté à chaque patient.

A l'heure actuelle, aucun médicament ne guérit la schizophrénie mais une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents de la maladie permet progressivement d'élaborer de nouvelles pistes médicamenteuses.

Le pharmacien peut se démarquer et affirmer sa place de professionnel du médicament : il est un acteur de santé primordial qui peut apporter sa part de compétences dans la prise en charge d'une maladie encore bien méconnue...

TITRE et RÉSUMÉ en anglais:

Progress and perspectives in the therapeutic support of the adult's schizophrenic problem and the involvement of the pharmacist

Schizophrenic disorder still remains a mystery of psychiatry. To understand it, we first must know its origins, by looking at how the main mental illness became individualized from the abstract notion of madness.

Schizophrenic disorder is proving to be a heterogeneous and complex pathological entity in its clinical definition, its diagnostic elaboration and in its physiopathological understanding. Advances in the field of neuroscience and cognitive science are leading to more and more accurate assumptions about the etiology of the disease, but there is still a long way to go to identify this disorder in its whole.

As a recognized disease by the medical community, schizophrenia has been the subject of various, sometimes traumatic and non-specific therapeutic attempts. Then neuroleptics came to the forefront, revolutionizing the management of schizophrenic patients. The latter represent such a pharmacological heterogeneity that it is necessary to know its specificities. Today, it is essential to overcome the semantic debates that oppose two generations of neuroleptic and admit that the choice of such a medication must be individualized and adapted to each patient.

At present, no medicine can cure schizophrenia, but a better understanding of the underlying mechanisms of the disease gradually leads to the development of new drug pathways. The pharmacist can stand out and assert his position as a drug professional: he is a major health actor who can contribute his share of skills in the management of a disease that is still poorly understood...

DISCIPLINE:

Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLÉS:

Psychiatrie, Schizophrénie, Neuroleptiques, Antipsychotiques, Pharmacien d'officine, Éducation thérapeutique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.:

U.F.R des SCIENCES PHARMACEUTIQUES de l'Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX