N° d'ordre : **ANNÉE 2018**

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée sous forme de
MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME D'ETUDES SPÉCIALISÉES
EN PHARMACIE HOSPITALIERE

présentée par

Romain Bellay

Né le 24 novembre 1990 à Rennes

Prise en charge thérapeutique des rechutes dans la schizophrénie : Étude rétrospective observationnelle au Centre Hospitalier Guillaume Régnier de Rennes.

Thèse soutenue à la faculté de pharmacie de Rennes

Le 27 juin 2018

devant le jury composé de :

Gwenola BURGOT
Pharmacien PU-PH, Centre Hospitalier Guillaume Régnier et Faculté de Pharmacie de Rennes / *Président*

Nicolas MARIE
Pharmacien PH, Centre Hospitalier Guillaume Régnier / *Directeur de thèse*

Alain PINEAU
Pharmacien PU-PH, Centre Hospitalier Universitaire et Faculté de Pharmacie de Nantes / *membre du jury*

Gabriel ROBERT
Psychiatre MCU-PH, Centre Hospitalier Guillaume Régnier et Faculté de Médecine de Rennes / *membre du jury*

LISTE DES ENSEIGNANTS

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Année 2017-2018

PROFESSEURS

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BOUSTIE	Joël	X	X	
BURGOT	Gwenola	X	X	X
DONNIO	Pierre-Yves	X	X	X
FAILI	Ahmad		X	
FARDEL	Olivier	X	X	X
FELDEN	Brice	X	X	
GAMBAROTA	Giulio		X	
GOUGEON	Anne	X	X	
LAGENTE	Vincent	X	X	
LE CORRE	Pascal	X	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		X	
MOREL	Isabelle	X	X	X
SERGENT	Odile	X	X	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	X	
TOMASI	Sophie	X	X	
URIAC	Philippe	X	X	
VAN DE WEGHE	Pierre		X	
VERNHET	Laurent	X	X	

PROFESSEURS ASSOCIES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
CILLARD	Josiane	X	X	
GUILLOUZO	André		X	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	X	
AUGAGNEUR	Yoann			
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		X	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	X	
DAVID	Michèle	X	X	
DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David			
DION	Sarah			
DOLLO	Gilles	X	X	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		X	
GOUAULT	Nicolas		X	
HITTI	Éric			
JEAN	Mickaël			
JOANNES	Audrey			
LECUREUR	Valérie		X	
LE FERREC	Éric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X		
MARTIN-CHOULY	Corinne		X	
MINET	Jacques	X	X	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	X	
ROUILLON	Astrid			

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
PALAZZO	Claudio			
VICTONI	Tatiana	X		

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Gwenola BURGOT,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse, recevez l'expression de mon respect et de ma considération.

A Monsieur le Docteur Nicolas MARIE,

Je tiens à te remercier de m'avoir accompagné dans ce travail de thèse, pour ta disponibilité, le temps consacré et tes nombreux conseils. Ce fut un plaisir de travailler avec toi.

A Monsieur le Professeur Alain PINEAU,

Pour avoir accepté de juger ce travail, c'est un honneur pour moi de vous compter parmi mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Gabriel ROBERT,

Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse, recevez mes sincères remerciements.

A toutes les équipes qui m'ont accueillies pendant ces quatre années d'internat, qui m'ont fait découvrir et apprécier la pharmacie hospitalière.

A l'équipe du Centre Hospitalier Guillaume Régnier de Rennes,
A Mme Burgot, Nicolas et Bastien pour votre disponibilité et pour m'avoir formé au cours de ces trois semestres. Merci Bastien pour ta disponibilité et tous tes conseils tout au long de ce travail. Je vous remercie pour la confiance que vous m'apportez. Merci également à tous les préparateurs et préparatrices, à Nathalie, pour votre accueil et votre gentillesse.

A l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes,
A l'équipe de stérilisation centrale, merci beaucoup pour votre accueil. Merci à Laurent pour ta sympathie, ton soutien, ton apport de connaissance et tes nombreux conseils. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi.
A l'équipe de production de l'Hôpital Sud, à Pierre-Nicolas et Marie-Antoinette pour votre accueil et les projets réalisés ensemble.
A l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance, merci pour ce semestre, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A l'équipe du Centre Eugène Marquis de Rennes,
Merci aux pharmaciens et à l'équipe de préparateurs, ce fut un réel plaisir de débuter mon internat à vos côtés.

A tous mes co-internes qui ont permis de rendre ces quatre années agréables,
Merci particulièrement à Camille, pour ta présence depuis les premières années de fac, notre année de révision à la BU et pour les quatre semestres passés ensemble. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi. Ça y est, nous arrivons à la fin !
Merci également à Marie, Anne-Claire, Laura, Pauline R., Pauline L., Carmen, Brendan, Charles-Patrick, Jeremy et tous les autres internes rencontrés au cours de cet internat.

Je tiens également à remercier Laëtitia, Hamza, Bichon, Pacôme, Solène, Justine et tous les autres de la promo de pharma pour le bon temps partagé sur les bancs de la fac et en dehors.

Aux équipes des pharmacies de Saint-Gilles, L'Hermitage, Montauban et de la clinique Saint-Hélier pour leurs accueils et leurs apports de connaissances.

A Lucie,

Merci pour avoir été présente depuis le début de ces études, pour tes conseils et pour ton soutien au cours de toutes ces années. Merci pour l'amour que tu m'apportes au quotidien et pour tout ce que tu fais pour moi. Merci pour tous ces moments de bonheur passés ensemble que nous continuerons de partager.

A mes parents Alain et Véronique,

Merci de m'avoir permis de faire ces études, merci pour votre soutien sans failles et votre amour. Merci pour vos précieux conseils aussi bien dans ma vie personnelle que professionnelle. Merci de toujours être là.

A mes grands-parents,

Merci pour votre amour et pour votre soutien depuis le début de ces longues études.

A Mamie Annick, partie avant que je ne termine ces études, je sais au combien tu serais fière de moi.

A mon frère Damien et à mon filleul Kylian,

A toute ma famille,

A ma belle-famille, Loïc, Marie-Claire, Thomas et Lucas,

Merci de m'avoir accompagné, soutenu et encouragé pendant mes études.

A tous mes amis,

A Karl, mon frérot, pour ta présence depuis maintenant de longues années. A Pierre-Olivier, présent depuis toujours. A Allan, Alex, Déco, Max, Toto, Ruru, Vincent et tous les autres. Merci pour m'avoir permis de décompresser pendant toutes ces années, pour tous ces bons moments qui je pense ne sont pas près de s'arrêter !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS **2**

REMERCIEMENTS **5**

TABLE DES MATIERES **8**

LISTE DES ANNEXES **11**

LISTE DES FIGURES **12**

LISTE DES TABLEAUX **13**

LISTE DES ABREVIATIONS **14**

INTRODUCTION **15**

I. LA SCHIZOPHRENIE **17**

A. Épidémiologie **17**

B. Signes cliniques **17**

1. Les symptômes positifs 18
2. Les symptômes négatifs 19
3. Les symptômes cognitifs 19

C. Diagnostic **19**

1. Selon la CIM-10 20
2. Selon le DSM-5 21

D. Les différentes formes de schizophrénie **23**

1. Selon la CIM-10 23
2. Selon le DSM-5 24

E. Les échelles d'évaluation clinique **25**

1. Clinical Global Impression ou CGI 25
2. Brief Psychiatric Rating Scale ou BPRS 25
3. Positive And Negative Syndrome Scale ou PANSS 25

F. Évolution de la maladie **26**

1. Phase prodromique 27
2. Phase aigüe 28
3. Phase de stabilisation 28
4. Phase de stabilité de la maladie 28

G. Prise en charge de la schizophrénie.....30
1. Objectifs.....30
2. Les thérapies pharmacologiques.....30
3. Les thérapies non pharmacologiques.....33
a) Les interventions psychothérapiques et psychosociales.....33
b) La stimulation magnétique transcrânienne répétée (TMS).....34
c) L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie.....34

II. LES RECHUTES DANS LA SCHIZOPHRENIE.....35
A. Définition.....35
B. Épidémiologie.....36
C. Les causes de la rechute.....37
1. Facteurs liés à l'adhésion thérapeutique.....37
2. Facteurs liés au traitement.....39
3. Facteurs liés à la maladie ou aux comorbidités.....39
4. Facteurs liés aux patients.....40
5. Facteurs liés à la prise en charge globale du patient.....40
D. La rechute schizophrénique.....41
E. Les conséquences de la rechute.....41
F. Prise en charge des rechutes.....42
G. Prévention des rechutes.....45

III. ETUDE RETROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE AU CHGR.....46
A. Introduction.....46
B. Objectifs.....46
C. Matériels et Méthode.....46
1. Sélection des patients.....46
a) Critères d'inclusion.....47
b) Critères d'exclusion.....47
c) Résumé de la phase de sélection.....48
2. Données extraites.....49
3. Recueil des données.....49
4. Analyse statistique.....49
D. Résultats.....50
1. Nomenclature.....50

2. Caractéristiques des patients....50
3. Rechute psychotique : séjour X....52
4. Antécédents....54
a) Durée de la maladie....54
b) Hospitalisations antérieures....55
c) Durées moyennes de séjour....56
5. Prise en charge thérapeutique du séjour X....57
a) Traitement lors de l'admission....59
b) Traitement lors de la sortie d'hospitalisation....64
c) Stratégie thérapeutique....69
6. Efficacité à un an....73
E. Discussion....75
1. Population de l'étude....75
2. Antécédents....75
3. Séjour X....76
4. Prise en charge thérapeutique....77
a) Globale....77
b) En fonction de la cause de la rechute....78
5. Efficacité de la stratégie mise en place....80
F. Limites....82
CONCLUSION....83
REFERENCES....84
ANNEXES....89

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification internationale des maladies (CIM-10) – Schizophrénies.....89

Annexe 2 : Clinical Global Impression - Guy, 1976.....93

Annexe 3 : Échelle de cotation psychiatrique brève 95

Annexe 4 : Positive and Negative Syndrome Scale – Kay, 1987 96

Annexe 5 : Liste des antipsychotiques disponibles en France en 2018.....98

Annexe 6 : Doses recommandées des traitements antipsychotiques par voie orale dans le traitement à long terme.....99

Annexe 7 : Doses recommandées des traitements antipsychotiques à action prolongée dans le traitement à long terme.....100

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution de la maladie schizophrénique au cours du temps et facteurs prédisposants (6) 26

Figure 2 : Évolutions possibles après réponse au traitement suite à un épisode psychotique aigu (11) 29

Figure 3 : Sélection des patients 48

Figure 4 : Répartition des traitements lors de l'admission des patients 59

Figure 5 : Répartition des voies d'administration lors de l'admission des patients (cas des monothérapies) 61

Figure 6 : Répartition des traitements lors de la sortie d'hospitalisation des patients 64

Figure 7 : Répartition des voies d'administration lors de la sortie des patients (cas des monothérapies) 66

Figure 8 : Durée du séjour X en fonction de la molécule AP prescrite à la sortie 69

Figure 9 : Répartition des patients selon la stratégie de traitement mise en place au cours du séjour X 70

Figure 10 : Stratégie thérapeutique mise en place selon la cause de la rechute 72

Figure 11 : Pourcentage de patient ayant rechuté pendant l'année N+1 73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux effets indésirables des antipsychotiques les plus couramment utilisés (15) 31

Tableau 2 : Caractéristiques des patients (n=102) 51

Tableau 3 : Répartition des patients en fonction du nombre de rechute 52

Tableau 4 : Facteurs ayant favorisé la rechute psychotique 53

Tableau 5 : Délai de rechute et durée du séjour X 53

Tableau 6 : Durée de la maladie 54

Tableau 7 : Patients hospitalisés lors du séjour X pour une première rechute (n=10) 55

Tableau 8 : Patients hospitalisés lors du séjour X pour une énième rechute 56

Tableau 9 : Durées de séjours en fonction du motif d'hospitalisation 56

Tableau 10 : Intervalles de posologies par antipsychotique 58

Tableau 11 : Traitements prescrits à l'admission des patients (n=102) 60

Tableau 12 : Posologies des AP à l'admission (cas des monothérapies) 62

Tableau 13 : Polythérapies prescrites à l'admission des patients 63

Tableau 14 : Traitements prescrits à la sortie des patients (n=102) 65

Tableau 15 : Posologies des AP à la sortie (cas des monothérapies) 67

Tableau 16 : Polythérapies prescrites lors de la sortie des patients 68

Tableau 17 : Stratégies thérapeutiques mises en place au cours du séjour X 70

Tableau 18 : Délai de rechute et durée du séjour X+1 73

Tableau 19 : Taux de rechute durant l'année N+1 en fonction de la molécule prescrite à la sortie du séjour X 74

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AP : Antipsychotique

APA : American Psychiatric Association

APAP : Antipsychotique à Action Prolongée

APG : Antipsychotique de Première Génération

ASG : Antipsychotique de Seconde Génération

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CGI : Clinical Global Impression

CHGR : Centre Hospitalier Guillaume Régnier

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMP : Centre Médico-Psychologique

DIM : Direction de l'Information Médicale

DSM : Manuel Diagnostic et Statistique

ECT : Electroconvulsivothérapie

ETP : Education Thérapeutique du Patient

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

IM : Intramusculaire

HAS : Haute Autorité de Santé

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

rTMS : Stimulation Magnétique Transcranienne répétée

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

WFSPB : World Federation of Societes of Biological Psychiatry

INTRODUCTION

La schizophrénie est une maladie psychiatrique ayant une prévalence de 1% dans la population générale. Il s'agit d'une pathologie mentale chronique dont les premières manifestations surviennent habituellement entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte, soit entre 16 et 30 ans. Les signes cliniques de la maladie sont variables d'un patient à l'autre et associent le plus souvent un syndrome dissociatif, des symptômes positifs (délires, hallucinations), des symptômes négatifs (émoussement des affects, diminution de la capacité à ressentir du plaisir, repli sur soi), des troubles cognitifs ainsi qu'un dysfonctionnement social et professionnel.

L'entrée dans la maladie se manifeste cliniquement par un épisode aigu au cours duquel le comportement du patient devient inapproprié avec la survenue de délires, d'hallucinations ou de troubles du comportement nécessitant le plus souvent une hospitalisation. Plusieurs évolutions sont ensuite possibles, de la rémission totale au passage à la chronicité de la maladie caractérisée par des phases de rémission symptomatiques entrecoupées de rechutes. En effet, environ un tiers des patients présenteront une rechute dans les deux ans suivants un premier épisode et 8 patients sur 10 à cinq ans. Les causes de rechutes sont nombreuses, les plus fréquentes sont l'inobservance médicamenteuse et la consommation d'alcool ou de drogues.

La prévention des rechutes représente donc un enjeu majeur du fait de l'aggravation de la maladie au fur et à mesure des rechutes et du retentissement de celles-ci sur la qualité de vie des patients. La prise en charge des rechutes associe une optimisation de la thérapeutique pharmacologique (antipsychotiques) et des interventions non pharmacologiques (psychothérapie, remédiation cognitive, etc.).

Le Centre Hospitalier Guillaume Régnier de Rennes est un établissement public spécialisé en santé mentale. Afin d'étudier les stratégies thérapeutiques mises en place au décours des rechutes dans l'établissement, nous avons mené une étude rétrospective observationnelle sur les patients ayant présenté une rechute de schizophrénie en 2016. L'objectif de cette étude est d'analyser les attitudes thérapeutiques d'un point de vue pharmacologique et d'en évaluer l'efficacité à un an.

La première partie de ce travail est consacrée à la présentation de la maladie schizophrénique. Nous aborderons les signes cliniques, le diagnostic et l'évolution de la maladie ainsi que la prise en charge thérapeutique de celle-ci. Dans un second temps, nous nous concentrerons plus précisément sur les rechutes psychotiques (causes, conséquences, prise en charge et prévention des rechutes). Enfin, nous présenterons l'étude portant sur les stratégies thérapeutiques mises en place lors des rechutes de schizophrénie au sein de notre établissement spécialisé en santé mentale.

I. LA SCHIZOPHRENIE

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique caractérisée par une dissociation de la pensée et une perte de contact avec la réalité. Il s'agit d'une maladie invalidante ayant un fort retentissement sur la qualité de vie des patients et associée à une diminution de l'espérance de vie de 12 à 15 ans en moyenne (1) (risque plus élevé de développer des problèmes de santé liés à la pathologie ou à son traitement, taux de suicide supérieur à la population générale).

A. Épidémiologie

En France, l'incidence annuelle du trouble schizophrénique est de l'ordre 0,1 pour 1000 habitants (2) et la prévalence est de l'ordre de 1% dans la population générale. Cela représente environ 600 000 sujets malades en France et 20 à 25 nouveaux cas par an et pour 100 000 habitants. Dans le monde, la schizophrénie représente également environ 1 % de la population. Le sex-ratio est égal à 1, cependant les manifestations du trouble apparaitraient plus précocement et seraient plus invalidantes chez l'homme que chez la femme. Classiquement, la maladie se déclare le plus souvent à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, entre 16 et 30 ans. Il existe cependant des formes d'apparition précoces et tardives.

L'incidence de la maladie serait plus élevée en milieu urbain et dans la population en migration (3). Le stress pourrait être en cause, mais également l'immunité (stimulée en ville du fait de l'exposition plus importante à des agents pathogènes).

B. Signes cliniques

La schizophrénie est caractérisée par une grande hétérogénéité des signes cliniques. Il est cependant possible de classer les différents symptômes en trois catégories principales : les symptômes positifs, les symptômes négatifs et les troubles cognitifs. Un dysfonctionnement social et professionnel est généralement associé. La présence et l'intensité de ces symptômes sont variables d'un patient à un autre. Les symptômes positifs permettent un diagnostic plus précoce alors qu'une prédominance des symptômes négatifs, pouvant être associé à une dépression, peut retarder le diagnostic. Dans la majorité des cas, les patients sont anosognosiques, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas conscience de la maladie (défaut d'insight), les rendant le plus souvent réticent à la prise en charge thérapeutique et à l'adhésion aux soins.

1. Les symptômes positifs

Ce sont les symptômes les plus bruyants de la maladie, ils peuvent apparaître brutalement lors d'une bouffée délirante aigue ou lors d'une rechute. Le terme « positif » reflète d'un excès du fonctionnement normal. Ce sont les symptômes répondant le plus favorablement aux antipsychotiques (AP). Il existe différents symptômes positifs, les plus fréquents sont les délires, les hallucinations et la dissociation.

Les délires correspondent à une modification profonde du raisonnement, une perte de contact avec la réalité et une conviction absolue envers une croyance. Le délire peut être aigu ou chronique et n'est pas spécifique de la schizophrénie (troubles bipolaires, autres troubles délirants, psychoses pharmaco-induites, etc.). Le patient a un discours illogique, incohérent et imperméable à toute confrontation au réel (par des arguments convaincants ou la preuve du contraire). Il existe différents thèmes de délires, les principaux étant la persécution, la mégalomanie, l'influence, le délire mystique ou encore l'hypocondrie. Les mécanismes sont également variables, il peut s'agir d'un délire intuitif, interprétatif ou encore par automatisme mental (lorsque la pensée s'autonomise aux dépend de la volonté de l'individu, que des actes ou des pensées sont imposés).

Les hallucinations correspondent à des perceptions anormales sans source externe identifiée. Elles peuvent toucher les cinq sens mais les plus fréquentes sont les hallucinations auditives et visuelles. Ces phénomènes sont vécus comme réels, souvent très angoissants et sources de souffrance morale considérable.

Le syndrome dissociatif correspond à une désorganisation de la pensée, une perte de l'unité psychique qui provoque un relâchement des associations entre idées, émotions et attitudes (comportement). La dissociation peut être idéo-verbale, comportementale ou encore affective. La dissociation idéo-verbale s'exprime par un discours flou, difficile à suivre, un manque de logique, un passage du « coq-à-l'âne » entre les conversations. Parfois, elle se caractérise par des barrages, c'est-à-dire que le propos est brutalement interrompu sans que le malade ne s'en aperçoive. Au niveau comportemental, on peut observer un maniérisme, des bizarreries, des rires immotivés traduisant une non-association avec les propos tenus. D'un point de vue affectif, une ambivalence peut être observée (affects changeants et imprévisibles).

2. Les symptômes négatifs

Les symptômes négatifs sont considérés comme une réduction des fonctions normales, un appauvrissement idéo-affectif. Ces symptômes sont les plus difficiles à traiter et sont associés à la perturbation du fonctionnement social. Les interventions psychosociales jouent un rôle important dans leur prise en charge étant donné une efficacité moindre voire nulle des traitements pharmacologiques sur ce groupe de symptômes. Parmi ces symptômes, on retrouve :

- Un émoussement des affects : perte de la capacité à percevoir, ressentir et exprimer ses émotions.
- Une alogie : dysfonctionnement de la communication, pauvreté du langage.
- Une apathie : état d'indifférence aux émotions, à la motivation ou la passion.
- Une aboulie : dysfonctionnement de la motivation, du désir.
- Un apragmatisme : incapacité à entreprendre des actions.
- Une anhédonie : diminution de la capacité à ressentir du plaisir.
- Une clinophilie : quête permanente de la position allongée.
- Un retrait social.

3. Les symptômes cognitifs

Les symptômes cognitifs occupent une place importante dans la schizophrénie. Ils accompagnent l'évolution de la maladie et persistent le plus souvent malgré l'amélioration des autres symptômes. Ils sont caractérisés par des perturbations dans l'exécution des tâches intellectuelles comme la concentration, l'attention, la mémoire, l'apprentissage ou encore la planification.

C. Diagnostic

Le diagnostic de schizophrénie repose actuellement sur la symptomatologie clinique. Il n'existe pas de tests biologiques, certains biomarqueurs notamment d'ordre immunologiques sont en cours d'exploration (4). Les critères diagnostiques utilisés le plus souvent sont ceux des classifications internationales : la 10ème édition de la classification internationale des maladies (CIM 10) et la 5ème édition du Manuel Diagnostique et Statistiques des troubles mentaux (DSM-5).

Ces classifications mettent l'accent sur l'association entre les symptômes positifs et négatifs pendant une période de temps suffisante mais elle ajoute également le dysfonctionnement socio-professionnel. Il faut noter l'absence des symptômes cognitifs dans les critères diagnostiques de ces deux classifications.

1. Selon la CIM-10

La CIM-10 est publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette classification statistique a pour but de permettre l'analyse, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions et à des périodes différentes. La CIM-10 permet également de transposer les diagnostics de maladies en codes alphanumériques, ce qui facilite le stockage, la recherche et son utilisation en épidémiologie, en gestion sanitaire ou encore à des fins cliniques.

Dans cette classification, dans laquelle la schizophrénie appartient au groupe F20 du chapitre V appelé « Troubles mentaux et du comportement », le diagnostic repose sur les critères suivants :

- Présence de symptômes caractéristiques avec au minimum un critère numéroté de 1 à 4, ou 2 critères numérotés de 5 à 8, pendant au moins 1 mois, ou le critère 9 pendant au moins 12 mois :

    1) Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
    2) Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
    3) Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
    4) Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant p. ex. l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres, etc.).

5) Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.
6) Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée. Rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.
7) Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.
8) Symptômes "négatifs" : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement AP.
9) Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

- **Critères d'exclusion :**

1) Symptômes dépressifs ou maniaques au premier plan, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles de l'humeur ou symptômes affectifs d'importance à peu près égale aux symptômes schizophréniques et se développant simultanément (trouble schizo-affectif).
2) Atteinte cérébrale manifeste ou apparaissant au cours d'une épilepsie.
3) Intoxication ou un sevrage à une substance psychoactive.

2. Selon le DSM-5

Le DSM-5 est publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) et est spécifique aux maladies mentales. Le DSM a pour but de référencer et classifier les critères et recherches sur les troubles mentaux, de constituer un langage commun utilisé par tous les cliniciens, de comprendre l'étiologie et la fréquence d'un trouble, et si besoin, de mettre en place des actions de santé publique.

Selon ce manuel, le diagnostic de schizophrénie repose sur les critères suivants :

- **Critère A :** Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois. Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :

  1. Idées délirantes
  2. Hallucinations
  3. Discours désorganisé (coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
  4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
  5. Symptômes négatifs (réduction de l'expression émotionnelle, aboulie)

- **Critère B :** 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).

- **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 qui répondent au critère A, 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.

- **Critère D :** Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit 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 (une drogue ou 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 établi 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.

D. Les différentes formes de schizophrénie

1. Selon la CIM-10

Dans la classification publiée par l'OMS, il existe 7 sous-types différents de schizophrénie, chaque forme possédant un chiffre de codage (allant de F20.0 à F20.9). La différence entre les sous-types est fonction de la prédominance de certains symptômes, par exemple la distorsion de la réalité est un symptôme prédominant dans la schizophrénie paranoïde ou encore les troubles de l'affect et la désorganisation dans la schizophrénie hébéphrénique. L'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement diffèrent souvent entre ces formes cliniques. De plus, il est également possible d'observer l'alternance entre plusieurs formes cliniques au cours de l'évolution de la maladie. Les sous types de schizophrénie selon la classification CIM-10 sont (critères détaillés en Annexe 1) :

- **Paranoïde (F20.0)** : Prédominance des symptômes positifs et de la distorsion de la réalité (il s'agit de la forme la plus fréquente de la maladie ayant une réponse généralement favorable aux traitements antipsychotiques).
- **Hébéphrénique (F20.1) :** Les troubles de l'affect, de la volonté et la désorganisation sont au premier plan. On observe fréquemment l'installation d'un état déficitaire avec une désinsertion socioprofessionnelle.
- **Catatonique (F20.2)** : La dimension trouble de la psychomotricité domine le tableau clinique. Son évolution est sévère avec une immobilité et un mutisme quasi-total.
- **Indifférenciée (F20.3)** : Ne répond à aucune des autres formes ou répond simultanément à deux des trois formes précédentes.

- **Dépression post-schizophrénique (F20.4)** : Les symptômes dépressifs sont au premier plan et répondent aux critères d'un épisode dépressif. Le patient ayant présenté un épisode répondant aux critères de la schizophrénie au cours des 12 mois précédents.
- **Résiduelle (F20.5)** : Persistance de symptômes négatifs pendant 1 an chez un patient ayant un antécédent d'au moins un épisode répondant aux critères de schizophrénie.
- **Simple (F20.6)** : Survenue lente (au moins 1 an) et progressive de symptômes "négatifs" sans aucun antécédent d'hallucinations, d'idées délirantes, ou d'autres caractéristiques psychotiques manifestes.
- **Autres formes de schizophrénie (F20.8) :** Accès, psychose ou troubles schizophréniformes, schizophrénie cénestopathique.
- **Schizophrénie, sans précision (F20.9)**

2. Selon le DSM-5

Contrairement à sa version antérieure (DSM-IV), on observe dans le DSM-5 un abandon des formes cliniques de la schizophrénie en faveur d'une évaluation dimensionnelle des signes et des symptômes. En effet, dans le DSM-IV, l'hétérogénéité de la schizophrénie était exprimée en termes de sous-types distincts (tout comme dans la classification CIM-10) à savoir : paranoïde, désorganisée, catatonique, indifférenciée ou résiduel. Suite à différentes études depuis sa publication, il s'est avéré que les sous-types présentaient un intérêt limité dans le domaine de la clinique comme dans celui de la recherche (absence de répercussions sur la thérapeutique ou sur le pronostic de la maladie). Ainsi, les sous-types de schizophrénie ont été éliminés du DSM-5 et ont été remplacés par une évaluation dimensionnelle des symptômes et des différents domaines psychopathologiques (chaque domaine ayant une évolution distincte, une réponse différente au traitement, ainsi que des implications pronostics différentes). Selon le DSM-5, le patient doit être évalué sur huit dimensions : les cinq symptômes du critère A de schizophrénie, la cognition, la dépression et la manie. Chaque dimension est évaluée sur une échelle de cinq points allant de zéro (absente) à quatre (présente et sévère). Cette catégorisation par symptômes permet une évaluation plus spécifique et individualisée des patients ainsi qu'une évaluation de l'impact spécifique du traitement sur les différents aspects de la maladie.

E. Les échelles d'évaluation clinique

Les échelles d'évaluation clinique permettent au clinicien de quantifier des caractéristiques non mesurables directement. Ces outils ne permettent pas d'établir un diagnostic mais plutôt d'apprécier l'évolution de la maladie au cours du temps par rapport à une valeur de référence. On distingue les instruments d'évaluation globale de la pathologie psychiatrique et les instruments spécifiques d'une dimension (schizophrénie, anxiété, etc.). Les échelles cliniques représentent une méthode standardisée et validée cliniquement.

1. Clinical Global Impression ou CGI

La *Clinical Global Impression* ou CGI est une échelle d'évaluation globale de la pathologie psychiatrique (Annexe 2). Elle n'est pas spécifique de la schizophrénie. Elle regroupe trois scores CGI-sévérité, CGI-amélioration et CGI-index thérapeutique. Ces scores mesurent respectivement la sévérité des symptômes, la réponse aux traitements, l'efficacité ainsi que la tolérance des traitements. Les trois scores peuvent être utilisés indépendamment les uns des autres. Ces items ont l'avantage d'être simples d'emploi et sont généralisables à toutes les formes de pathologies, simples ou avec comorbidité.

2. Brief Psychiatric Rating Scale ou BPRS

La *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) ou échelle abrégée d'évaluation psychiatrique est une procédure d'évaluation globale, rapide et hautement efficace pour évaluer les changements de symptômes chez les patients atteints de pathologies psychiatriques (Annexe 3). Elle comprend une description précise et complète des symptômes caractéristiques majeurs. La BPRS comprend 24 items et permet de coter la fréquence d'un symptôme ou d'un comportement rencontré couramment en clinique (préoccupation somatique, anxiété, culpabilité, etc.) sur une échelle allant de 1 (absent) à 7 (extrêmement sévère).

3. Positive And Negative Syndrome Scale ou PANSS

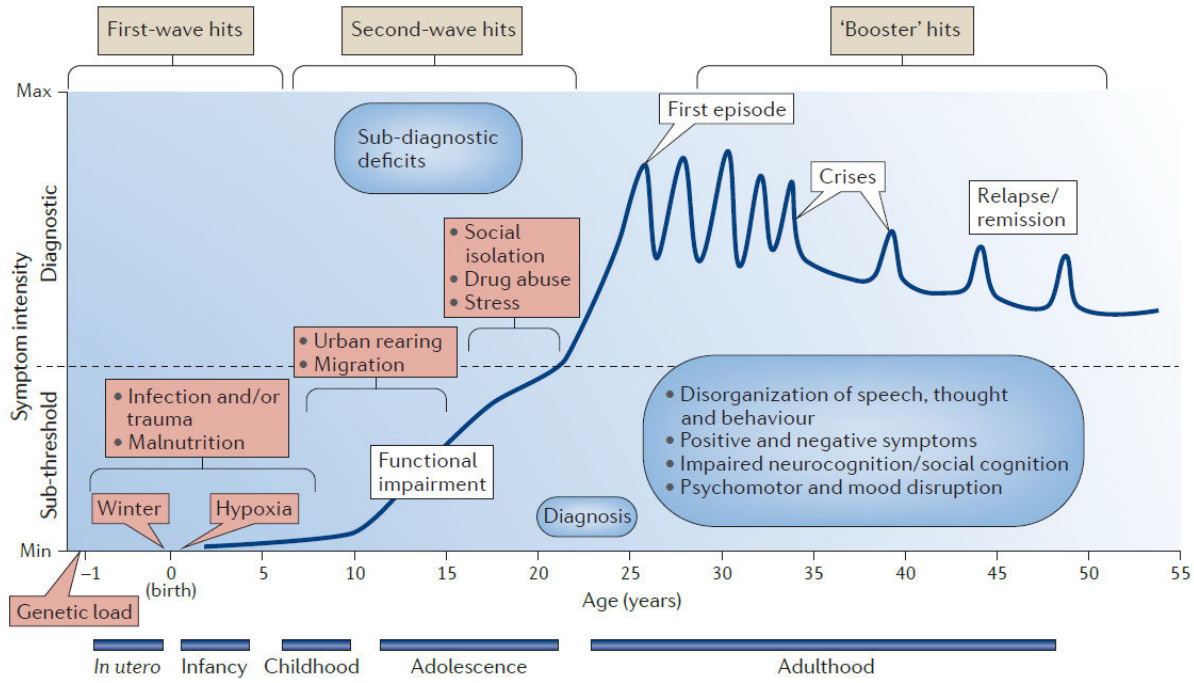
La Positive And Negative Syndrome Scale (*PANSS*) ou échelle des symptômes positifs et négatifs publiée par Kay *et al*. (5) en 1987 est une échelle spécifique de la schizophrénie (Annexe 4). La PANSS est une échelle à 30 items, cotés de 1 (absent) à 7 (extrême), qui évalue les symptômes observés chez des patients présentant des états psychotiques.

Elle permet de calculer les scores de trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items). Son utilisation est particulièrement indiquée pour déterminer un profil psychopathologique, rechercher les éléments pronostiques d'une évolution et évaluer l'efficacité de diverses stratégies thérapeutiques.

F. Évolution de la maladie

L'évolution de la schizophrénie au cours du temps peut être résumée par la Figure 1 publié par Millan *et al.* (6) en 2016. Le diagnostic de schizophrénie, qui correspond en général au premier épisode de psychose ou bouffée délirante aigüe, est habituellement faite chez les jeunes adultes. Le diagnostic suit généralement une phase prodromique, au cours de laquelle des éléments psychotiques et autres symptômes caractéristiques sont apparents. Une fois diagnostiquée, la schizophrénie suit une évolution variable selon les patients, allant de la rémission totale, de rechutes entrecoupées de rémissions, à la non-réponse aux traitements. Des facteurs génétiques prédisposants ont été mis en évidence auxquels s'ajoutent des facteurs environnementaux. Ceux-ci peuvent être à l'origine du déclenchement de la maladie mais également des décompensations psychotiques.

Figure 1 : Évolution de la maladie schizophrénique au cours du temps et facteurs prédisposants (6)



Les causes de la schizophrénie et les facteurs précipitant l'entrée dans la maladie sont encore mal connus et compris. La prédisposition héréditaire est bien documentée (7) mais d'autres facteurs environnementaux doivent interagir pour déclencher la maladie. Une perturbation du développement fœtal au second trimestre de la grossesse est fortement suspectée. Il apparaît que lorsque les défenses immunitaires de la mère sont sollicitées, lorsqu'elle est victime d'une malnutrition ou d'un important choc émotionnel durant cette période, cela augmente significativement le risque que son enfant développe une schizophrénie à l'âge adulte.

La consommation de drogues, le stress et l'exposition à des stimulations sociales ou émotionnelles importantes représentent également des facteurs de risques de développer la maladie.

1. Phase prodromique

La phase prodromique est une phase lente et progressive qui précède le premier épisode psychotique. Les symptômes présents ne sont pas nécessairement positifs mais plutôt négatifs : retrait social, perte d'intérêt pour le travail, les études ou les amis, détérioration de l'hygiène personnelle, irritabilité, tension ou insomnies. Ces différents signes ne sont pas caractéristiques de l'entrée dans la maladie mais peuvent le devenir lorsqu'ils coexistent chez le même individu. Cette phase prodromique, pouvant durer plusieurs mois à quelques années, n'est ni reconnue ni traitée et de ce fait appelée durée de maladie non traitée. Ces mêmes symptômes peuvent s'observer avant les rechutes, il parait donc important, une fois la maladie diagnostiquée, d'être capable de reconnaître ces symptômes, variables d'un patient à un autre, pour les détecter et effectuer les interventions préalables nécessaires avant une rechute. Selon Perkins *et al*., il existe un lien entre la durée de la maladie non traitée et la réponse ultérieure aux traitements AP (8). Une période prolongée de maladie non traitée serait associée en effet à une moins bonne réponse au traitement ainsi qu'à des niveaux plus faibles de rétablissement symptomatique et fonctionnel après le premier épisode psychotique. Enfin, il existerait un lien entre la durée de psychose non traitée et le risque de rechutes ultérieures (9).

2. Phase aigüe

Une bouffée délirante aiguë (expérience psychotique transitoire de début brutal, apparition de symptômes positifs, comme les délires, les hallucinations ainsi que la désorganisation de la pensée), un trouble de l'humeur (épisode dépressif, maniaque ou mixte) ou un passage à l'acte (tentative de suicide, fugue, délit, etc.) peuvent être les signes d'entrée dans la maladie. Le comportement du patient devient alors inapproprié et une hospitalisation est souvent nécessaire afin de stabiliser l'état du malade. Cette phase peut durer plusieurs jours voire plusieurs semaines. L'objectif du traitement durant cette phase est dans un premier temps de contrôler le comportement du patient (anxiété, agitation, agressivité) afin d'éviter des blessures auto-infligées ou gestes hétéro-agressifs. L'objectif est ensuite de mettre en place un traitement AP efficace et bien toléré par le patient.

3. Phase de stabilisation

Après la mise en place d'un traitement, les symptômes diminuent en intensité. Cette phase peut durer des mois (en général entre 6 et 18 mois). Pendant ce temps, il est important d'associer des traitements pharmacologiques aux interventions psychothérapiques et psychosociales pour obtenir une meilleure rémission symptomatique permettant d'atteindre un bon niveau de fonctionnement psychosocial.

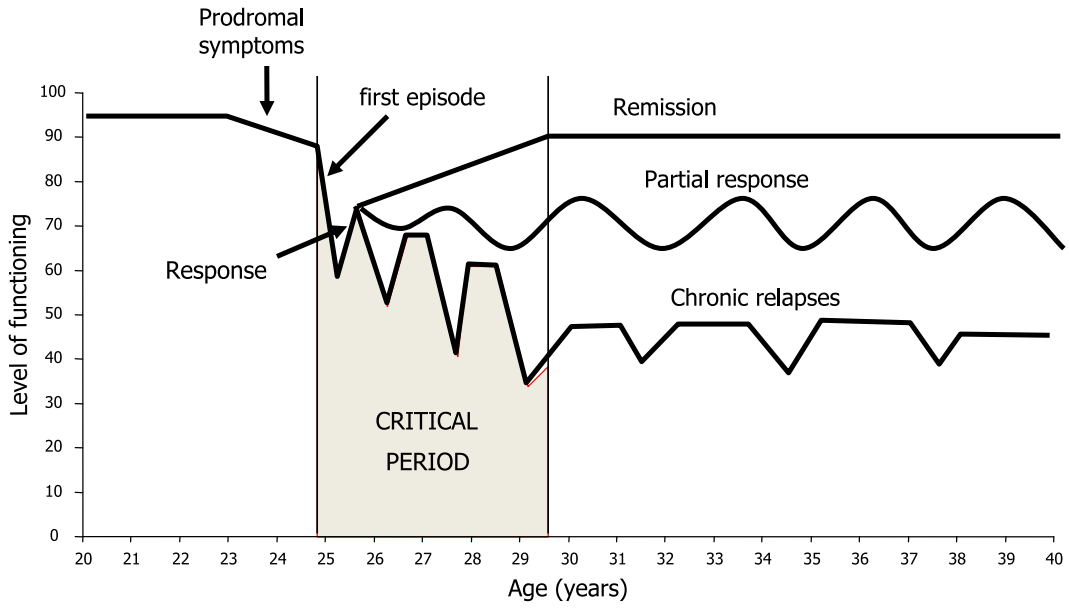
4. Phase de stabilité de la maladie

Au cours de cette phase, les objectifs du traitement sont de contrôler la rémission symptomatique, de prévenir les rechutes, d'améliorer le fonctionnement et de continuer la réhabilitation du patient (10). A la suite d'un épisode psychotique aigu, on observe trois évolutions différentes selon les patients (Figure 2, page 29) (11). Le pronostic varie en fonction des caractéristiques de la maladie mais également de la qualité du soutien psychosocial, de l'accès aux soins et de l'adhésion du patient à sa prise en charge thérapeutique. Le devenir de la maladie peut dépendre d'autres facteurs comme les comorbidités, les facteurs socio culturels ou encore des évènements de vie stressants.

Les trois évolutions, rencontrées à fréquence égales, sont les suivantes :

- Rémission complète : le patient revient à un niveau de fonctionnement normal et ne présentera plus d'épisodes psychotiques. Les patients reprennent une vie sociale, professionnelle et affective.
- Réponse partielle : des rechutes ou décompensations psychotiques sont observées. Celles-ci sont entrecoupées d'intervalles où le patient présente des symptômes résiduels plus ou moins marqués, le plus souvent à type de dépression, insomnie, anxiété ou symptômes négatifs (apathie, aboulie, difficultés sociales).
- Absence de réponse : l'évolution est défavorable avec une autonomie limitée des patients. Ceux-ci ne répondent pas favorablement aux traitements, les rechutes sont plus fréquentes et la symptomatologie résiduelle est bruyante et s'aggrave après chaque épisode.

Figure 2 : Évolutions possibles après réponse au traitement suite à un épisode psychotique aigu (11)



Certains facteurs démographiques et cliniques présenteraient une valeur prédictive positive sur l'évolution de la maladie comme l'appartenance au sexe féminin, l'absence d'antécédent familial de schizophrénie, un bon niveau de fonctionnement social prémorbide, un quotient intellectuel élevé, le fait d'être marié, la prédominance de symptômes positifs avec peu de symptomatologie négative, l'absence de comorbidité et le peu d'épisodes antérieurs (en nombre et en durées) (12,13).

G. Prise en charge de la schizophrénie

1. Objectifs

Les objectifs du traitement sont multiples (14) :

- Réduire ou éliminer les symptômes.
- Préserver les capacités cognitives et les capacités d'adaptation pour contribuer à l'autonomie et à la qualité de vie.
- Prévenir les rechutes.
- Assurer une prise en charge globale du patient et un soutien de l'entourage.
- Assurer et engager des mesures psycho-éducatives pour le patient et/ou son entourage.

2. Les thérapies pharmacologiques

Les antipsychotiques (AP) représentent le traitement de première intention dans la schizophrénie. Le choix du traitement lors d'un épisode psychotique est très important car il a des conséquences sur la prévention des rechutes, le pronostic global de la maladie et la qualité de vie du patient. Deux classes d'AP sont disponibles (les molécules actuellement disponibles en France sont répertoriées en Annexe 5) :

- AP de première génération (APG) dits conventionnels
- AP de seconde génération (ASG) dits atypiques

Ces deux classes sont différentes d'un point de vue pharmacologique. De par leur antagonisme dopaminergique D_2, tous les AP possèdent des propriétés anti-productives (action sur les symptômes positifs de la schizophrénie) et sédatives (action sur l'agitation et l'excitation psychomotrice). Les ASG sont également des antagonistes sérotoninergiques 5-HT_{2a} leur apportant une activité anti-déficitaire et thymorégulatrice.

Les deux classes d'AP ont cependant des profils de tolérance différents (Tableau 1, page 31) (15). Les APG sont plutôt pourvoyeurs d'effets indésirables (EI) extrapyramidaux (syndrome parkinsonien, dystonie aigüe, akathisie, dyskinésies tardives), liés l'antagonisme dopaminergique de la voie nigrostriée, alors que les ASG sont responsables d'EI métaboliques (prise de poids, diabète, dyslipidémie).

D'autres EI sont fréquemment rapportés et sont liés aux autres propriétés pharmacologiques communes aux AP comme par exemple :

- Sédation et la prise de poids (antagonisme histaminique H_1)
- EI anticholinergiques à type de sécheresse buccale, constipation ou encore tachycardie (antagonisme muscarinique)
- Hypotension orthostatique (antagonisme adrénergique α_1)
- Hyperprolactinémie et troubles sexuels (antagonisme dopaminergique D_2).

Tableau 1 : Principaux effets indésirables des antipsychotiques les plus couramment utilisés (15)

	Traitement antipsychotique							
Effets indésirables	haloperidol	Amisulpride	Clozapine	Olanzapine	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone	Aripiprazole
Akathisie/Parkinsonisme	+++	0 - +	0	0 - +	0 - ++	0 - +	0 - +	+
Dyskinésies tardives	+++	(+)	0	(+)	(+)	?	?	?
Crises convulsives	+	0	++	0	0	0	0	(+)
Allongement du QT	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	0 (?)
Anomalies glycémiques	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Anomalies lipidiques	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Constipation	+	++	+++	++	++	+	0	0
Hypotension	++	0	(+)	(+)	++	++	+	+
Agranulocytose	0	0	+	0	0	0	0	0
Prise de poids*	+	+	+++	+++	++	++	0 - +	+
Hyperprolactinémie	+++	+++	0	(+)	++	(+)	(+)	0
Galactorrhée	++	++	0	0	++	0	0	0
Aménorrhée/Dysménorrhée	++	++	0	0	++	(+)	0	0
Sédation	+++	0 – (+)	+++	+ - ++	+	++	0 – (+)	0
Syndrome malin	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	?	(+)

Note : la fréquence et la sévérité des effets indésirables sont obtenues grâce aux informations issues des compagnies pharmaceutiques, la FDA, la littérature additionnelle et d'autres recommandations (e.g., APA 2004).

0 = no risk ; (+) = occasionnel, mais probablement sans différence par rapport au placebo ; + = léger (moins de 1%) ; ++ = parfois (moins de 10%) ; +++ = fréquent (> 10%) ; ? = pas d'évaluation possible du fait du manque de données.

* Prise de poids pendant 6 – 10 semaines : + = faible (0 – 1,5 kg) ; ++ = moyenne (1,5 – 3 kg) ; +++ = importante (> 3 kg).

D'un point de vue de l'efficacité, aucune différence n'a été clairement établie entre APG et ASG. Dans une méta-analyse publiée en 2009 par Leucht *et al.*, les ASG en tant que groupe étaient modérément plus efficaces que les APG (16). Ceci serait lié à un meilleur profil de tolérance et un spectre d'activité plus large. De par leur mécanisme d'action différent, les ASG seraient plus efficaces sur les symptômes négatifs, cognitifs et sur les troubles de l'humeur. Il n'existe aucune preuve de supériorité d'un ASG par rapport à un autre même s'il existe une variabilité de réponse intra individuelle (17).

Selon les recommandations nationales (HAS) et internationales (NICE, APA, WFSPB), les ASG sont recommandés en première intention en raison de la balance efficacité/tolérance neurologique plus favorable (10,17–19). La monothérapie est toujours à privilégier avec une posologie minimale efficace à rechercher. A la suite d'un épisode unique, le traitement sera maintenu au minimum deux ans (avec arrêt progressif et suivi de l'état clinique du malade). En cas d'épisode ultérieur, le traitement sera maintenu au moins 5 ans et le plus souvent au-delà.

De nombreuses formes galéniques sont disponibles : comprimé, comprimé orodispersible, solution buvable, injectable intramusculaire (IM) à libération immédiate ou à libération prolongée, inhalation. Ces différentes alternatives permettent de répondre à des besoins cliniques (situations aigües, assurance des prises) et permettent de s'adapter aux préférences du patient afin de favoriser une bonne adhésion au traitement.

Les antipsychotiques à action prolongée ou APAP permettent une administration, selon les spécialités, toutes les 2 à 4 semaines, voire tous les 3 mois. Cette voie d'administration doit être privilégiée chez les patients exprimant une préférence pour ce type de traitement (notamment pour les aspects pratiques) ou afin de pallier à une inobservance du traitement si celle-ci est involontaire (liée par exemple aux troubles cognitifs des patients). Dans le cas d'une inobservance volontaire, la voie injectable n'apporte pas plus qu'une autre voie d'administration car le travail doit porter en premier lieu sur l'adhésion au traitement. Les APAP possèdent plusieurs avantages à la fois pour le patient et pour le soignant. En effet, les patients n'ont plus à penser chaque jour à prendre leur traitement antipsychotique, on observe également une diminution des tensions familiales (vis-à-vis de la surveillance des prises médicamenteuses), une diminution des EI en cas de fluctuations de doses (si observance partielle) et une diminution des risques d'intoxications médicamenteuses volontaires (20). Du point de vue des soignants, l'élimination plus lente du principe actif et une inobservance facilement identifiable leur permettent de réagir plus rapidement. Les APAP permettent également le développement d'une meilleure alliance thérapeutique par augmentation de la fréquence de contact avec le personnel soignant, les injections devant être faites par une IDE, que ce soit au domicile du patient, en centre médico-psychologique (CMP) ou en hôpital de jour.

La décision de mettre en place un traitement antipsychotique au long cours peut être discuté. En effet, 10 à 20 % des patients ne présenteront pas de rechute après un premier épisode (21). De plus, les AP présentent de nombreux effets indésirables. Enfin, il peut être difficile de convaincre les patients de suivre un traitement au long cours après un épisode isolé, d'autant plus s'ils ont répondu favorablement au traitement.

Les traitements pharmacologiques doivent toujours être accompagnés par des interventions psychothérapeutiques et complétés par des stratégies psychosociales.

3. Les thérapies non pharmacologiques

a) Les interventions psychothérapiques et psychosociales

La thérapie cognitivo-comportementale ou TCC est une thérapie brève, validée scientifiquement, qui vise à remplacer les idées négatives et les comportements inadaptés par des pensées et des réactions en adéquation avec la réalité. La TCC, portée sur les interactions entre pensées, émotions et comportement, aide à progressivement dépasser les symptômes invalidants et éviter la désocialisation. Ces thérapies peuvent aborder des dimensions émotionnelles (angoisse, estime de soi, gestion du stress), sociales (hygiène de vie, motivation à entreprendre et aller vers les autres), ou encore médicales (réduire la consommation de substances psychogènes, éducation sur sa maladie).

La psychoéducation est une intervention psychothérapeutique systématique qui vise à informer les patients et leurs proches sur le trouble psychiatrique et à promouvoir les capacités pour y faire face.

La remédiation (ou réhabilitation) cognitive est une technique non médicamenteuse ayant pour objectif d'améliorer les fonctions cognitives tels que l'attention auditive et visuelle, la concentration soutenue, la mémoire verbale et visuelle, l'organisation, la définition de buts ou encore la résolution de problèmes. Elle consiste à identifier les différentes composantes cognitives altérées par la maladie et à trouver des solutions pour guérir ou contourner ces troubles, à travers des exercices, des jeux de rôle ou d'éducation de la maladie. Elle se pratique le plus souvent sous forme d'entretiens individuels entre le patient et un professionnel de santé formé à cette thérapie (psychologue, infirmier, etc.), au rythme de deux à trois séances par semaine pendant environ 3 à 6 mois.

b) La stimulation magnétique transcrânienne répétée (TMS)

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une technique non invasive de stimulation des neurones corticaux par l'application d'un champ magnétique bref de haute intensité. Dans la schizophrénie, les symptômes cible de la rTMS sont les hallucinations auditives persistantes et les symptômes négatifs. Elle est utilisée en traitement adjuvant en association avec un traitement antipsychotique.

c) L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie vise à traiter les phases aigues de certaines pathologies mentales. Le traitement consiste en l'induction d'une crise comitiale à visée thérapeutique, par l'administration d'un stimulus électrique de fréquence variable, au moyen d'électrodes appliquées sur le scalp. Cette technique est indiquée dans la dépression sévère, le trouble bipolaire et la schizophrénie. Dans cette dernière indication, les ECT sont réservés aux formes sévères ou résistantes, aux patients souffrant de formes catatoniques, désorganisées ou associées à des troubles de l'humeur, lorsque les traitements pharmacologiques sont inefficaces ou insuffisants (22).

II. LES RECHUTES DANS LA SCHIZOPHRENIE

A. Définition

Étant donné la variabilité des tableaux cliniques observés, il n'existe pas de définition consensuelle et précise de la rechute.

Selon Thomas *et al*. (23), la rechute correspond à la réapparition d'une symptomatologie aigüe après une phase de rémission partielle ou complète. En effet, elle peut correspondre à la réémergence de symptômes psychotiques chez des patients en rémission complète après un premier épisode ou encore à l'exacerbation de symptômes persistants chez des patients en rémission partielle. Cependant, les symptômes psychotiques ne sont pas les seuls devant être pris en compte. Ainsi Burns *et al*. (24) définissent la rechute comme la réémergence de symptômes psychotiques associée à une perturbation significative du comportement et du fonctionnement social. Cliniquement, il peut être difficile d'apprécier ces perturbations dans le comportement du patient car elle dépend du seuil symptomatique défini.

Dans la littérature, divers critères ou indicateurs sont utilisés pour définir la rechute. Olivares *et al*. (25) ont publié une revue de littérature incluant 156 articles et 5 recommandations provenant de trois sociétés savantes (APA, NICE, WFSBP) dans le but de définir les rechutes. Aucune des sociétés savantes ne définissent la rechute. En revanche, quatre-vingt-sept articles incluent une définition de la rechute contrairement aux recommandations internationales. Le terme hospitalisation est utilisé dans 54% de ces publications, 62% si l'on ajoute le terme « exacerbation de symptômes ayant mené à une hospitalisation ». Le type d'hospitalisation n'est pas précisé dans la majorité des cas. Dans 53 publications, ce sont les échelles d'évaluation clinique qui sont citées : 10 échelles différentes sont utilisées mais les plus citées restent la PANSS et la CGI. Cependant, il existe une grande variabilité entre les études dans l'utilisation de ces échelles en particulier sur les seuils pris en compte. Par exemple, en ce qui concerne la PANSS, les seuils de rechutes incluent soit une augmentation globale du score, soit une augmentation du score par rapport au score de référence, soit une augmentation > 4 d'un des critères. La survenue d'un comportement violent avec idées ou passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs est également un critère utilisé dans 16 % des études.

L'hospitalisation est le critère le plus souvent retenu dans les études comme indicateur de rechute. En effet, elle représente un évènement suffisamment sévère pour rendre compte de l'état du sujet. Il s'agit d'un indicateur simple à mesurer et permettant d'obtenir facilement des données analysables. Cependant, ce critère est imparfait car un patient peut être hospitalisé pour une autre raison qu'une décompensation psychotique (trouble de l'humeur, intoxication, EI médicamenteux). De plus, un patient peut rechuter sans pour autant être hospitalisé, ceci dépendant de l'organisation du système de soins ou encore de l'accès aux soins.

Les échelles d'évaluation clinique sont également utilisées mais comportent certaines limites : elles sont souvent chronophages pour le clinicien, nécessitent une formation et peuvent être source d'une grande variabilité en fonction de l'utilisateur. Leur interprétation varie également en fonction du seuil fixé pour définir une rechute et si l'on prend en compte l'évolution du score global ou de l'un des items. Ces échelles ou scores sont donc largement utilisées en recherche clinique notamment lors des études prospectives, mais en pratique il est difficile de les utiliser pour caractériser une rechute.

B. Épidémiologie

Lorsqu'un premier épisode psychotique aigu est observé, le risque potentiel de rechute est élevé même avec une combinaison idéale d'interventions pharmacologiques et psychosociales. Les taux de rechutes ont été étudiés dans de nombreuses études qu'il s'agisse d'une première ou d'une énième rechute. Dans une étude de suivi menée sur 93 patients traités par antipsychotiques après un premier épisode psychotique, 21% des patients avaient rechuté à un an, 33% à deux ans et 40 % à trois ans (26). Dans des études de suivi plus longue, menées sur 13 ans (27) ou encore celle sur 20 ans (28), rapportent des taux de rechutes de 82 à 84 %. L'étude de Robinson *et al*. (29) confirme ces résultats en montrant que huit patients sur dix feront une rechute après un premier épisode. Cela implique que seuls 15 à 20 % des patients ne rechutent pas après un premier épisode.

C. Les causes de la rechute

1. Facteurs liés à l'adhésion thérapeutique

Les traitements antipsychotiques jouent un rôle principal dans la prévention des rechutes. De nombreuses études ont démontré la supériorité des AP de première ou de deuxième génération versus placebo. Ainsi, l'adhésion au traitement, matérialisée par l'observance, joue un rôle majeur dans la prévention des rechutes et l'inobservance constitue la principale cause de rechute.

L'observance est définie selon le dictionnaire de l'académie nationale de Pharmacie comme « l'observation fidèle, par un patient, des prescriptions concernant, par exemple, un régime et/ou un traitement. Est conditionnée par différents facteurs d'ordre émotionnel, cognitif, comportemental et social » (30). Elle correspond donc à la capacité à se conformer à une prescription. Cette notion est indissociable de l'adhésion thérapeutique qui correspond à l'acceptation plus ou moins exprimée du patient à la stratégie de prise en charge qui lui est proposé. L'observance est donc la traduction matérielle de l'adhésion au traitement (31). L'adhésion passe par une alliance thérapeutique entre le patient et le clinicien, c'est à dire une décision médicale partagée permettant de négocier les options thérapeutiques afin d'obtenir un projet thérapeutique cohérent aux yeux du médecin et acceptable du point de vue du patient. Dans ce cas, le patient accepte les objectifs du traitement et les moyens mis en place pour y accéder (32). L'adhésion thérapeutique passe par un travail sur l'insight du patient, il faut que celui-ci accepte le diagnostic de sa maladie et comprenne l'intérêt des traitements proposés. Un patient peut être observant sans être adhérent et inversement (33). Si la mauvaise observance est secondaire à une mauvaise adhésion, il faut renforcer celle-ci en travaillant notamment sur l'information par le biais de TCC ou de psychoéducation par exemple. En revanche, si l'adhésion est bonne mais pas l'observance : il faut rechercher les causes de l'inobservance et par exemple simplifier la prescription, évaluer et corriger les difficultés rencontrées par le patient, corriger les EI gênants, utiliser des moyens techniques et pratiques pour éviter les oublis de prise.

Concernant la schizophrénie, l'arrêt des médicaments antipsychotiques multiplierait par 3 à 5 le risque de recrudescence de la maladie (29)(34). Selon Weiden *et al*. (35), l'inobservance du traitement serait à l'origine de 40% des rechutes. Dans une étude de suivi à un an étudiant les

facteurs prédictifs de rechute chez 79 patients ayant présenté un premier épisode de schizophrénie (36), l'inobservance était plus fréquente chez les patients rechuteurs que chez les non rechuteurs (70 % vs 25 %, p = 0,001). Malgré une diminution des EI notamment extrapyramidaux induits par les ASG, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre APG et ASG en termes d'inobservance médicamenteuse (37). L'étude observationnelle SOHO (*Schizophrenia Outpatient Health Outcomes*) a cependant mis en évidence des différences entre les molécules AP en ce qui concerne l'observance médicamenteuse (38). Dans cette étude, la clozapine et l'olanzapine étaient supérieures à la quétiapine et l'amisulpride en termes de maintien du traitement à un an. Dans la majorité des cas, l'observance est partielle c'est-à-dire qu'un patient n'est ni jamais totalement observant ou ni jamais totalement inobservant. Les patients atteints de schizophrénie sont plus à risque d'inobservance comparativement aux patients n'ayant pas de troubles mentaux. En effet, dans la schizophrénie (39), le taux d'inobservance atteindrait 40 % (versus 25% chez les patients traités pour d'autres pathologies).

Les origines de l'inobservance dans la schizophrénie sont multiples :

- Anosognosie : le patient n'a pas conscience de sa pathologie. Il s'agit d'un symptôme omniprésent dans la schizophrénie, le patient ne se sentant pas malade, ne voit pas l'intérêt de prendre des médicaments.
- Notion de falsification, de fausses croyances (par exemple le sentiment que le traitement est inutile ou inefficace voire délétère pour le malade).
- Oublis involontaires liés aux troubles cognitifs du patient.
- Effets indésirables des traitements.
- Multiplicité des prises ou polymédication.
- Voie d'administration (injections IM peuvent être contraignantes pour le patient par exemple).

La prise d'AP est donc essentielle dans la rémission symptomatique et dans la prévention des rechutes. Dans la moitié des cas, la rechute survient relativement rapidement après l'arrêt des AP (40). Selon certains auteurs, l'apparition d'une rechute rapide à l'arrêt du traitement serait liée à la notion de « *neuroleptic-induced supersentive psychosis* » : le blocage permanent des récepteurs mésolimbiques D_2 par les AP aurait pour conséquence une augmentation de la sensitivité de ces récepteurs à la dopamine (41). Ainsi, à l'arrêt du traitement, on observerait

une résurgence d'un état hyperdopaminergique et une réapparition des symptômes psychotiques. En cas de rupture thérapeutique, les délais de rechutes sont variables en fonction des patients, de leur pathologie, de la molécule (demi-vie), de la voie d'administration (concentrations plasmatiques maintenues sur plusieurs semaines pour les APAP).

2. Facteurs liés au traitement

Un autre facteur lié au traitement est le délai de mise sous traitement. Johnstone *et al*. ont observé que plus la durée sans traitement est courte, moins le risque de rechute au cours des deux années suivantes est élevé d'où l'intérêt d'une prise en charge rapide (précoce) et adaptée (9). De plus, les patients présentant une réponse rapide au traitement médicamenteux seraient mois à risque de rechute (25). En revanche, il n'existe pas de corrélation entre la durée de traitement avant arrêt et le risque de rechute.

Enfin, une rechute peut être liée à des posologies inadaptées ou insuffisantes d'AP. Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) peut être mis en place pour certaines molécules afin d'optimiser la posologie pour un patient donné et ainsi se placer dans la fenêtre thérapeutique (et ce malgré une corrélation faible entre la concentration plasmatique et les effets cliniques) (42). Une attention particulière doit être portée sur les potentielles interactions médicamenteuses pouvant faire varier les concentrations plasmatiques de l'AP.

3. Facteurs liés à la maladie ou aux comorbidités

Lors d'un premier épisode psychotique, il n'existe pas de critères cliniques ou physiopathologiques permettant d'identifier avec certitude un profil à risque de rechute. Seuls quelques facteurs prédictifs liés à la maladie ont pu être identifiés : un score PANSS initial élevé et une longue durée de maladie non traitée (25). D'autres facteurs ont également été avancés comme un mauvais fonctionnement prémorbide ou encore des troubles de la personnalité préexistants mais aucun lien réel n'a été mis en évidence. Enfin, les symptômes propres à la schizophrénie comme l'anosognosie, la persécution, la méfiance vis à vie de l'équipe soignante constituent des facteurs de risque d'inobservance et donc de rechute. Alphs *et al*. ont étudié les facteurs de risque de rechute en dépit d'une bonne observance (43). L'étude a porté sur 323 patients atteints de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs stabilisés depuis au moins 4 mois par AP par voie orale. Tous les patients ont ensuite été traités par rispéridone

à longue durée d'action. Au total, 18,3 % de patients ont rechuté malgré une bonne observance du traitement. De manière statistiquement significative, les patients ayant présenté une rechute avaient une durée de maladie plus élevée que les patients n'ayant pas rechuté, un plus grand nombre d'hospitalisations précédentes et étaient traités auparavant par des doses plus élevées d'AP.

En ce qui concerne les comorbidités, la consommation d'alcool ou encore de drogues comme le cannabis représente la seconde cause de rechutes (25). La consommation de toxiques aggrave la symptomatologie positive (délires et hallucinations), négative (dépression et idées suicidaires) et cognitive de la schizophrénie et augmente le risque de rechute. Les comportements addictifs sont responsables d'altérations neurobiologiques liées notamment à l'activation du système de récompense dans lequel la dopamine joue un rôle prépondérant (20). Par ailleurs, les patients atteints de schizophrénie sont plus sensibles aux effets des substances toxicomanogènes et à la survenue de dépendance par rapport aux sujets non atteints de schizophrénie. L'addiction serait également responsable d'une moins bonne observance au traitement. Le stress et la dépression sont également des comorbidités associées à un risque élevé de rechute.

4. Facteurs liés aux patients

Il n'existe pas de corrélation clairement établie entre la rechute et l'âge du patient, l'âge de début de la maladie, son sexe, son statut marital ou encore les difficultés du patient à retrouver du travail ou reprendre ses études. Cependant, un niveau scolaire faible, une mauvaise adaptation et un isolement social semblent être des facteurs prédictifs de rechute (29).

5. Facteurs liés à la prise en charge globale du patient

L'alliance thérapeutique est un critère majeur de bonne adhésion du patient à sa prise en charge et donc de bonne observance au traitement. Cela implique une bonne qualité de la relation soignant-patient. Ainsi, l'accès aux soins, l'offre de soins, la qualité de l'information et la disponibilité des soignants sont des critères très importants à prendre en compte pour la prise en charge globale du patient atteint de schizophrénie et dans la prévention des rechutes.

D. La rechute schizophrénique

Lorsqu'un patient rechute, la réapparition des symptômes psychotiques peut être soit abrupte, soit précédée par des signes précoces (40). Ces prodromes peuvent apparaitre entre 1 à 4 semaines précédant la rechute (16,3 +/- 10,9 jours). D'un point de vue clinique, ces signes varient entre les individus mais plusieurs auteurs s'accordent sur l'existence d'un tableau commun avec des symptômes non spécifiques (activité mentale accrue, créativité, bien-être, euphorie, impression de sur-stimulation) dans un premier temps, suivis par une augmentation des troubles émotionnels (dégradation de l'humeur, diminution de l'estime de soi, isolement social) puis enfin par l'apparition des symptômes psychotiques (27).

Passerieux *et al*. ont comparé le vécu de la rechute, par les patients et par leur entourage (44). A la question portant sur les signes avant-coureurs de la rechute, 37 % des patients ont cité l'angoisse et le stress comme symptômes ayant précédé l'hospitalisation. Viennent ensuite une diminution du moral (30%), la fatigue (18%), les hallucinations (23%) et les envies suicidaires (14%). Les proches complètent ces symptômes par un sentiment d'isolement (30% des proches) et de l'agressivité ou de la colère (26 %). Les patients comme leur entourage citent en moyenne cinq symptômes avec des signes précurseurs majoritairement non spécifiques.

Il a été mis en évidence qu'une fois que la rechute survient, les symptômes reviennent rapidement au même niveau que lors du premier épisode psychotique.

E. Les conséquences de la rechute

Une rechute a de nombreuses conséquences pour le patient. En effet, au fur et à mesure des rechutes, on observe une aggravation de la maladie :

- Conservation de symptômes résiduels et tendance à la chronicité.
- Diminution de la réponse ultérieure aux traitements : délai de réponse plus long, doses nécessaires à la rémission symptomatique plus élevées voire échec thérapeutique.
- Augmentation du risque suicidaire.
- Altérations des fonctions cognitives.
- Augmentation du risque ultérieur de rechute.

A noter également les répercussions psychologiques et sociales d'une rechute. Il est en effet important de considérer les conséquences de la maladie sur l'estime et la confiance en soi ainsi que la stigmatisation. D'un point de vue social, le temps de retour à un fonctionnement normal au sein de la société est corrélé avec le nombre de rechutes. Cela est particulièrement vrai pour les patients qui travaillent et qui ont des responsabilités familiales. Le nombre de rechutes augmente le risque de marginalisation (perte de logement, exclusion).

Les rechutes ont également de lourdes conséquences économiques engendrant un coût important pour la société. L'étude médico-économique d'Almond *et al*. a conclu que les coûts de prise en charge d'un patient qui rechute sont quatre fois plus importants que chez un individu qui ne rechute pas (45).

F. Prise en charge des rechutes

En cas de rechute schizophrénique, la ré-hospitalisation apparait nécessaire afin de :

- Prendre en charge la symptomatologie aigüe.
- Comprendre l'origine de la rechute.
- Mettre en place en place une stratégie thérapeutique adaptée au patient et d'en évaluer l'efficacité et la tolérance à court terme.
- Informer le patient et travailler sur l'adhésion thérapeutique.
- Organiser la sortie du patient et sa réinsertion sociale.

Tout d'abord, il est primordial de mettre en évidence l'origine de la rechute. En effet, la prise en charge sera différente si le patient rechute à cause d'un échappement thérapeutique, d'une non observance au traitement ou du fait d'un abus de substance.

Plusieurs aspects doivent ensuite être pris en compte :

- Évaluation du traitement antérieur : efficacité, tolérance, dosage, durée
- Évaluation des ressources disponibles et mobilisables de l'entourage
- Participation du patient à son traitement
- Dispositifs de soins disponibles

L'objectif principal de la prise en charge est de remettre en place un traitement AP efficace et bien toléré par le patient. Les traitements pharmacologiques doivent être associés à un renforcement des interventions psychologiques et une implication de l'entourage. Une monothérapie AP est toujours à privilégier. Le choix de la classe pharmacologique (APG ou ASG), de la molécule et de la voie d'administration repose sur les mêmes critères que lors d'un premier épisode mais avec prise en compte des traitements déjà reçus par le patient (18,19) :

- Profil pharmacologique des molécules par rapport au tableau clinique.
- Profil général de tolérance de la molécule choisie (EI neurologiques versus métaboliques).
- Anticipation du choix du traitement de maintenance (galénique envisagée).
- Réponse lors d'un épisode antérieur.
- Tolérance lors d'un épisode antérieur.
- Préférences du patient.

Leucht *et al*. ont publié en 2009 une méta analyse de tous les essais randomisés contrôlés en double aveugle comparant l'efficacité des ASG comparativement aux APG (16). Les ASG en tant que groupe étaient modérément plus efficaces que les APG, indépendamment de la dose utilisée pour la molécule de comparaison. Le taux de rechutes sous olanzapine et rispéridone était plus faible comparé à l'halopéridol. Il faut noter que l'avantage des ASG ne porte pas uniquement sur leur efficacité mais sur leurs avantages en termes de réduction des EI extrapyramidaux ainsi que sur leur spectre d'activité plus large (symptômes négatifs, dépressifs et cognitifs). L'étude EUFEST, comparant quatre ASG (amisulpride, quétiapine, olanzapine et ziprasidone) et un APG (halopéridol) dans le premier épisode de schizophrénie, a mis en évidence un pourcentage plus élevée d'arrêt de traitement dans la première année sous halopéridol qu'avec les ASG (46). Au niveau de la molécule, les AP diffèrent beaucoup du point de vue de la tolérance mais il existe également des différences faibles mais robuste d'un point de vue de l'efficacité (47). Dans cette méta-analyse comparant l'efficacité et la tolérance de 15 AP, la clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la risperidone étaient significativement plus efficaces que les autres molécules (amélioration de la symptomatologie appréciée par l'échelle PANSS).

La voie d'administration doit être choisie selon les préférences du patient en collaboration avec le psychiatre. Une seconde méta-analyse publiée par Leucht *et al*. en 2011, comparait les deux voies d'administrations (IM versus oral) des AP en termes de prévention des rechutes, de ré-hospitalisation, d'observance et d'arrêt prématuré du traitement (pour inefficacité, EI ou autres)(48). Dix études contrôlées randomisées menées sur plus d'un an sur des patients en ambulatoire ont été inclues dans cette méta-analyse. En ce qui concerne le taux de rechute, une différence significative a été mise en évidence entre les APAP (21.6% de rechutes) et AP par voie orale (33.3%). Les arrêts de traitements pour inefficacité ont été plus observés avec la forme orale que la forme injectable. Cette étude n'a pas retrouvé de différences significatives entre les deux voies d'administration en ce qui concerne la ré-hospitalisation, l'observance ou les arrêts de traitement pour EI. Cependant, dans ces études, des molécules différentes sont comparées entre les groupes traités par voie orale ou injectable, constituant un biais dans l'interprétation des résultats.

En ce qui concerne la dose, il n'existe pas de stratégie clairement identifiée permettant de déterminer la dose minimale efficace pour prévenir la rechute. La posologie la plus efficace doit être utilisée dès le début, en respectant une augmentation progressive pour la rispéridone, la quétiapine et la clozapine (20). Les patients ayant présenté des épisodes multiples nécessitent des doses plus élevées que ceux présentant un premier épisode (Annexe 6, Annexe 7).

Dans les premiers jours de traitement, l'efficacité et la tolérance du traitement doivent être étroitement suivis. En effet, selon Thomas *et al*., si les symptômes répondent favorablement, il n'y a pas de justification de changer de traitement si la tolérance est bonne (20). En revanche, si la réponse est insuffisante dans les premiers jours, ceci est prédictif de la non-réponse malgré la poursuite du traitement. Les patients qui ne répondent pas précocement au traitement sont ceux dont l'évolution reste décevante sur le plan clinique, fonctionnel et psychosocial. Ces arguments plaident en faveur d'un suivi attentif et interventionniste de la réponse précoce. En cas de symptômes insuffisamment contrôlés, l'observance doit être contrôlée et une augmentation de posologie peut être envisagée avant de changer de molécule. Un suivi thérapeutique pharmacologique peut être effectué afin de vérifier que les concentrations plasmatiques soient bien dans la fourchette thérapeutique (49).

Selon la *World Federation of Societes of Biological Psychiatry (WFSPB),* après une ou plusieurs rechutes, les patients devraient bénéficier d'un traitement AP d'au moins 5 ans et probablement à vie. Un traitement continu doit être privilégié à un traitement intermittent (repérage des prodromes de rechutes, intervention précoce). Il a été montré qu'un traitement AP intermittent avec une réduction progressive des doses jusqu'à l'arrêt, une observation attentive et une augmentation rapide des doses aux premiers signes de la maladie était moins efficace qu'un traitement continu car entraînerait une fréquence plus élevée de rechutes et de ré-hospitalisations (50).

Une fois le traitement efficace et bien toléré établi, l'objectif principal sera ensuite de consolider l'alliance thérapeutique et assurer la transition vers la phase de maintenance en faisant appel notamment aux stratégies non pharmacologiques en impliquant à la fois le patient et son entourage.

G. Prévention des rechutes

La prévention des rechutes repose sur l'association de l'ensemble des stratégies pharmacologiques et psychosociales :

- Observance du traitement de maintien et alliance thérapeutique.
- Repérage des prodromes pour une intervention précoce, permettant aux patients d'acquérir un contrôle réel sur la survenue de la rechute.
- Prise en charge des comorbidités addictives.
- Psychoéducation.
- Éducation thérapeutique du patient.
- TCC.
- Soutien psychosociale et développement d'un réseau social.
- Accès aux soins.
- Implication de l'entourage : information, soutien émotionnel continu, thérapie familiale spécialisée.

III. ETUDE RETROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE AU CHGR

A. Introduction

Les rechutes constituent un problème majeur dans la prise en charge des patients atteints de schizophrénie et une attention particulière doit ainsi être portée par les soignants dans la prévention de celles-ci.

Le Centre Hospitalier Guillaume Régnier (CHGR) de Rennes est un établissement public de santé mentale composé de 806 lits d'hospitalisation complète ainsi que 962 places sanitaires et sociales. L'établissement couvre une population d'environ 800 000 habitants pour une file active de plus de 29 000 patients représentant environ 400 000 journées d'hospitalisation par an.

Une étude rétrospective observationnelle a été réalisée dans notre établissement sur l'ensemble des patients adultes ayant été hospitalisés en 2016 au CHGR pour une rechute de schizophrénie. Il s'agit d'une étude observationnelle n'ayant pas eu d'impact sur la prise en charge des patients. L'étude ne prend pas en compte la prise en charge aigüe de l'épisode psychotique mais s'intéresse plus précisément au traitement de fond mis en place pour la prévention des rechutes ultérieures.

B. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'étudier les attitudes thérapeutiques mises en place à la suite d'une rechute psychotique au CHGR. L'efficacité de ces stratégies thérapeutiques a été évaluée à un an en termes de ré-hospitalisation pour rechute psychotique.

C. Matériels et Méthode

1. Sélection des patients

L'étude s'applique aux patients ayant été hospitalisés au CHGR en 2016 pour rechute de schizophrénie. Afin de sélectionner ces patients, une première requête a été déposée auprès du département de l'information médicale (DIM) du CHGR.

a) Critères d'inclusion

La requête comprenait les critères d'inclusion suivants :

- Patients adultes âgés de 18 à 40 ans : étant donné l'âge moyen de diagnostic de la maladie, les résultats seront moins efficients pour les patients âgés de plus de 40 ans en raison d'une maladie installée depuis longtemps et de nombreuses lignes de traitements antipsychotiques déjà reçues par ces patients.
- Diagnostic CIM-10 de F20.0 à F20.9 : l'étude est limitée aux patients atteints de schizophrénie. Les patients souffrant de troubles schizo-affectifs ou de troubles schizotypiques ne sont pas inclus dans cette étude.
- Hospitalisation à temps complet en 2016 (pour une durée supérieure ou égale à 2 jours).

Au total, 416 patients adultes (18 à 40 ans) atteints de schizophrénie ont été hospitalisés pour rechute psychotique durant l'année 2016.

b) Critères d'exclusion

A la suite de la première extraction, les critères d'exclusions suivants ont été appliqués :

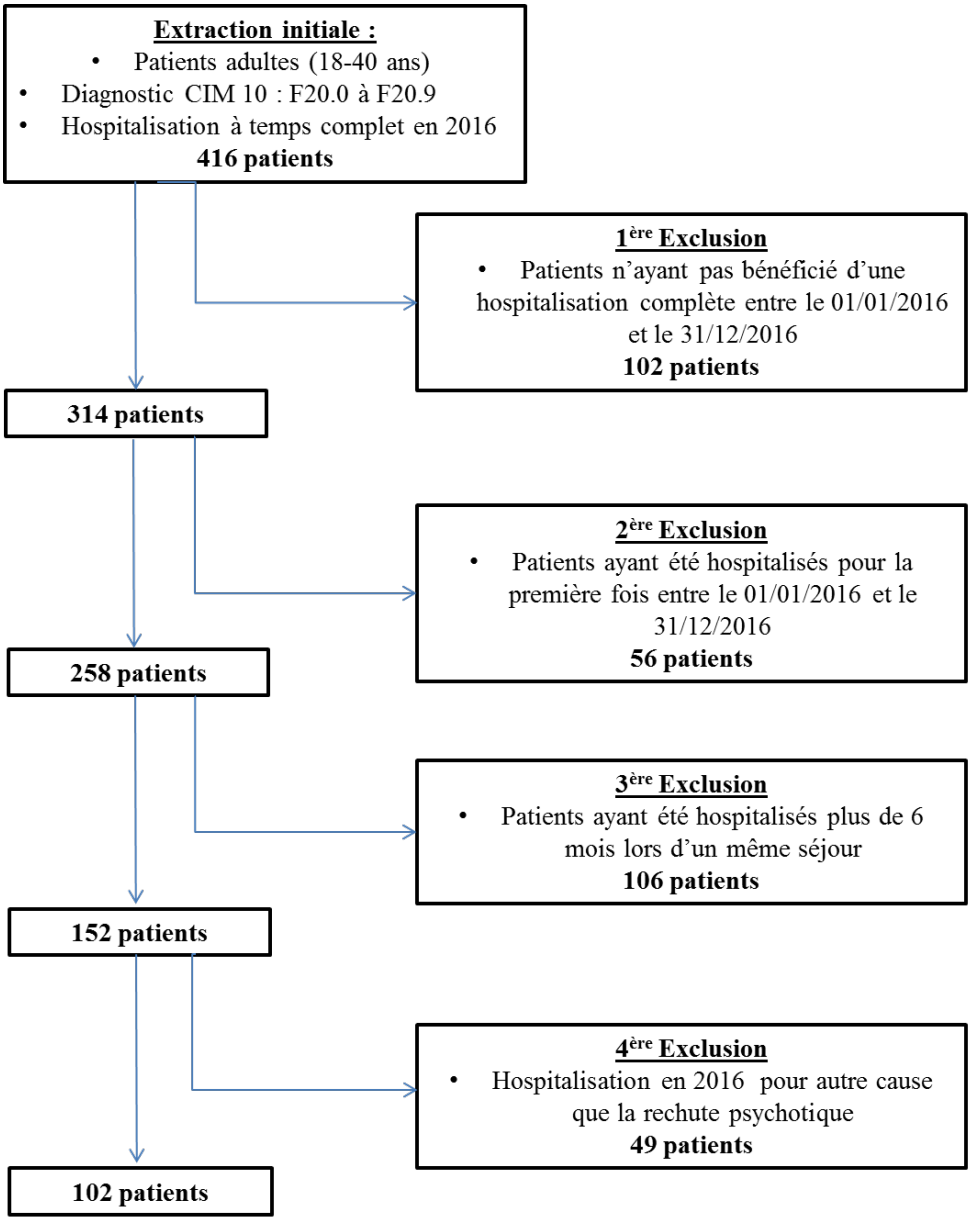
- Patients n'ayant pas bénéficié d'une hospitalisation complète entre le 01/01/2016 et le 31/12/2016.
- Patients ayant été hospitalisés pour la première fois au CHGR entre le 01/01/2016 et le 31/12/2016.
- Patients ayant été hospitalisés plus de 6 mois lors d'un même séjour.
- Patients n'ayant pas présenté de rechute schizophrénique en 2016 (hospitalisation au CHGR pour une autre cause sans décompensation psychotique).

A l'issue de la phase d'exclusion, 102 patients correspondent à tous les critères.

c) Résumé de la phase de sélection

La phase de sélection des patients peut être résumée selon le schéma suivant (Figure 3) :

Figure 3 : Sélection des patients



2. Données extraites

Les données suivantes ont été extraites par le DIM : IPP du patient, âge, sexe, protection civile, situation familiale, diagnostic de la maladie (selon la classification CIM-10) ainsi que l'historique de toutes les dates de séjour du patient (hospitalisations toutes causes confondues à temps complet au CHGR pour une durée supérieure ou égale à 2 jours). Pour un même patient, en cas de délai entre la sortie d'hospitalisation et la réadmission inférieur ou égal à deux jours, le regroupement des deux séjours a été effectué afin de n'en faire qu'un.

3. Recueil des données

Le dossier patient-informatisé (DPI) ainsi que le logiciel d'aide à la prescription nous ont permis de récupérer les informations suivantes pour chaque patient de la cohorte :

- Motif de chaque hospitalisation (afin de différencier les hospitalisations pour décompensation psychotique des autres causes).
- Cause de la rechute pour le séjour de 2016
- Nombre de lignes différentes de traitement AP reçues par le patient.
- Traitement du patient lors de l'admission : nombre de psychotropes, traitement AP, classe de l'AP, voie d'administration, mono- ou poly-thérapie AP.
- Attitude thérapeutique mise en place : maintien (molécule, posologie et voie d'administration), optimisation (changement de posologie, de voie d'administration ou ajout d'une molécule potentialisatrice) ou changement (switch vers une autre molécule AP).
- Traitement du patient lors de sa sortie : nombre de psychotropes, traitement AP, classe de l'AP, voie d'administration, posologie, mono- ou poly-thérapie AP.

4. Analyse statistique

Une analyse statistique a été réalisée afin de mettre en évidence des associations entre les différents paramètres recueillis. Cette analyse a été effectuée à l'aide du logiciel R. L'analyse descriptive a été réalisée en utilisant le test de Student ou par ANOVA (analyse des variances lorsque plus de deux variables étaient à comparer) pour les variables quantitatives. Un test post-HOC a été utilisé pour mettre en évidence les liens entre variables qualitatives et

quantitatives. Le test du Chi2 et le test exact de Fisher (en cas d'effectif attendu inférieur à 5) ont permis l'analyse des variables qualitatives.

Les tests avec un $p < 0,05$ étaient considérés comme statistiquement significatifs.

Étant donné le nombre de variables étudiées, nous ne pouvons tester les interactions entre les différents paramètres car cela nécessiterait la création d'un plan d'expérimentation et une analyse plus précise.

D. Résultats

1. Nomenclature

Séjour X : hospitalisation pour rechute schizophrénique en 2016
Séjour X-1 : dernière hospitalisation pour rechute schizophrénique précédant le séjour X
Séjour X+1 : ré-hospitalisation pour rechute schizophrénique à la suite du séjour X
Années N-5 : hospitalisations dans les cinq ans précédant le séjour X
Année N-1 : hospitalisations dans l'année précédant le séjour X
Année N+1 : hospitalisations dans l'année suivant le séjour X

2. Caractéristiques des patients

Au total, 102 patients ont donc été inclus dans l'étude. Le sex-ratio H/F est de 3,4 (79 hommes pour 23 femmes). L'âge moyen est de 31 ans (+/- 4,9 ans) (médiane = 31 ans). Les principales caractéristiques de la cohorte sont présentées dans le Tableau 2 (page 51). En ce qui concerne la situation familiale des patients, on retrouve 89% de personnes célibataires, 62% des patients ne possèdent aucune protection civile et 11% sont sous curatelle.

Les deux diagnostics les plus représentés dans notre population sont la schizophrénie « sans précision » (F209 selon la CIM-10) et la schizophrénie paranoïde (F200).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients (n=102)

Caractéristiques (n=102)		
Sexe		**N (%)**
	Masculin	79 (77,45)
	Féminin	23 (22,55)
Age (années)		31 +/- 4,9
Protection civile		**N (%)**
	Aucune	63 (61,76)
	Sans information	26 (25,49)
	Curatelle	11 (10,78)
	Sauvegarde	1 (0,98)
	Tutelle	1 (0,98)
Situation familiale courante		**N (%)**
	Célibataire	91 (89,21)
	Concubin	4 (3,92)
	Non précisé	2 (1,96)
	Divorcé	2 (1,96)
	Marié	2 (1,96)
	Séparé	1 (0,98)
Diagnostic (CIM-10)		**N (%)**
Schizophrénie	*Sans précision (F209)*	40 (39,21)
	Paranoïde (F200)	38 (37,25)
	Indifférenciée (F203)	16 (15,69)
	Hébéphrénique (F201)	3 (2,94)
	Résiduelle (F205)	2 (1,96)
	Simple (F206)	2 (1,96)
	Autres formes (F208)	1 (0,98)

3. Rechute psychotique : séjour X

L'hospitalisation pour rechute de schizophrénie en 2016 est nommée « séjour X ».

Dans notre cohorte, le séjour X correspondait à la deuxième rechute psychotique pour la majorité des patients soit 42,2% (Tableau 3). Le nombre de rechutes par patient était hétérogène allant de la première à la 19ème rechute (moyenne = 3,5 +/- 1,9, médiane = 2). Le séjour X correspondait à la première rechute schizophrénique pour 10 patients.

Tableau 3 : Répartition des patients en fonction du nombre de rechute

Nombre de rechute	Nombre de patients (%)
Première	10 (9,8)
Deuxième	43 (42,2)
Troisième	19 (18,6)
≥ Quatrième	30 (29,4)

Les causes de rechute étaient principalement une mauvaise observance au traitement AP (56% des cas), une inefficacité du traitement AP (19%) ou un abus de substance, principalement alcool et cannabis, pour 14% des patients (Tableau 4, page 53). Il s'agit principalement d'une inobservance liée aux patients eux-mêmes (rupture de traitement volontaire). En effet, seuls 4 patients ont arrêté leur traitement en raison d'une mauvaise tolérance. Les cas d'inefficacité du traitement AP sont majoritairement liés à une non-amélioration des symptômes positifs avec persistance de délires, d'hallucinations ou du syndrome dissociatif.

Tableau 4 : Facteurs ayant favorisé la rechute psychotique

Cause de la rechute	N	**%**
Inobservance	**57**	**55,9%**
- liée au patient	53	52,0%
- liée au traitement	4	3,9%
Inefficacité du traitement	**19**	**18,6%**
Non amélioration des symptômes positifs	12	11,8%
Non amélioration des symptômes négatifs	4	3,9%
Non amélioration des symptômes cognitifs	1	1,0%
NA	2	2,0%
Abus de substance	**14**	**13,7%**
Autres	**10**	**9,8%**
Absence de traitement de fond AP	5	4,9%
Facteur déclenchant	4	3,9%
Rechute au cours d'un switch d'AP	1	1,0%
Non spécifié	**2**	**2,0%**
Total	**102**	**100,00%**

Le délai de rechute depuis la dernière hospitalisation pour décompensation psychotique (séjour X-1) est très variable avec une moyenne de 583 jours (+/- 470 jours) (Tableau 5). Les délais varient de 9 jours à plusieurs années.

Tableau 5 : Délai de rechute et durée du séjour X

	N	**Moyenne**	**Écart type**	**Mini**	**Maxi**	**Médiane**
Délai de rechute (jours)	102	581,6	470,1	9	2948	470,1
Durée du séjour X (jours)		39,6	25,4	3	157	28,5

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les délais moyens de rechute observés pour les patients rechutant pour la première fois (moyenne = 696 jours) comparativement à ceux rechutant pour au moins la deuxième fois (moyenne = 569 jours) (p = 0,32).

Cependant, pour toute la cohorte, il existe un lien significatif entre le délai de rechute et le nombre total d'hospitalisations antérieures du patient : plus le patient possède d'antécédents d'hospitalisations, plus le délai de rechute sera rapide (p < 0,001). La même association est retrouvée avec le nombre d'hospitalisations pendant l'année précédant le séjour X (p = 0,01).

La durée moyenne de séjour (DMS) observée est de 39,6 pour le séjour X. Par ailleurs, on observe chez les femmes une DMS (51,5 jours) pour le séjour X significativement plus élevée (p = 0,041) que celle des hommes (36,2 jours). Aucune différence de DMS n'a cependant été mise en évidence entre les premiers rechuteurs et les patients rechutant pour la énième fois (p = 0,34).

4. Antécédents

a) Durée de la maladie

La date de première hospitalisation pour troubles psychotiques dans notre établissement a été utilisée afin de calculer la durée de la maladie. Au moment du séjour de rechute nommé « séjour X », la durée de la maladie était en moyenne de 1418 jours (+/- 803 jours) (médiane = 1247 jours) soit environ 4 ans en moyenne (Tableau 6).

Tableau 6 : Durée de la maladie

	N	Moyenne	Écart type	Mini	Maxi	Médiane
Durée de la maladie (jours)	102	1416,9	803,7	27	3198	1247
Patients rechutant pour la première fois	10	732	593,4	40	3018	472
Patients rechutant pour la énième fois	92	1491,3	790,6	27	3198	1290

De manière significative, les patients rechutant pour la énième fois ont en moyenne une durée de maladie plus élevée que les patients rechutant pour la première fois (p = 0,012).

b) Hospitalisations antérieures

Nous avons dissocié les séjours des patients en fonction du motif d'hospitalisation en prenant en compte d'une part les rechutes psychotiques et d'autres part les autres causes d'hospitalisations comme par exemple un fléchissement thymique ou encore une prise en charge en service d'addictologie.

Parmi les dix patients rechutant pour la première fois au moment du séjour X, on retrouve en moyenne une seule hospitalisation dans les antécédents de ces patients correspondant principalement à une bouffée délirante aigue (Tableau 7). Neuf de ces patients ont été hospitalisés pour la première fois dans les cinq ans précédant le séjour X. Parmi eux, trois patients ont présenté leur premier épisode psychotique dans l'année précédant leur rechute.

Tableau 7 : Patients hospitalisés lors du séjour X pour une première rechute (n=10)

		N	Moyenne	Écart type	Mini	Maxi	Médiane
Hospitalisations avant le séjour X	NH toutes causes confondues	10	1,2	0,3	1	2	1
Hospitalisations dans les 5 ans précédant le séjour X : Années N-5	NH toutes causes confondues	9	1,2	0,3	1	2	1
Hospitalisations dans l'année précédant le séjour X : Année N-1	NH toutes causes confondues	3	1,3	0,4	1	2	1

NH : nombre d'hospitalisations

En ce qui concerne les patients présentant une énième rechute au cours du séjour X (92 patients), on retrouve des résultats plus hétérogènes (Tableau 8, page 56). Les patients ont été hospitalisés en moyenne 4 fois toutes causes confondues avant le séjour X dont 2,8 fois pour rechute psychotique. Le nombre de rechutes précédant le séjour X variant de 1 à 18, la majorité de ces rechutes ayant eu lieu dans les cinq ans.

Tableau 8 : Patients hospitalisés lors du séjour X pour une énième rechute

		N	Moyenne	Écart type	Mini	Maxi	Médiane
Hospitalisations avant le séjour X	NH toutes causes confondues	92	4,1	2,5	1	23	3
	NH pour rechute psychotique	92	2,8	2	1	18	2
Hospitalisations dans les 5 ans précédant le séjour X : Années N-5	NH toutes causes confondues	86	3,5	2,3	1	18	2
	NH pour rechute psychotique	86	2,6	1,8	1	14	2
Hospitalisations dans l'année précédant le séjour X : Années N-1	NH toutes causes confondues	48	1,9	0,9	1	5	1
	NH pour rechute psychotique	43	1,7	0,8	1	5	1

NH : nombre d'hospitalisations

D'un point de vue statistique, on retrouve une association entre la durée de la maladie et le nombre total d'hospitalisations toutes causes confondues ($p < 0,001$) ainsi qu'avec le nombre de rechutes par patient ($p = 0,018$).

c) Durées moyennes de séjour

Les durées de séjours sont répertoriées dans le Tableau 9. La durée moyenne de séjour (DMS) toutes causes confondues est 32,5 jours (+/- 22,1 jours). On observe une différence statistiquement significative de durée de séjour en fonction du motif d'hospitalisation : les durées d'hospitalisations pour rechute psychotique sont plus élevées que pour les autres motifs d'hospitalisation ($p = 0,001$).

Tableau 9 : Durées de séjours en fonction du motif d'hospitalisation

	N	Moyenne	Écart type	Mini	Maxi	Médiane
DS toutes causes confondues (jours)	597	32,5	22,1	2	165	23
- pour rechute psychotique (jours)	421	34,9	23,1	3	165	25
- autres motifs d'hospitalisations (jours)	176	27	18,7	2	158	19

DS : Durée de séjour

5. Prise en charge thérapeutique du séjour X

Nous nous sommes intéressés à la prise en charge thérapeutique réalisée au cours du séjour X. Seuls les traitements psychotropes ont été pris en comptes, l'analyse se portant majoritairement sur les AP.

La cyamémazine et la loxapine n'ont pas été pris en compte dans l'analyse des traitements de fond AP en raison de leur utilisation principalement dans la phase aigüe de la rechute (prise en charge de de l'anxiété et de l'agitation psychomotrice notamment), ils ont néanmoins été intégrés au compte des psychotropes. L'amisulpride, AP non classable, a été intégré au groupe des ASG pour faciliter l'analyse statistique.

Les classes d'AP (APG ou ASG), la voie d'administration (orale ou APAP), la molécule et la posologie de l'AP ont été analysés pour chaque patient à la fois à l'admission et à la sortie d'hospitalisation. En ce qui concerne les posologies d'AP, afin de faciliter l'analyse statistique, nous avons pour chaque AP déterminé un intervalle de posologies dites « faibles », de posologies dites « fortes » et de posologies hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (Tableau 10, page 58). Ces posologies ont été déterminées à partir des recommandations de la WFSPB (21), des données d'AMM ainsi que du profil pharmacodynamiques des AP (relation dose-effet thérapeutique).

A partir des différences de traitements observées entre l'admission et la sortie du patient, nous avons mis en évidence la stratégie thérapeutique mise en place par le prescripteur.

Tableau 10 : Intervalles de posologies par antipsychotique

Antipsychotique	Posologie faible	Posologie forte	Posologie Hors AMM
Voie orale [1]			
Amisulpride	p < 600	600 ≦ p ≦ 1200	p > 1200
Aripiprazole	p < 15	15 ≦ p ≦ 30	p > 30
Chlorpromazine	P < 200	200 ≦ P ≦ 600	P > 600
Clozapine	p < 450	450 ≦ p ≦ 900	p > 900
Halopéridol	p < 10	10 ≦ p ≦ 20	p > 20
Lévomépromazine	p < 200	200 ≦ p ≦ 400	p > 400
Olanzapine	p < 15	15 ≦ p ≦ 20	p > 20
Quétiapine	p < 600	600 ≦ p ≦ 800	p > 800
Risperidone	p < 8	8 ≦ p ≦ 16	p > 16
Zuclopentixol	p < 25	25 ≦ p ≦ 50	p > 50
APAP [2]			
Aripiprazole	P ≦ 300	P = 400	P > 400
Flupentixol	P < 160	160 ≦ P ≦ 600	P > 600
Halopéridol	P < 150	150 ≦ P ≦ 300	P > 300
Olanzapine	P < 405	405 ≦ P ≦ 600	P > 600
Palipéridone	P < 100	100 ≦ P ≦ 150	P > 150
Risperidone	P < 75	75 ≦ P ≦ 100	P > 100
Zuclopentixol	P < 400	400 ≦ P ≦ 800	P > 800

[1] : Posologies exprimées en mg/jour ; [2] : Posologies exprimées en mg/28 jours ;
p : Posologie journalière ; P : Posologie mensuelle (28 jours)

a) Traitement lors de l'admission

Lors de l'admission, on dénombre en moyenne 3 +/- 0,7 psychotropes par patients (de 1 à 6). Dans la majorité des cas, on retrouve des AP associés avec, par ordre de fréquence, des anxiolytiques, des hypnotiques, des antidépresseurs et enfin quelques associations avec des thymorégulateurs.

En ce qui concerne le traitement AP, les patients étaient en moyenne à leur troisième ligne de traitement (0 à 8 lignes) : le nombre de lignes étant corrélé de manière significative avec le nombre de rechutes antérieures ($p < 0,001$).

Par ailleurs, à l'admission, 87% des patients bénéficiaient d'une monothérapie AP, 7% d'une polythérapie et 6% n'avaient pas de traitement de fond AP (Figure 4). Parmi les patients sous monothérapie, 90% (80/89) étaient traités par ASG et 10% (9/89) par APG. Les molécules les plus prescrites, par ordre de fréquence étaient : l'aripiprazole (20 patients), l'olanzapine (20), la rispéridone (14) et la palipéridone (10). Parmi les APG, on retrouve principalement l'halopéridol (Tableau 11, page 60). A noter que les patients rechutant pour la première fois étaient essentiellement traités par monothérapie AP et 9 patients sur 10 recevaient un ASG.

Figure 4 : Répartition des traitements lors de l'admission des patients

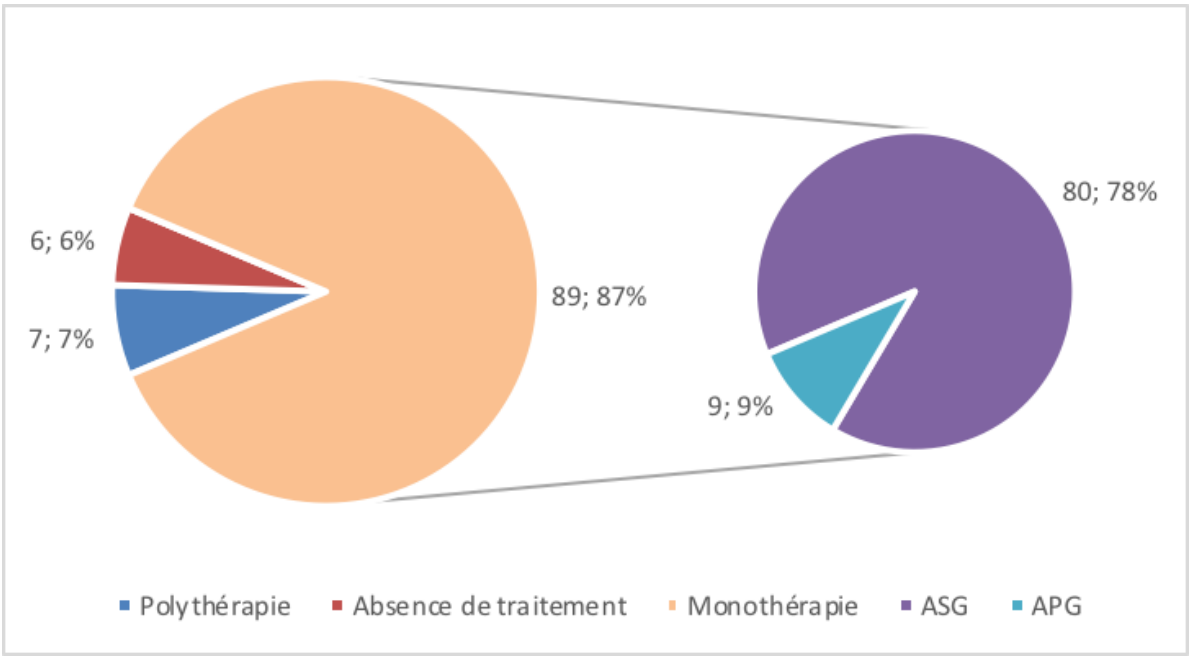


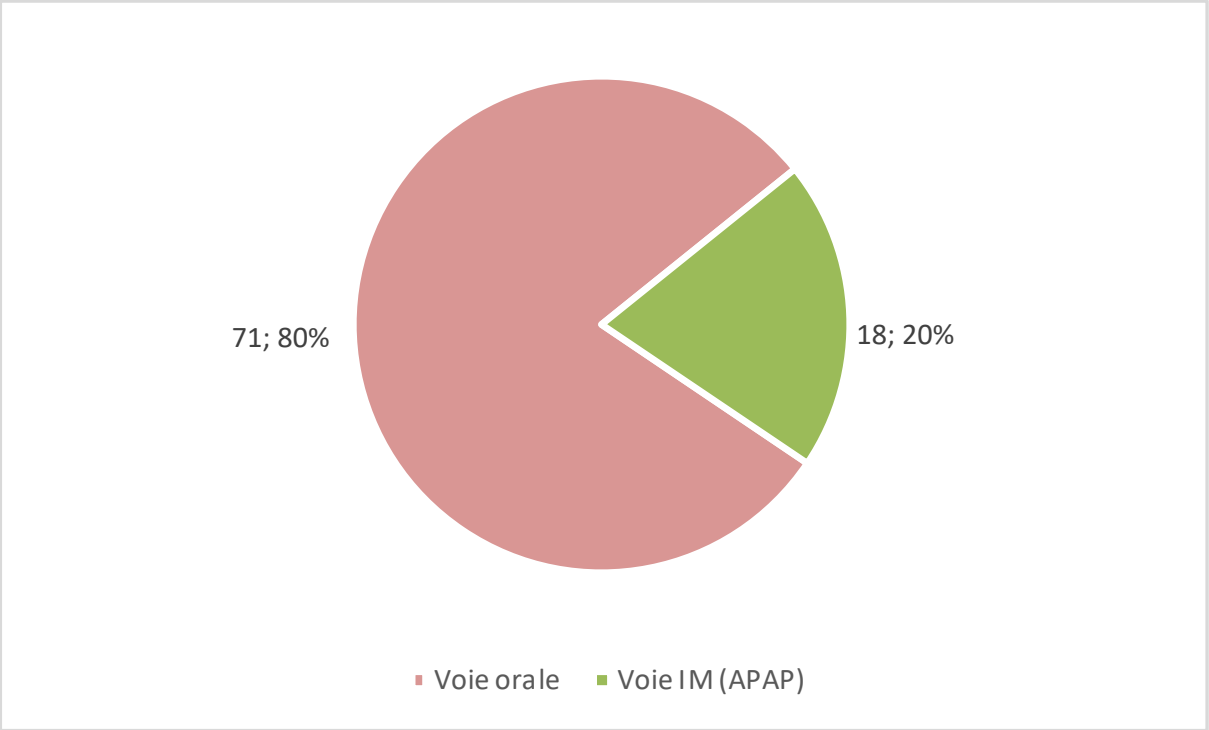
Tableau 11 : Traitements prescrits à l'admission des patients (n=102)

Stratégie	Classe	Molécule	Voie d'administration	A l'admission	
				N	%
Monothérapie				**89**	**87,3**
	ASG			**80**	**78,4**
		Amisulpride	Orale	5	4,9
		Aripiprazole		20	19,6
			Orale	18	17,6
			Injectable*	2	2,0
		Clozapine	Orale	3	2,9
		Olanzapine		20	19,6
			Orale	17	16,7
			Injectable*	3	2,9
		Palipéridone	Injectable*	10	9,8
		Quétiapine	Orale	8	7,8
		Risperidone		14	13,7
			Orale	14	13,7
			Injectable*	0	0,0
	APG			**9**	**8,8**
		Halopéridol		7	6,9
			Orale	4	3,9
			Injectable*	3	2,9
		Zuclopentixol	Orale	2	2,0
Polythérapie				**7**	**6,9**
	ASG + ASG			2	2,0
	APG + APG			2	2,0
	ASG + APG			3	2,9
Absence de traitement AP				**6**	**5,9**
Total				**102**	**100**

* Voie IM sous forme d'injection à action prolongée

En ce qui concerne la voie d'administration des patients recevant une monothérapie, 80% des patients étaient traités par voie orale et 20% par APAP (Figure 5).

Figure 5 : Répartition des voies d'administration lors de l'admission des patients (cas des monothérapies)



Les posologies observées à l'admission sont variables en ce qui concerne les monothérapies (Tableau 12, page 62). Au total, 11% des posologies sont hors AMM, 48% sont des posologies dites fortes (selon notre classification présentées dans le Tableau 10, page 58), 40% des AP sont à faible posologie. Parmi les posologies notables, on retrouve 25% de posologies hors AMM pour l'olanzapine. La quétiapine et la risperidone sont plutôt utilisées à des posologies faibles.

Tableau 12 : Posologies des AP à l'admission (cas des monothérapies)

Classe	Molécule	Voie d'administration	Nombre de prescriptions	Posologie à l'admission					
				Faible		Forte		Hors AMM	
				N	%	N	%	N	%
ASG			**80**	**33**	**41**	**40**	**50**	**7**	**9**
	Amisulpride	Orale	5	4	80	1	20	0	0
	Aripiprazole		20	3	15	16	80	1	5
		Orale	18	3	17	14	78	1	6
		Injectable*	2	0	0	2	100	0	0
	Clozapine	Orale	3	2	67	1	33	0	0
	Olanzapine		20	6	30	9	45	5	25
		Orale	17	5	29	7	41	5	29
		Injectable*	3	1	33	2	67	0	0
	Palipéridone	Injectable*	10	5	50	5	50	0	0
	Quétiapine	Orale	8	3	38	4	50	1	13
	Risperidone		14	10	71	4	29	0	0
		Orale	14	10	71	4	29	0	0
		Injectable*	0	0	0	0	0	0	0
APG			**9**	**3**	**33**	**3**	**33**	**3**	**33**
	Flupentixol	Injectable*	0	0	0	0	0	0	0
	Halopéridol		7	3	43	3	43	1	14
		Orale	4	2	50	1	25	1	25
		Injectable*	3	1	33	2	67		0
	Zuclopentixol	Orale	2	0	0	0	0	2	100
TOTAL			**89**	**36**	**40**	**43**	**48**	**10**	**11**

* Voie IM sous forme d'injection à action prolongée

Parmi les associations d'AP mises en évidence (7 patients), on observe toutes les combinaisons interclasses possibles à savoir 2 ASG ou 2 APG associés entre eux ou encore 1 ASG avec 1 APG (Tableau 13). Ces patients étaient traités par deux AP par voie orale ou par une association orale-APAP. Les posologies observées pour les cas de polythérapies sont également très variables.

Tableau 13 : Polythérapies prescrites à l'admission des patients

	N
ASG + ASG	2
Palipéridone (I)(F) + Risperidone (O)(f)	2
APG + APG	2
Lévomépromazine (O)(f) + Zuclopentixol (O)(h)	1
Halopéridol (O)(h) + Zuclopentixol (I)(F)	1
ASG + APG	3
Risperidone (O)(f) + Chlorpromazine (O)(f)	1
Olanzapine (O)(h) + Lévomépromazine (O)(F)	1
Palipéridone (I)(F) + Zuclopentixol (O)(F)	1
Total	7

(O) : Voie orale ; (I) : voie IM sous forme d'injection à action prolongée ;
(f) : posologie faible ; (F) : posologie forte ; (h) posologie hors AMM

b) Traitement lors de la sortie d'hospitalisation

Lors de la sortie d'hospitalisation, le nombre de psychotropes prescrits était de 2,8 +/- 0,9 en moyenne (versus 3 +/- 0,7 à l'admission). Le nombre de psychotropes, toutes classes confondues, a diminué de manière statistiquement significative entre l'admission et la sortie (p = 0,024).

La proportion de monothérapie (89% versus 87% à l'admission) n'a pas évolué de manière significative tout comme celle des polythérapies (9,8% versus 6,9% à l'admission) (Figure 6). En monothérapie, les ASG sont les molécules les plus retrouvées avec l'olanzapine (22 patients), l'aripiprazole (18), la palipéridone (14) et la risperidone (11). Les APG sont les molécules les moins représentés avec 6 patients traités par halopéridol, 1 par flupentixol et 1 par zuclopentixol (Tableau 14, page 65).

Figure 6 : Répartition des traitements lors de la sortie d'hospitalisation des patients

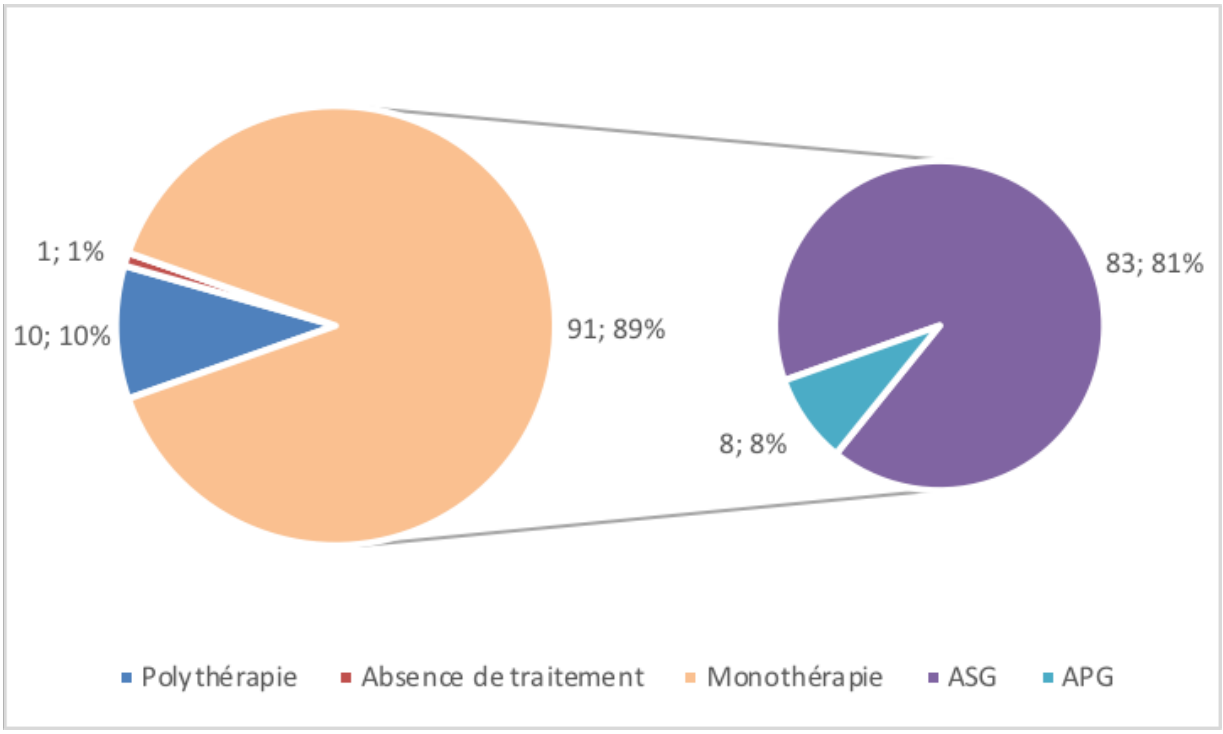


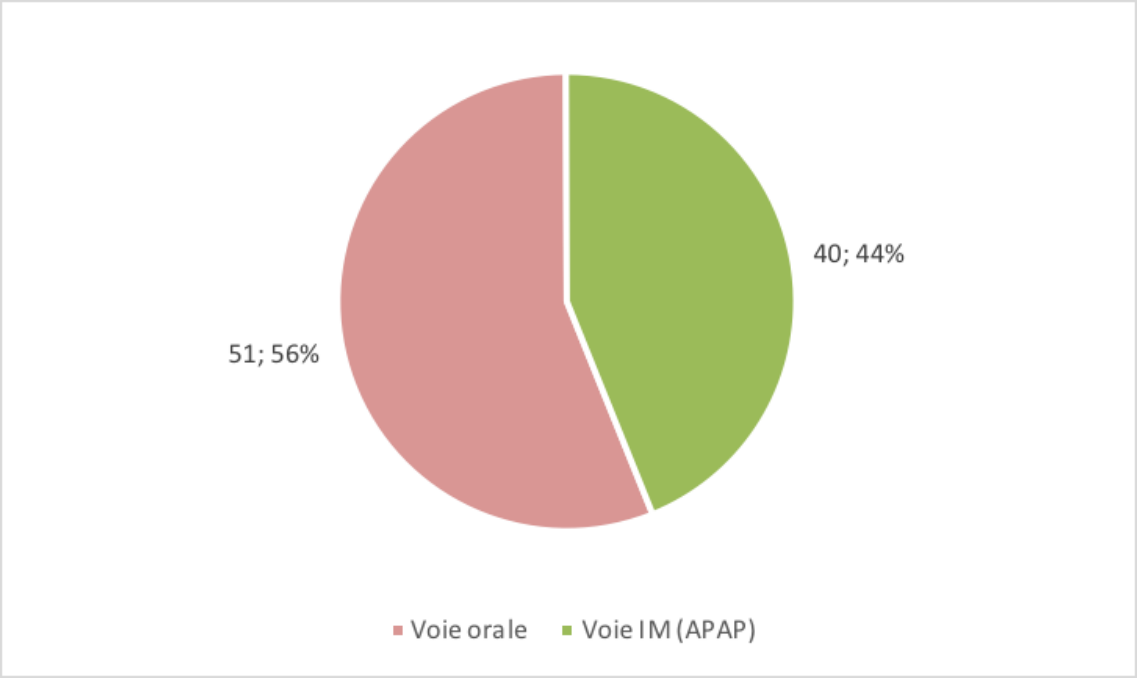
Tableau 14 : Traitements prescrits à la sortie des patients (n=102)

Stratégie	Classe	Molécule	Voie d'administration	A la sortie	
				N	%
Monothérapie				**91**	**89,2**
	ASG			**83**	**81,4**
		Amisulpride	Orale	4	3,9
		Aripiprazole		18	17,6
			Orale	6	5,9
			Injectable*	12	11,8
		Clozapine	Orale	6	5,9
		Olanzapine		22	21,6
			Orale	14	13,7
			Injectable*	8	7,8
		Palipéridone	Injectable*	14	13,7
		Quétiapine	Orale	8	7,8
		Risperidone		11	10,8
			Orale	10	9,8
			Injectable*	1	1,0
	APG			**8**	**7,8**
		Flupentixol	Injectable*	1	1,0
		Halopéridol		6	5,9
			Orale	2	2,0
			Injectable*	4	3,9
		Zuclopentixol	Orale	1	1,0
Polythérapie				**10**	**9,8**
	ASG + ASG			5	4,9
	APG + APG			2	2,0
	ASG + APG			3	2,9
Absence de traitement AP				**1**	**1,0**
	Total			**102**	**100**

* Voie IM sous forme d'injection à action prolongée

Cependant, concernant les monothérapies prescrites, on observe une augmentation statistiquement significative de la proportion des AP par voie injectable comparativement à l'admission (44% versus 20%, p = 0,001) (Figure 7, page 66).

Figure 7 : Répartition des voies d'administration lors de la sortie des patients (cas des monothérapies)



Concernant les posologies d'AP lors de la sortie des patients, on retrouve au total 11% de posologies hors AMM, 68% de posologies dites fortes et 20% de posologies faibles (Tableau 15, page 67). Entre l'admission et la sortie on retrouve une augmentation statistiquement significative des posologies fortes (p = 0,007) et une diminution significative des posologies faibles (p = 0,03). On observe une augmentation des posologies de façon notable pour les APG (75% de posologies fortes à la sortie versus 33% à l'admission. Globalement, plus les patients possèdent des antécédents de rechutes, plus les posologies sont élevées : 3,1 rechutes pour les faibles posologies, 3,6 rechutes pour les fortes posologies et 4,7 rechutes pour les posologies hors AMM (différence non statistiquement significative).

Tableau 15 : Posologies des AP à la sortie (cas des monothérapies)

Classe	Molécule	Voie d'administration	Nombre de prescriptions	Posologie à la sortie					
				Faible		Forte		Hors AMM	
				N	%	N	%	N	%
ASG			**83**	**19**	**23**	**56**	**67**	**8**	**10**
	Amisulpride	Orale	4	2	50	2	50	0	0
	Aripiprazole		18	2	11	14	78	2	11
		Orale	6	1	17	5	83	0	0
		Injectable*	12	1	8	9	75	2	17
	Clozapine	Orale	6	5	83	1	17	0	0
	Olanzapine		22	4	18	13	59	5	23
		Orale	14	2	14	8	57	4	29
		Injectable*	8	2	25	5	63	1	13
	Palipéridone	Injectable*	14	1	7	13	93	0	0
	Quétiapine	Orale	8	1	13	6	75	1	13
	Risperidone		11	4	36	7	64	0	0
		Orale	10	4	40	6	60	0	0
		Injectable*	1	0	0	1	100	0	0
APG			**8**	**1**	**13**	**6**	**75**	**1**	**13**
	Flupentixol	Injectable*	1	0	0	1	100	0	0
	Halopéridol		6	1	17	5	83	0	0
		Orale	2	0	0	2	100	0	0
		Injectable*	4	1	25	3	75	0	0
	Zuclopentixol	Orale	1	0	0	0	0	1	100
TOTAL			**91**	**20**	**22**	**62**	**68**	**9**	**10**

***** Voie IM sous forme d'injection à action prolongée

Tout comme à l'admission, les associations d'AP sont variables en termes de classes d'AP associées, de voies d'administrations ou de posologies (Tableau 16).

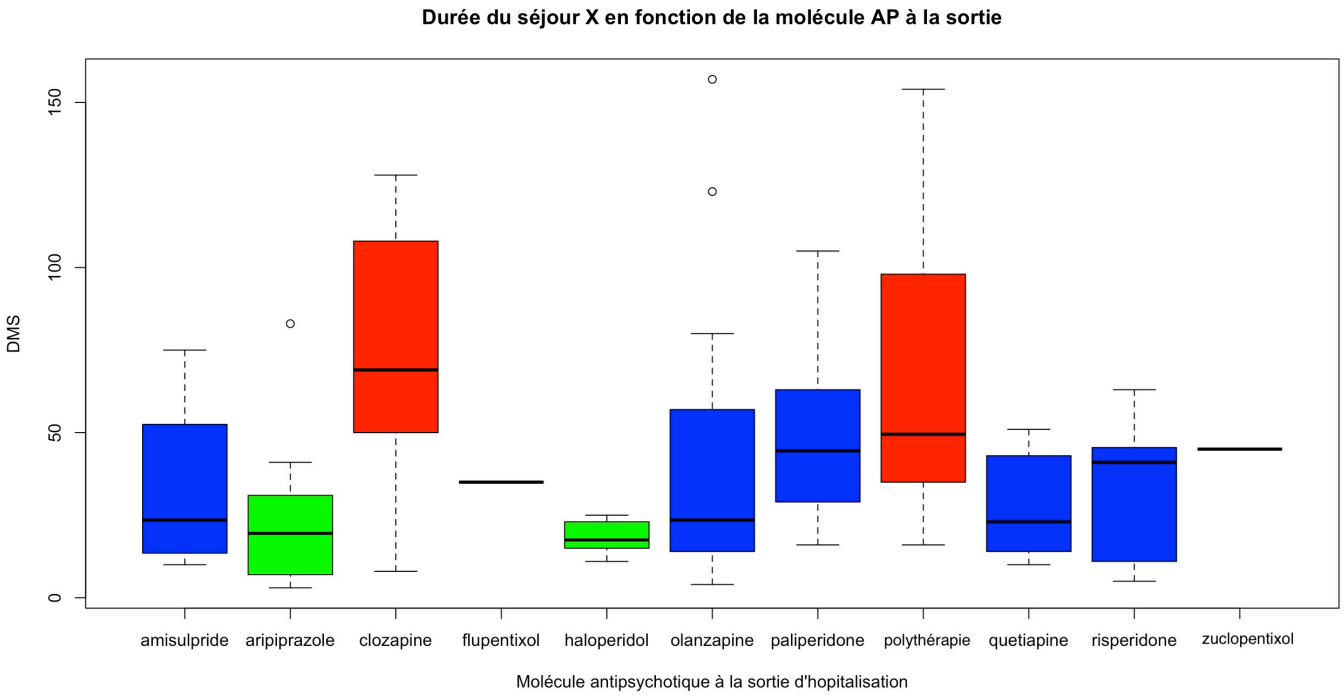
Tableau 16 : Polythérapies prescrites lors de la sortie des patients

	N
ASG + ASG	**5**
Palipéridone (I)(F) + Risperidone (O)(F)	1
Palipéridone (I)(F) + Risperidone (O)(f)	2
Palipéridone (I)(F) + Amisulpride (O)(f)	2
APG + APG	**2**
Lévomépromazine (O)(F) + Zuclopentixol (I)(F)	1
Lévomépromazine (O)(h) + Zuclopentixol (O)(h)	1
ASG + APG	**3**
Aripiprazole (O)(F) + Lévomépromazine (O)(F)	1
Aripiprazole (O)(F) + Halopéridol (O)(F)	1
Clozapine (O)(f) + Lévomépromazine (O)(f)	1
Total	**10**

(O) : Voie orale ; (I) : voie IM sous forme d'injection à action prolongée ;
(f) : posologie faible ; (F) : posologie forte ; (h) posologie hors AMM

La durée du séjour X varie en fonction de la molécule mise en place pendant l'hospitalisation. Des différences significatives ont été mises en évidence entre les patients sous clozapine (DMS = 72 jours), sous polythérapie (69 jours) ou traités par aripiprazole (19 jours) ou halopéridol (18 jours) (Figure 8, page 69).

Figure 8 : Durée du séjour X en fonction de la molécule AP prescrite à la sortie



c) Stratégie thérapeutique

Afin de mettre en évidence la stratégie thérapeutique mise en œuvre d'un point de vue pharmacologique, nous avons comparé les traitements de fond AP entre l'admission du patient et sa sortie d'hospitalisation. Les stratégies ont été réparties en trois catégories distinctes : maintien du traitement, optimisation de celui-ci ou changement de traitement. Dans notre étude, nous avons mis en évidence 26 maintiens, 37 optimisations et 39 changements du traitement AP (Figure 9, page 70 ; Tableau 17, page 70).

Figure 9 : Répartition des patients selon la stratégie de traitement mise en place au cours du séjour X

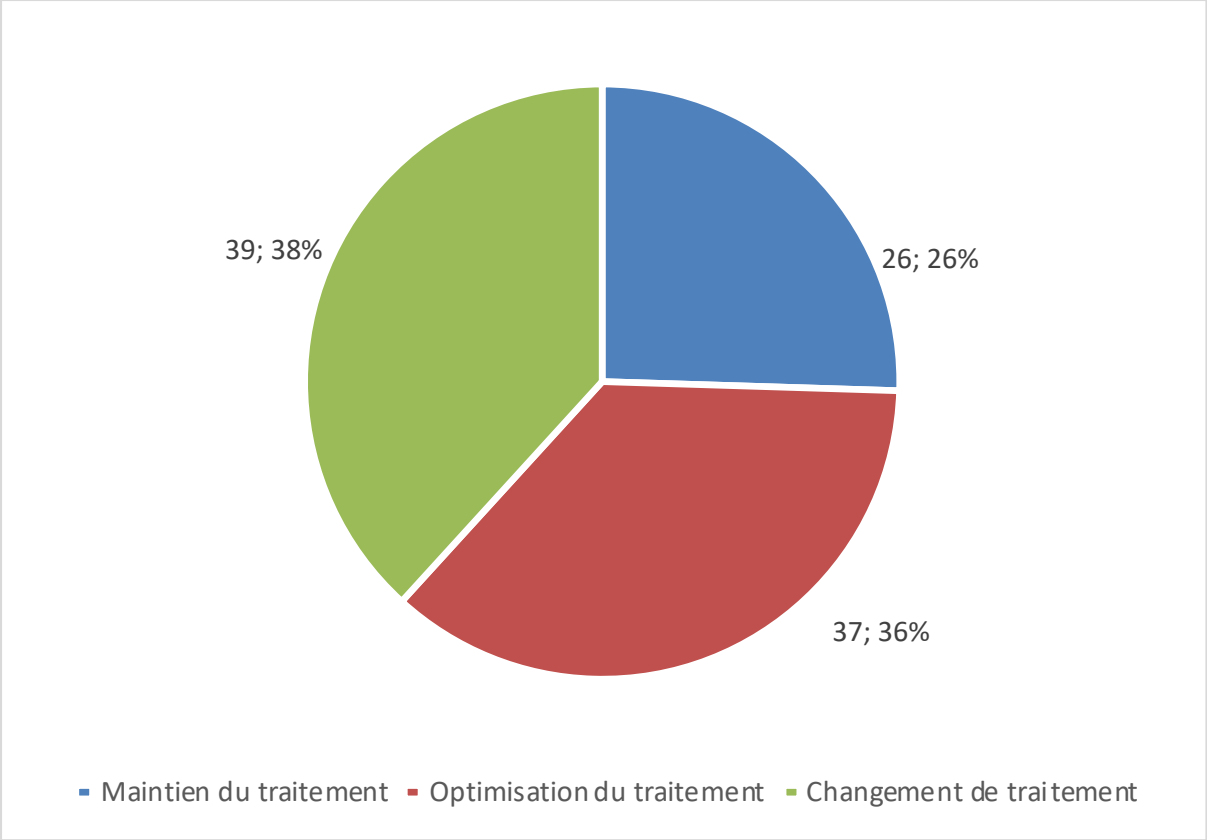


Tableau 17 : Stratégies thérapeutiques mises en place au cours du séjour X

		N	%
Maintien du traitement	Maintien molécule et posologie	**26**	**25,5**
Optimisation du traitement		**37**	**36,3**
	Adaptation de la posologie	17	16,7
	Changement de voie d'administration	16	15,7
	Ajout d'une molécule AP	3	2,9
	Retrait d'une molécule AP	1	1,0
Changement de traitement		**39**	**38,2**
	Changement de molécule	23	22,5
	Changement de molécule et de voie d'administration	11	10,8
	Instauration d'un traitement	5	4,9
	Total	**102**	**100,0**

L'optimisation du traitement repose principalement sur une adaptation de la posologie de l'AP (17 patients) ou à un changement de la voie d'administration (16 patients). Parmi les adaptations de posologies, on retrouve 2 diminutions de posologie (en moyenne, la posologie initiale a été diminuée de 23%) et 15 augmentations (en moyenne, la posologie initiale a été augmentée de 89%). Les changements de voies d'administrations reposent principalement sur un passage à la voie injectable à libération prolongée (14 patients sur 16).

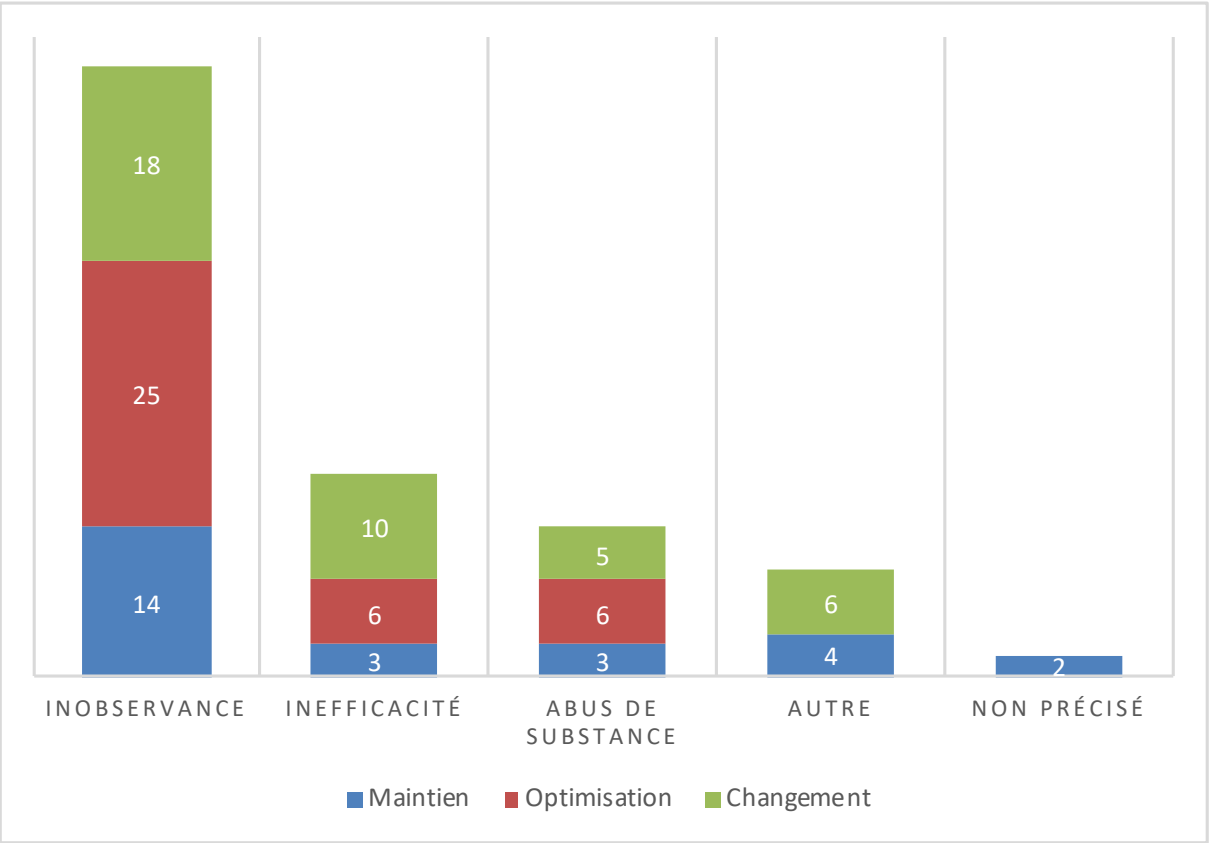
Les changements de stratégie reposent soit sur un changement de molécule AP en conservant la voie d'administration (orale ou injectable) soit sur un changement de molécule et de voie d'administration. En cas de changement de molécule, on observe globalement une augmentation de posologie. En effet, par exemple, sur 13 patients traités à l'admission par un AP à faible posologie, 7 d'entre eux se sont vu instaurer un autre AP à forte posologie ou à posologie hors AMM.

Parmi les 6 patients n'ayant pas de traitement de fond AP à l'admission, une instauration d'un traitement a été effectuée pour 5 d'entre eux, essentiellement par ASG. Le sixième patient ayant refusé toute mises en place d'un traitement de fond.

Le maintien du traitement AP en place est associé à une durée de séjour significativement plus faible (DMS = 20 jours) comparativement à une optimisation du traitement (39,5 jours) ou à un changement de celui-ci (54,6 jours). Toutefois, aucune différence significative de durée de séjour n'a été établie en fonction de la voie d'administration choisie.

On ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre la stratégie mise en place et la cause de la rechute (Figure 10, page 72). En effet, quelle que soit l'origine de la rechute, on retrouve les mêmes proportions de maintien, d'optimisation ou de changement de traitement.

Figure 10 : Stratégie thérapeutique mise en place selon la cause de la rechute

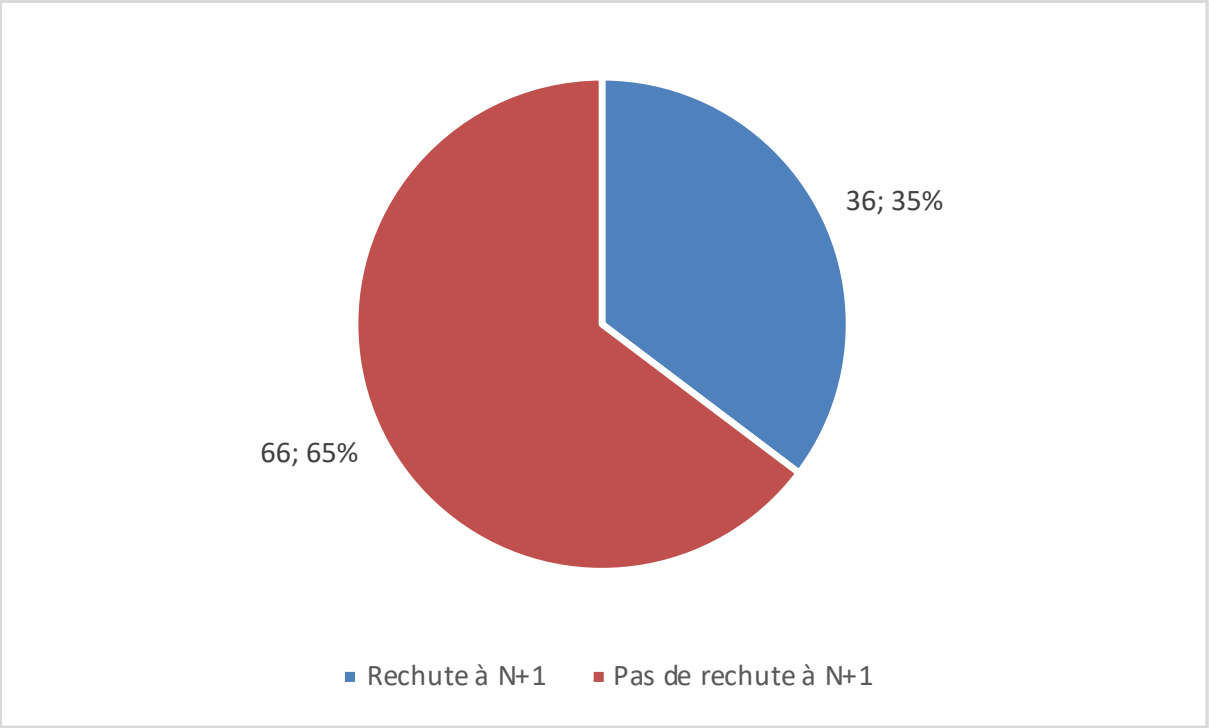


Parmi les patients rechutant pour la première fois, la stratégie majoritaire est l'optimisation du traitement en place (6 patients sur 10). On observe également deux maintiens et deux changements de traitement. Parmi les optimisations de traitement chez ces patients, on observe trois augmentations de posologie, deux changements de voie vers la voie injectable et un passage à la polythérapie (associations au long cours de palipéridone injectable avec de la rispéridone orale).

6. Efficacité à un an

La ré-hospitalisation pour rechute psychotique dans l'année suivant le séjour X nous a permis de mettre en évidence l'efficacité du traitement AP mis en place. Ainsi, on dénombre 36 patients ré-hospitalisés pendant l'année N+1 soit 35% des patients (Figure 11).

Figure 11 : Pourcentage de patient ayant rechuté pendant l'année N+1



Les 36 patients ayant rechuté ont présenté une nouvelle hospitalisation pour troubles psychotiques en moyenne 198 +/- 80 jours après le séjour X (Tableau 18).

Tableau 18 : Délai de rechute et durée du séjour X+1

	N	Moyenne	Écart type	Mini	Maxi	Médiane
Délai de rechute (jours)	36	**197,7**	79,9	17	364	175
Durée du séjour X+1 (jours)		34	22,3	3	160	23

Parmi les 10 patients rechutant pour la première fois au cours du séjour X, deux d'entre eux ont rechuté dans l'année suivante, au bout de 276 et 298 jours, soit 10 mois environ. Par ailleurs, les patients rechutant à N+1 ont en moyenne plus d'antécédents de rechutes que les non-rechuteurs (3,3 versus 2 ; p = 0,03).

D'un point de vue statistique, on ne retrouve pas de lien statistiquement significatif entre la survenue d'une ré-hospitalisation durant l'année N+1 et la classe d'AP prescrit à la sortie du séjour X (p = 0,44), la voie d'administration de l'AP (p = 0,31) ou encore qu'il s'agisse d'une monothérapie ou d'une polythérapie (p = 0,74). La stratégie mise en place à savoir maintien, optimisation ou changement du traitement AP, n'a pas d'influence non plus sur la rechute à N+1.

En revanche, si l'on s'intéresse à la molécule prescrite, on observe des différences en termes de ré-hospitalisation à un an (Tableau 19). Les taux de rechutes en fonction de la molécule sont en effet variables (7,1 % pour la palipéridone, 36,4% pour l'olanzapine, 62,5 % pour la quétiapine) mais ces résultats sont bien évidemment à prendre avec précautions en raison de la faible taille de l'effectif pour certaines molécules (flupentixol, zuclopentixol, amisulpride). Lorsque l'on compare deux à deux les molécules ayant les effectifs les plus grands : on observe une différence significative entre la palipéridone et la quétiapine (p = 0,01), ainsi qu'entre la palipéridone et l'aripiprazole (p = 0,04). En revanche, on ne retrouve pas d'association significative entre le taux de rechute à un an et la posologie de l'AP, qu'il soit à faible posologie, forte posologie ou posologie hors AMM.

Tableau 19 : Taux de rechute durant l'année N+1 en fonction de la molécule prescrite à la sortie du séjour X

Molécule prescrite à la sortie		**Rechute**		**Taux de rechute**
		Oui	**Non**	
Monothérapie		**32**	**59**	**35,2%**
	Amisulpride	1	3	25,0%
	Aripiprazole	8	10	**44,4%**
	Clozapine	3	3	50,0%
	Flupentixol	1	0	100,0%
	Halopéridol	3	3	50,0%
	Olanzapine	8	14	**36,4%**
	Palipéridone	1	13	**7,1%**
	Quétiapine	5	3	**62,5%**
	Risperidone	2	9	**18,2%**
	Zuclopentixol	0	1	0,0%
Polythérapie		**4**	**6**	**40,0%**

E. Discussion

1. Population de l'étude

En ce qui concerne la population de l'étude, le ratio H/F est de 3,4. Ceci est diffèrent de l'incidence de la schizophrénie dans la population générale où le ratio H/F oscille autour de 1. Certaines études démontrent une incidence légèrement plus élevée chez les hommes que les femmes avec un ratio H/F de l'ordre de 1,4 (13)(51). Il peut s'agir dans notre cas d'un effet centre, d'un biais de population en relation avec la réalisation monocentrique de l'étude. L'étude se porte sur des patients de 18 à 40 ans, cette tranche d'âge permet d'être au plus proche de l'épidémiologie classique de la schizophrénie et permet d'apprécier l'évolution de la maladie. Parmi les 102 patients étudiés, 13% bénéficient d'une protection civile, ce résultat souligne les répercussions de la maladie sur la qualité de vie des patients et notamment sur leur autonomie. Les données concernant le statut familial sont d'autant plus parlantes car 93% des patients sont célibataires, séparés ou divorcés. Cela met en avant l'isolement des patients atteints de schizophrénie constituant un facteur aggravant dans l'évolution de la maladie. Dans une étude menée en 2014 par Pješčić *et al.*, la solitude et l'isolement social était reliés de manière significative à un risque plus élevé de dépression et de suicide chez le patient atteint de schizophrénie (52).

2. Antécédents

On observe une hétérogénéité de la population d'un point vue de la durée de la maladie (4 ans +/- 2 ans). Afin de calculer cette durée, nous avons utilisé dans notre étude la date de première hospitalisation pour troubles psychotiques. Cette date apparait imparfaite car ne prend pas en compte les éventuelles hospitalisations antérieures des patients dans d'autres établissements. Ceci est également valable pour les antécédents d'hospitalisations : seuls les séjours effectués au CHGR ont été pris en compte dans l'analyse (il apparait difficile rétrospectivement d'être exhaustif sur les antécédents des patients). De plus, la durée de la maladie ne prend pas en compte la durée de maladie non traitée, facteur important à prendre en compte et constituant un élément prédictif de la réponse au traitement et ainsi un facteur de risque de rechute. Ce paramètre est très difficile à mesurer en pratique car précède le premier contact avec le soin.

3. Séjour X

Au moment du séjour de rechute nommé séjour X, 90% des patients présentaient leur énième rechute. Ceci met en avant le fort taux de rechutes dans la schizophrénie avec une proportion importante de patients rechutant plusieurs fois après un premier épisode. Les délais de rechute observés sont très variables (583 +/- 470 jours), ils sont liés d'une part à l'hétérogénéité de notre population (maladie débutante pour certains patients, schizophrénie installée depuis plusieurs années pour d'autres) et à la variabilité de la pathologie schizophrénique. Pour les patients rechutant pour la énième fois, la plupart ont présenté la majorité de leurs rechutes dans les cinq ans précédant le séjour X (86 patients sur 92), seule la moitié des patients avaient présenté au moins une rechute dans l'année N-1. Dans la littérature, les délais observés sont également variables et la majorité des patients rechutent dans les deux ans (53,54). La variabilité du délai de rechute met en évidence la difficulté d'identifier une période à risque de rechute et nécessite donc un suivi régulier des patients comme par exemple des visites à domicile ou encore l'accès aux CMP. Sur ce point, les APAP présentent un avantage car ils imposent un contact régulier avec le personnel soignant (les injections devant être fait par une IDE à domicile ou en hôpital de jour). Par ailleurs, le délai de rechute n'est pas lié de manière significative à la durée du séjour précédent.

La durée du séjour X est différente selon la molécule prescrite à la sortie. Des durées plus élevées ont été mises en évidence pour les patients sortant sous polythérapie AP ou sous clozapine. Cela peut s'expliquer par le fait que la rémission symptomatique peut être difficile à obtenir chez des patients dont la monothérapie est insuffisante ou nécessitant un traitement par clozapine, indiquée dans les schizophrénies résistantes au traitement (absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux AP différents dont un atypique).

Dans notre étude, la cause principale de rechute est l'inobservance du traitement médicamenteux (56% des patients). Les deux autres motifs de rechutes fréquemment observés sont l'inefficacité et l'abus de substances (principalement alcool et cannabis) pour respectivement 19% et 14% des patients. Des éléments déclenchants comme une rupture sentimentale ou un déménagement ont également été rapportés comme cause de la rechute. Ces résultats sont en adéquation avec les données de la littérature dans laquelle on retrouve la mauvaise observance comme première cause de rechute (25). L'étude CATIE a montré que 74% des 1493 patients ont cessé leur traitement AP dans les 18 mois suivants le début de

l'étude, dont 30% selon leur propre volonté (55). Dans l'étude de Weiden *et al.*, l'inobservance était responsable de 40% des rechutes (35). De plus, on ne retrouve pas d'association entre la voie d'administration de l'AP à l'admission et la cause de la rechute. La proportion de patients traités par voie orale versus injectable ne diffère pas pour les rechutes pour inobservance, inefficacité ou abus de substance. Il est important de rappeler que les APAP ne règlent pas les problèmes liés à l'observance médicamenteuse, les patients doivent comprendre les objectifs du traitement, les bénéfices et les risques de ceux-ci et accepter la prise en charge thérapeutique dans son ensemble.

4. Prise en charge thérapeutique

a) Globale

Bien qu'il s'agisse d'une étude monocentrique, tous les AP sont disponibles au livret de l'établissement, ceci ne constitue donc pas un biais lié au choix des molécules ou des voies d'administration. Par ailleurs, ce type d'étude, réalisée sur les patients de notre établissement, engendre cependant un biais lié à la prise en charge médicale et aux pratiques d'établissement.

On observe un nombre relativement élevé de psychotropes par patient (en moyenne 3 par patients). Les AP sont le plus souvent associés à des anxiolytiques (majoritairement des benzodiazépines). Cela montre la complexité de la maladie et ses comorbidités fréquentes : l'anxiété étant un facteur aggravant de la maladie pouvant être responsable de décompensation. Par ailleurs, la polymédication mise en évidence ici, et ce en dehors des traitements correcteurs ou autres traitements somatiques non comptabilisés ici, constitue un facteur de risque d'inobservance avéré pour les patients.

Dans notre étude, l'analyse des traitements AP à l'admission et à la sortie met en évidence une part majoritaire de monothérapie par ASG. Cela correspond aux recommandations internationales (21) qui privilégie le recours aux ASG en raison d'une balance bénéfice/risque plus favorable (moins d'EI neurologique et spectre d'action plus large). Toujours selon ces recommandations, les polythérapies AP ne sont pas recommandées et doivent être réservées aux cas de résistances thérapeutiques sévères ou afin de combiner des effets pharmacologiques différents. Se pose alors la question de la pertinence de certaines associations comme par exemple l'association de deux APG ayant une pharmacologie similaire (par exemple

association halopéridol-zuclopentixol). Une association comprenant un AP à action dopaminergique et un AP à action sérotoninergique semble plus complémentaire (par exemple halopéridol et olanzapine). En revanche, ces associations exposent le patient à un risque plus élevé d'effets indésirables.

Les stratégies thérapeutiques adoptées au cours du séjour X sont variables. En effet, on observe des fréquences égales entre le maintien du traitement en place, son optimisation ou le changement de celui-ci. Concernant la voie d'administration, on observe un passage fréquent à la voie injectable (20% à l'admission versus 43% à la sortie d'hospitalisation).

b) En fonction de la cause de la rechute

Aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la cause de la rechute et la stratégie mise en place.

Parmi les patients ayant rechuté pour cause de rupture de traitement, les différentes stratégies mises en place (maintien, optimisation ou changement du traitement) ne modifient pas le taux de rechute. Cela implique qu'en cas d'inobservance médicamenteuse, le plus important est de trouver la cause de celle-ci et de trouver les moyens d'y remédier car la modulation du traitement AP n'aura pas ou peu d'influence sur le risque de rechute. Si l'inobservance est involontaire, des moyens techniques peuvent être mis en œuvre afin d'éviter les oublis de prise (pilulier, alarmes de rappel, APAP). Si l'inobservance est volontaire, elle peut être liée à de multiples facteurs : anosognosie, manque d'insight, fausses croyances, etc. Dans ce cas, l'adhésion thérapeutique doit être retravaillée. Celle-ci passant à la fois par la création d'une alliance thérapeutique entre le soignant et le patient et par la mise en place ou la consolidation des thérapeutiques non pharmacologiques. Celles-ci sont indissociables de la prise du traitement médicamenteux. Elles passent par l'information du patient, de l'entourage, ou encore par des séances d'éducation thérapeutique du patient (ETP). La finalité de l'ETP n'est pas l'observance médicamenteuse mais plutôt l'amélioration de l'adhésion à la prise en charge thérapeutique afin que le patient soit autonome dans la gestion de sa maladie et de son traitement. Dans une étude comparative entre deux groupes de patients, l'un bénéficiant d'un programme d'ETP et un autre pris en charge de manière conventionnelle (entretiens infirmiers, consultations avec un psychiatres et visites à domicile), l'ETP a montré des bénéfices en termes de ré-hospitalisation (4% dans le groupe ETP versus 33% dans le groupe témoin) et

d'amélioration clinique (56). L'offre d'ETP se développant de plus en plus ans le champ de la schizophrénie, des études plus larges sont nécessaire afin d'en étudier l'impact réel sur l'évolution de la maladie. Il faut également prendre en compte les problèmes cognitifs des patients (troubles de la mémoire, de l'apprentissage, de l'attention) auxquels s'ajoute parfois la méfiance des patients vis-à-vis du personnel soignant pouvant constituer un frein de l'élaboration des programmes.

En cas de rupture de traitement pour cause d'EI, le traitement médicamenteux doit être réévalué (diminution de la posologie si les EI sont doses-dépendants voire changement de molécule ou de classe d'AP). Dans notre étude, sur les 4 patients ayant rechuté pour inobservance lié au traitement, un changement de molécule a été effectué pour 3 d'entre eux, le traitement a été maintenu pour le quatrième patient.

En cas d'inefficacité médicamenteuse malgré une bonne observance, le changement d'AP semble la stratégie la plus adaptée. Le maintien de la molécule parait inutile si celle-ci est inefficace et changer de voie d'administration ou augmenter les doses n'apportera pas plus de solutions, la dose n'étant pas forcement corrélée à l'efficacité. Dans ce cas, le STP peut représenter une alternative. En cas de concentration plasmatique en dessous de la fenêtre thérapeutique, une adaptation posologique peut être pertinente. En revanche, une absence de réponse malgré une concentration dans l'intervalle thérapeutique souligne une résistance au traitement AP. Dans notre étude, seuls deux dosages ont été réalisés pour deux patients traités par clozapine. L'analyse des dossiers n'a pas permis de mettre évidence l'indication des dosages et l'influence des résultats sur la décision thérapeutique. Ainsi, pour les patients présentant de multiples épisodes de rechute, il semble important de rediscuter l'intérêt d'une escalade de la prescription (posologies augmentées, associations d'AP) au profit d'une réévaluation complète du traitement et l'instauration d'une molécule efficace. Dans notre étude, parmi les patients ayant rechuté pour inefficacité médicamenteuse, 47% ont bénéficié d'un changement de traitement, 40 % d'une optimisation et 13% d'un maintien du traitement en place.

Enfin, en cas de rechute liée à une addiction (alcool et cannabis le plus souvent), une attention particulière doit être portée sur le sevrage et l'importance de l'abstinence, ainsi que sur l'information des patients sur le risque de rechutes liés aux abus de ces substances (aggravation de la symptomatologie psychotique et diminution de l'observance). Dans ces

situations, il est important d'orienter le patient vers des équipes médicales d'addictologie (équipes de liaison, Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ou CSAPA).

5. Efficacité de la stratégie mise en place

Afin d'évaluer l'efficacité de la stratégie mise en place, nous avons mesuré le taux de ré-hospitalisation pour troubles psychotiques à un an de la sortie d'hospitalisation. Comme nous l'avons vu dans la partie II, il n'existe pas de définition consensuelle de la rechute. Pour des raisons pratiques et afin de faciliter le recueil et l'analyse des données, nous avons retenu le critère de la ré-hospitalisation même si celui-ci est imparfait (tous les patients rechutant ne sont pas forcément hospitalisés). Par ailleurs, la durée choisie minimise surement le taux de rechute réel comme en témoigne le délai moyen de rechute observé dans notre étude avant le séjour X (un an et demi en moyenne). Dans l'étude de Holding *et al.* menée sur 5 ans évaluant les répercussions des rechutes sur l'estime de soi, 92 % des patients de l'étude avaient rechuté dans les 5 ans dont 51% à un an et 89 % dans les 2 ans (53).

Le taux de rechute à N+1 est non négligeable, 36% des patients ont rechuté dans l'année suivant leur sortie d'hospitalisation. Dans une étude multicentrique menée par Schennach *et al.*, 52% des patients (104/200) avaient rechuté à un an suivant leur sortie d'hospitalisation (54). Parmi ces patients 75% avaient été ré-hospitalisés et 25% ont été traités en ambulatoire. Au total, 39% des patients de l'étude ont été ré-hospitalisés pour rechute dans l'année suivant leur dernière hospitalisation (pourcentage en adéquation avec celui retrouvé dans notre étude). Cette étude met en évidence également l'importance d'une rémission symptomatique au moment de la sortie d'hospitalisation. D'autres facteurs prédictifs de rechute ont été mis en évidence dans cette étude comme la prédominance de symptômes négatifs, des EI médicaments ou encore l'absence de travail à la sortie d'hospitalisation.

On ne retrouve pas d'association entre la durée du séjour X et la rechute à N+1. Cependant, certaines études ont mis en évidence qu'une réponse précoce au traitement (notamment dans les deux semaines) était associé à une meilleure évolution de la maladie (57). Ainsi, plus la rémission symptomatique sera longue, plus les patients seront à risque de rechute.

Dans notre étude, on retrouve de manière statistiquement significative parmi les patients rechutant à N+1, plus d'antécédents de rechutes antérieures comparativement aux patients non rechutant. Cependant, aucune différence significative n'a pu être mise évidence entre les patients rechutant pour la première ou la énième fois au cours du séjour X en termes de rechute à N+1, ceci est sans doute lié aux faibles effectifs diminuant ainsi la puissance statistique. San *et al.*, dans une étude incluant 1646 patients atteints de schizophrénie, ont également mis en évidence le nombre d'hospitalisations antérieures comme facteur de risque de rechute tout comme le nombre de lignes d'AP déjà reçues par le patient (58).

En ce qui concerne l'AP mis en place à la sortie d'hospitalisation, aucun lien n'a été mis en évidence entre la rechute à N+1 et la monothérapie ou la polythérapie, la classe de l'AP ou encore la voie d'administration choisie. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature dans laquelle on ne retrouve pas de différence entre APG et ASG (études CATIE, CUTLASS et EUFEST) (46,55,59). Cependant, il apparait difficile d'interpréter l'influence de la voie d'administration en comparant des molécules différentes (par exemple la comparaison de rispéridone injectable avec l'aripiprazole par voie orale). Au niveau de la molécule, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative concernant les taux de rechute à un an. Seule la palipéridone met en évidence de manière significative un plus faible taux de rechute comparativement à la quétiapine et à l'aripiprazole. Dans la méta-analyse publiée par Leucht *et al.* en 2013, ces deux molécules se sont révélées moins efficaces que les autres ASG et que l'halopéridol en termes d'amélioration du score de la PANSS (47). Parmi les ASG, l'aripiprazole et la quétiapine étaient responsables de plus d'arrêts de traitement toutes causes confondues. Cependant, dans notre étude, des effectifs plus conséquents permettraient de confirmer ou de réfuter ces résultats.

Enfin, en ce qui concerne les posologies d'AP, nous avons pu observer globalement une augmentation des doses au cours du séjour de rechute et cela même en cas de changement de molécule. Cela met en évidence la diminution de réponse aux traitements lors d'une rechute et la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir une rémission symptomatique (21). Néanmoins, nous avons pu observer que le taux de rechute était indépendant de la posologie de l'AP mis en place.

F. Limites

Comme nous l'avons évoqué précédemment, notre étude est monocentrique. Cela peut occasionner premièrement un effet centre (population étudiée, prise en charge médicale, offre de soin, pratiques d'établissement, etc.). De plus, il s'agit d'une étude observationnelle pouvant également engendrer des biais. Le recueil de données a été effectué en se basant sur le dossier patient informatisé n'étant pas forcément exhaustif ou bien renseigné.

Cette étude ne prend en compte que la prise en charge médicamenteuse de la rechute. Les thérapeutiques associées, notamment non pharmacologiques, n'ont pas été prise en compte dans l'interprétation des résultats, celles-ci jouant un rôle important dans la prise en charge des patients.

Enfin, nous n'avons pas pris en compte la symptomatologie du patient lors de sa sortie d'hospitalisation. La rémission symptomatique à la sortie est un facteur important à prendre en compte et conditionne le risque de rechute.

CONCLUSION

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique ayant un fort retentissement sur la qualité de vie des patients. Elle se caractérise notamment par de nombreuses rechutes aggravant la maladie au fur et à mesures des rechutes. Celles-ci étant liées le plus souvent à des problèmes d'observance médicamenteuse. Les recommandations de prise en charge n'apportent que peu d'informations quant à la prise en charge à effectuer en cas de rechute.

Comme le montre notre étude, il existe une multitude de stratégies possibles, allant du maintien du traitement de fond du patient, à l'optimisation de celui-ci (en modifiant la posologie ou la voie d'administration) jusqu'au changement complet du traitement. De nombreux AP sont disponibles sous différentes voies d'administration offrant au clinicien de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Le taux de rechute à un an est indépendant de la molécule choisie, sa classe, sa voie d'administration ou encore sa posologie. Les patients ayant le plus d'antécédents de rechutes sont les plus à risques de refaire des épisodes de décompensation.

Ces résultats mettent en avant l'importance d'individualiser le traitement AP pour chaque patient en fonction de l'efficacité, de la tolérance et des préférences du patient. La dose minimale efficace doit toujours être recherchée afin de minimiser les EI. Un point essentiel est la création d'une alliance thérapeutique entre le patient et l'équipe soignante. Les thérapeutiques non pharmacologiques (ETP, psychoéducation, TCC) doivent toujours être associées aux AP avec en particulier le travail sur l'insight, l'information du patient sur la maladie et l'adhésion aux soins. L'implication de l'entourage et la réinsertion socio-professionnelle occupent également une part importante dans la prise en charge globale des patients atteints de schizophrénie.

Toutes ces mesures doivent être mises en place le plus précocement possible, à savoir dès le premier épisode psychotique, afin d'éviter l'entrée du patient dans une phase de chronicité marquée par de nombreuses rechutes, une aggravation progressive de la maladie et une diminution de la réponse au traitement AP.

REFERENCES

1. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath J, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2017;4(4):295–301.
2. Haute Autorité de Santé. ALD n°23 - Actes et prestations sur les schizophrénies - Actualisation décembre 2017 [Internet]. Consulté le 24 mai 2018. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies
3. Rangaswamy T, Greeshma M. Course and outcome of schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2012;24(5):417–22.
4. Chan MK, Krebs MO, Cox D, Guest PC, Yolken RH, Rahmoune H, et al. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. Transl Psychiatry. 2015;5(7):1–10.
5. Kay S, Opler L, Fiszbein A. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).2000;6–7.
6. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: Progress and perspectives. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(7):485–515.
7. Lakhan SE, Vieira KF. Schizophrenia pathophysiology: Are we any closer to a complete model? Ann Gen Psychiatry. 2009;8:1–8.
8. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2005;162(10):1785–804.
9. Johnstone EC, Crow TJ, Johnson AL, MacMillan JF. The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I. Presentation of the illness and problems relating to admission. Br J Psychiatry. 1986 Feb;148:115–20.
10. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;1 3(5):318–78.
11. Molina JD, Jiménez-González AB, López-Muñoz F, Cañas F. Evolution of the concept of treatment-resistant schizophrenia: Toward a reformulation for lack of an adequate response. J Exp Clin Med. 2012;4(2):98–102.

12. Bromet EJ, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. Biol Psychiatry. 1999 Oct 1;46(7):871–81.
13. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30:67–76.
14. Haute Autorité de Santé. ALD n°23 Guide médecin sur les schizophrénies. 2007. Consulté le 24 mai 2018. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies
15. Schürhoff F, Szöke A, Psychiatrie D De, Chenevier H. Recommandations pour le traitement biologique des schizophrénies Chapitre I : traitement de la phase aiguë. New York. 2005;1–113.
16. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009;373(9657):31–41.
17. Lehman AF, Jeffrey Lieberman CA, Lisa Dixon V-CB, Thomas McGlashan MH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. Work group on schizophrenia.2009.
18. Commission de la transparence HAS. Antipsychotiques de seconde génération [Internet]. 2012. Consulté le 24 mai 2018. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/antipsychotiques_14032012_synthese.pdf
19. NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Guidance and guidelines [Internet]. Consulté le 24 mai 2018. Disponible : https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-Recommendations#subsequent-acute-episodes-of-psychosis-or-schizophrenia-and-referral-in-crisis-2
20. Thomas P, editor. Les Antipsychotiques. Lavoisier. 2013. 242 p.
21. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Wagner F. Recommandations pour le traitement biologique de la Schizophrénie Partie 2 : Traitement à long terme de la Schizophrénie Résumé des recommandations pour la prise de décision Recommandations générales. Psychiatry Interpers Biol Process. :1–68.
22. Mouchet-Mages S. Électroconvulsivothérapie Et Schizophrénie. Encephale. 2007;33(3 PART 3):S415–8.
23. Thomas P. Les rechutes: causes et conséquences. Encephale. 2013.

24. Burns T, Fiander M, Audini B. A delphi approach to characterising “relapse” as used in UK clinical practice. Int J Soc Psychiatry. 2000;46(3):220–30.
25. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: A systematic literature review. Ann Gen Psychiatry. 2013;12(1):1–11.
26. Chen EYH, Hui CLM, Dunn ELW, Miao MYK, Yeung WS, Wong CK, et al. A prospective 3-year longitudinal study of cognitive predictors of relapse in first-episode schizophrenic patients. Schizophr Res. 2005;77(1):99–104.
27. Masson A, Dubois V, Gillain B, Stillemans E, Mahieu B, Dailliet A, et al. Les rechutes psychotiques dans la schizophrénie. 2002;7.
28. Thara R. Twenty-year course of schizophrenia: the Madras Longitudinal Study. Can J Psychiatry. 2004 Aug;49(8):564–9.
29. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen a, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry. 1999;156(4):544–9.
30. Astier A, Blanchet F, Brouard A, Chambrin PY, Delmas JY. Académie nationale de Pharmacie “Observance des traitements médicamenteux en France”. Recherche. 2010;15–7.
31. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Rev Mal Respir. 2005 Feb;22(1):31–4.
32. Bellamy L. L’observance thérapeutique : Mesurer, comprendre, intervenir. Rev Chir Orthopédique Traumatol. 2010 Aug;96(1):8–11.
33. Raymondet P. Impact clinique des rechutes dans la schizophrénie - Stratégies de prescriptions. Inf Psychiatr. 2008;84(10):949–52.
34. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. Schizophr Bull. 1997;23(4):637–51.
35. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial Compliance and Risk of Rehospitalization Among California Medicaid Patients With Schizophrenia. Psychiatr Serv. 2004 Aug;55(8):886–91.
36. Üçok A, Polat A, Çakir S, Genç A. One year outcome in first episode schizophrenia: Predictors of relapse. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006;256(1):37–43.

37. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. Schizophr Bull. 2004;30(2):255–64.
38. Haro JM, Novick D, Belger M, Jones PB. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic treatment discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia. Eur Psychiatry. 2006;21(1):41–7.
39. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 1:10–3.
40. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2013;13(1):1.
41. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: Clinical and pharmacologic characteristics. Am J Psychiatry. 1980 Jan;137(1):16–21.
42. Hiemke C. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology : Update 2017. Pharmacopsychiatry 2018; 51: 9–62.
43. Alphs L, Nasrallah HA, Bossie CA, Fu DJ, Gopal S, Hough D, et al. Factors associated with relapse in schizophrenia despite adherence to long-acting injectable antipsychotic therapy. Int Clin Psychopharmacol. 2016;31(4):202–9.
44. Passerieux C, Caroli F, Giraud-Baro E. Les personnes atteintes de schizophrénie et la rechute. Encéphale. 2009. 35, 586—594.
45. Almond S, Knapp M, Francois C, Toumi M, Brugha T. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. Br J Psychiatry. 2004 Apr;184:346–51.
46. Kahn RS, Wolfgang Fleischhacker W, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, M Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371:1085–97.
47. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382(9896):951–62.
48. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr Res. 2011;127(1–3):83–92.

49. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry. 2011 Sep 27;44(6):195–235.
50. Gaebel W, Jänner M, Frommann N, Pietzcker A, Köpcke W, Linden M, et al. First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. Schizophr Res . 2002 Jan 1;53(1–2):145–59.
51. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. Nat Rev Dis Prim. 2015 Nov 12;15067.
52. Pješčić KD, Nenadović MM, Jašović-Gašić M, Trajković G, Kostić M, Ristić-Dimitrijević R. Influence of psycho-social factors on the emergence of depression and suicidal risk in patients with schizophrenia. Psychiatr Danub. 2014 Sep;26(3):226–30.
53. Holding JC, Tarrier N, Gregg L, Barrowclough C. Self-esteem and Relapse in Schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2013 Aug ;201(8):653–8.
54. Schennach R, Obermeier M, Meyer S, Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al. Predictors of Relapse in the Year After Hospital Discharge Among Patients With Schizophrenia. Psychiatr Serv. 2012 Jan;63(1):87–90.
55. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. N Engl J Med. 2005 Jul 6;353(12):1209–23.
56. de Beauchamp I, Giraud-Baro E, Bougerol T, Calop J, Allenet B. Education thérapeutique des patients psychotiques : impact sur la ré-hospitalisation. Educ Thérapeutique du Patient - Ther Patient Educ. 2010 Dec 30;2(2):S125–31.
57. Wobrock T, Köhler J, Klein P, Falkai P. Achieving symptomatic remission in out-patients with schizophrenia - a naturalistic study with quetiapine. Acta Psychiatr Scand. 2009 Aug;120(2):120–8.
58. San L, Bernardo M, Gómez A, Peña M. Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. Int J Psychiatry Clin Pract. 2013 Feb 26;17(1):2–9.
59. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2006 Oct 1;63(10):1079.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification internationale des maladies (CIM-10) – Schizophrénies

Chapitre V : Troubles mentaux et du comportement (F00-F99)
Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants (F20-F29)

Ce groupe réunit la schizophrénie, catégorie la plus importante de ce groupe de troubles, le trouble schizotypique, les troubles délirants persistants, et un groupe assez large de troubles psychotiques aigus et transitoires. Les troubles schizo-affectifs ont été maintenus ici, bien que leur nature reste controversée.

F20 Schizophrénie

Les troubles schizophréniques se caractérisent habituellement par des distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception, ainsi que par des affects inappropriés ou émoussés. La clarté de l'état de conscience et les capacités intellectuelles sont habituellement préservées, bien que certains déficits des fonctions cognitives puissent apparaître au cours de l'évolution. Les phénomènes psychopathologiques les plus importants sont: l'écho de la pensée, les pensées imposées et le vol de la pensée, la divulgation de la pensée, la perception délirante, les idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, les hallucinations dans lesquelles des voix parlent ou discutent du sujet à la troisième personne, les troubles du cours de la pensée et les symptômes négatifs.

L'évolution des troubles schizophréniques peut être continue, épisodique avec survenue d'un déficit progressif ou stable, ou bien elle peut comporter un ou plusieurs épisodes suivis d'une rémission complète ou incomplète. On ne doit pas faire un diagnostic de schizophrénie quand le tableau clinique comporte des symptômes dépressifs ou maniaques importants, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles affectifs. Par ailleurs, on ne doit pas porter un diagnostic de schizophrénie quand il existe une atteinte cérébrale manifeste ou une intoxication par une drogue ou un sevrage à une drogue. Des troubles semblables apparaissant au cours d'une épilepsie ou d'une autre affection cérébrale, sont à coder en F06.2, ceux induits par des substances psycho-actives étant à classer en F10-F19 avec le quatrième chiffre .5.

Excl.: réaction schizophrénique (F23.2), schizophrénie aiguë (indifférenciée) (F23.2) ou cyclique (F25.2), trouble schizotypique (F21)

F20.0 Schizophrénie paranoïde

La schizophrénie paranoïde se caractérise essentiellement par la présence d'idées délirantes relativement stables, souvent de persécution, habituellement accompagnées d'hallucinations, en particulier auditives, et de perturbations des perceptions. Les perturbations des affects, de la volonté et du langage, de même que les symptômes catatoniques, sont soit absents, soit relativement discrets.

Schizophrénie paraphrénique

Excl.: état paranoïaque d'involution (F22.8), paranoïa (F22.0)

F20.1 Schizophrénie hébéphrénique

Forme de schizophrénie caractérisée par la présence, au premier plan, d'une perturbation des affects ; les idées délirantes et les hallucinations restent flottantes et fragmentaires, le comportement est irresponsable et imprévisible ; il existe fréquemment un maniérisme. L'humeur est superficielle et inappropriée. La pensée est désorganisée et le discours incohérent. Le trouble entraîne fréquemment un isolement social. Le pronostic est habituellement médiocre, en raison de l'apparition précoce de symptômes "négatifs", concernant, en particulier, un émoussement des affects et une perte de la volonté. En principe, le diagnostic d'hébéphrénie doit être réservé à des adolescents et des adultes jeunes.

Hébéphrénie, Schizophrénie désorganisée

F20.2 Schizophrénie catatonique

La schizophrénie catatonique se caractérise essentiellement par la présence de perturbations psychomotrices importantes, pouvant alterner d'un extrême à un autre : hyperkinésie ou stupeur, obéissance automatique ou négativisme. Des attitudes imposées ou des postures catatoniques peuvent être maintenues pendant une période prolongée. La survenue d'épisodes d'agitation violente est caractéristique de ce trouble. Les manifestations catatoniques peuvent s'accompagner d'un état oniroïde (ressemblant à un rêve) comportant des expériences hallucinatoires intensément vécues.

Catalepsie schizophrénique, Catatonie schizophrénique, Flexibilité cireuse schizophrénique, Stupeur catatonique

F20.3 Schizophrénie indifférenciée

États psychotiques répondant aux critères généraux de la schizophrénie, mais ne correspondant à aucune des formes cliniques décrites en F20.0-F20.2, ou répondant simultanément aux critères de plusieurs de ces formes, sans prédominance nette d'un groupe déterminé de caractéristiques diagnostiques.

Schizophrénie atypique

Excl.: dépression post-schizophrénique (F20.4), schizophrénie chronique indifférenciée (F20.5), trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique (F23.2)

F20.4 Dépression post-schizophrénique

Épisode dépressif, éventuellement prolongé, survenant au décours d'une maladie schizophrénique. Certains symptômes schizophréniques "positifs" ou "négatifs" doivent encore être présents, mais ne dominent plus le tableau clinique. Ce type d'état dépressif s'accompagne d'un risque accru de suicide. Si le patient ne présente plus aucun symptôme schizophrénique, on doit faire un diagnostic d'épisode dépressif (F32.-). Si les symptômes schizophréniques restent florides et au premier plan de la symptomatologie, on doit garder le diagnostic de la forme clinique appropriée de schizophrénie (F20.0-F20.3).

F20.5 Schizophrénie résiduelle

Stade chronique de l'évolution d'une maladie schizophrénique, avec une progression nette à partir du début jusqu'à un stade tardif caractérisé par des symptômes "négatifs" durables, mais pas obligatoirement irréversibles, par exemple ralentissement psychomoteur, hypoactivité, émoussement affectif, passivité et manque d'initiative, pauvreté de la quantité et du contenu du discours, peu de communication non verbale (expression faciale, contact oculaire, modulation de la voix et gestes), manque de soins apportés à sa personne et performances sociales médiocres.

État résiduel schizophrénique, Restzustand (schizophrénique), Schizophrénie chronique indifférenciée

F20.6 Schizophrénie simple

Trouble caractérisé par la survenue insidieuse et progressive de bizarreries du comportement, d'une impossibilité à répondre aux exigences de la société et d'une diminution globale des performances. La survenue des caractéristiques "négatives" de la schizophrénie résiduelle (par exemple un émoussement affectif et une perte de la volonté, etc.) n'est pas précédée d'un quelconque symptôme psychotique manifeste.

F20.8 Autres formes de schizophrénie

Accès schizophréniforme, psychose schizophréniforme, trouble schizophréniforme, schizophrénie cénestopathique

Excl.: trouble schizophréniforme de courte durée (F23.2)

F20.9 Schizophrénie, sans précision

Annexe 2 : Clinical Global Impression - Guy, 1976

CGI-sévérité

Mesure de la gravité du trouble mental actuel du patient

0. Non évaluée
1. Normal, pas du tout malade
2. A la limite
3. Légèrement malade
4. Modérément malade
5. Manifestement malade
6. Gravement malade
7. Parmi les patients les plus malades

CGI-amélioration

Mesure de l'amélioration globale

0. Non évaluée
1. Très fortement amélioré
2. Fortement amélioré
3. Légèrement amélioré
4. Pas de changement
5. Légèrement aggravé
6. Fortement aggravé
7. Très fortement aggravé

CGI-index thérapeutique

Mesure combinée de l'effet clinique principal et des effets secondaires. A noter que ce système pondère plus fortement l'effet thérapeutique que l'effet secondaire.

	Effet thérapeutique			
Effets secondaires	**Important**	**Modéré**	**Minime**	**Nul ou aggravé**
Aucun	1	5	9	13
Sans interférence significative avec le fonctionnement	2	6	10	14
Interférence significative avec le fonctionnement	3	7	11	15
Effets secondaires dépassant l'effet thérapeutique	4	8	12	16

Annexe 3 : Échelle de cotation psychiatrique brève

ECHELLE DE COTATION PSYCHIATRIQUE BREVE

Nom Date Testeur

INSTRUCTIONS : Ce formulaire consiste en 24 symptômes, dont chacun doit être évalué sur une échelle de sévérité de 7 points, allant de "absent" à "extrêmement sévère". Si un symptôme particulier n'est pas évalué, écrire PE pour Pas Evalué. Entourer le numéro qui correspond le mieux au terme décrivant la condition du patient pendant l'interview.

PE : Pas Evalué	3 : Léger	6 : Sévère
1 : Absent	4 : Modéré	7 : Extrêmement sévère
2 : Très léger	5 : Modérément sévère	

Temps de référence pour l'évaluation : _____

Questions 1 à 12 basées sur l'auto-observation du patient pendant l'interview. Les questions 12 et 13 sont également évaluées sur le comportement ou langage observés pendant l'interview. Citer des exemples.

1. Préoccupation somatique	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
2. Anxiété	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
3. Dépression	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
4. Tendances suicidaires	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
5. Sentiment de culpabilité	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
6. Hostilité	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
7. Humeur élevée	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
8. Mégalomanie	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
9. Suspicion	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
10. Hallucinations	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
11. Pensées inhabituelles	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
12. Comportement bizarre	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
13. Négligence personnelle	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
14. Désorientation	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____

Questions 15 à 24 basées sur le comportement et le langage du patient observés pendant l'interview.

15. Désorganisation conceptuel.	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
16. Affect émoussé	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
17. Retrait émotionnel	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
18. Ralentissement moteur	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
19. Tension	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
20. Absence de coopération	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
21. Excitation	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
22. Distractibilité	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
23. Hyperactivité motrice	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____
24. Maniérismes et attitudes	PE 1 2 3 4 5 6 7	_____

Annexe 4 : Positive and Negative Syndrome Scale – Kay, 1987

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE

PANSS

KAY S.R., OPLER L.A. et FISZBEIN A.
Traduction française : J.P. Lépine

INSTRUMENT

NOM: _____
PRENOM: _____
SEXE: ___ AGE: ___ DATE: _____
EXAMINATEUR: _____

CONSIGNES

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation

		Absence	Minime	Légère	Moyenne	Mod. Sévère	Sévère	Extrême
Echelle positive								
P 1	Idées délirantes.	1	2	3	4	5	6	7
P 2	Désorganisation conceptuelle.	1	2	3	4	5	6	7
P 3	Activité hallucinatoire.	1	2	3	4	5	6	7
P 4	Excitation.	1	2	3	4	5	6	7
P 5	Idées de grandeur.	1	2	3	4	5	6	7
P 6	Méfiance/Persécution.	1	2	3	4	5	6	7
P 7	Hostilité.	1	2	3	4	5	6	7
Echelle négative								
N 1	Emoussement de l'expression des émotions	1	2	3	4	5	6	7
N 2	Retrait affectif.	1	2	3	4	5	6	7
N 3	Mauvais contact.	1	2	3	4	5	6	7
N 4	Repli social passif/apathique.	1	2	3	4	5	6	7
N 5	Difficultés d'abstraction.	1	2	3	4	5	6	7

N 6	Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation.	1 2 3 4 5 6 7
N 7	Pensée stéréotypée.	1 2 3 4 5 6 7

Echelle psychopathologique générale

G 1	Préoccupations somatiques.	1 2 3 4 5 6 7
G 2	Anxiété	1 2 3 4 5 6 7
G 3	Sentiments de culpabilité.	1 2 3 4 5 6 7
G 4	Tension	1 2 3 4 5 6 7
G 5	Maniérisme et troubles de la posture.	1 2 3 4 5 6 7
G 6	Dépression.	1 2 3 4 5 6 7
G 7	Ralentissement psychomoteur.	1 2 3 4 5 6 7
G 8	Manque de coopération.	1 2 3 4 5 6 7
G 9	Contenu inhabituel de la pensée.	1 2 3 4 5 6 7
G 10	Désorientation.	1 2 3 4 5 6 7
G 11	Manque d'attention.	1 2 3 4 5 6 7
G 12	Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1 2 3 4 5 6 7
G 13	Trouble de la volition.	1 2 3 4 5 6 7
G 14	Mauvais contrôle pulsionnel.	1 2 3 4 5 6 7
G 15	Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).	1 2 3 4 5 6 7
G 16	Evitement social actif.	1 2 3 4 5 6 7

Annexe 5 : Liste des antipsychotiques disponibles en France en 2018

AP 1ère génération = Conventionnels		
DCI	**Spécialité**	**Voie d'administration**
Chlorpromazine	Largactil	Orale
Cyamémazine	Tercian	Orale
Dropéridol	Droleptan	Orale
Flupentixol	Fluanxol	Orale
	Fluanxol LP	IM
Fluphénazine	Modécate	IM
Halopéridol	Haldol	Orale
	Haldol Decanoas	IM
Lévomépromazine	Nozinan	Orale
Loxapine	Loxapac	Orale
	Adasuve	Inhalation
Penfluridol	Semap	Orale
Pimozide	Orap	Orale
Pipampérone	Dipiperon	Orale
Pipotiazine	Piportil	Orale
	Piportil L4	IM
Propériciazine	Neuleptil	Orale
Sulpiride	Dogmatil	Orale
Tiapride	Tiapridal	Orale
Zuclopenthixol	Clopixol	Orale
	Clopixol AP	IM
	Clopixol ASP	IM
AP 2ème génération = Atypiques		
DCI	**Spécialité**	**Voie d'administration**
Amisulpride	Solian	Orale
Aripiprazole	Abilify	Orale
	Abilify Maintena	IM
Clozapine	Leponex	Orale
Olanzapine	Zyprexa	Orale
	Zypadhera	IM
Palipéridone	Xéplion	IM
	Trevicta	IM
Quétiapine	Xeroquel	Orale
Rispéridone	Risperdal	Orale
	Risperdal Consta	IM

Annexe 6 : Doses recommandées des traitements antipsychotiques par voie orale dans le traitement à long terme

Antipsychotique	ID[1]	Premier épisode (mg/j)	Multiples épisodes (mg/day)	Dose maximale[2] (aiguë) (mg/day)
ASG				
Amisulpride	(1)-2	200	400-800	1200
Aripiprazole	1	15	15-30	30
Clozapine	2-(4)	100-500	200-600	900
Olanzapine	1	5-20	10-20	20*
Quetiapine	2	300-600	400-750	750*
Risperidone	1-2	2-4	3-6	16
Ziprasidone	2	80-160	120-160	160*
Zotepine	2-(4)	50-150	100-200	450*
APG				
Chlorpromazine	2-4	200-500	300-600	1000
Fluphenazine	2-3	2.5-12.5	5-15	20-(40)
Flupentixol	1-3	2-10	3-15	60
Haloperidol	(1)-2	1-5	5-10	100
Perazine	1-2	50-200	100-300	1000
Perphenazine	1-3	6-36	12-42	56
Pimozide	1-2	2-6	2-8	16
Zuclopenthixol	1-3	2-5	2-25	75

[1]ID (intervalles entre les doses) : distribution recommandée de la dose journalière : une prise= 1 ; deux= 2 ; etc.

[2] Les doses supérieures à la fourchette indiquée ne sont pas approuvées dans de nombreux pays, mais dans la pratique clinique et dans des études cliniques certains ASGs (*) sont données à doses encore supérieures.

Annexe 7 : Doses recommandées des traitements antipsychotiques à action prolongée dans le traitement à long terme

Antipsychotique	Intervalle D (intervalle entre les doses, semaines)	Premier épisode (mg)	Multiples épisodes (mg)
ASG			
Risperidone microspheres	2	25	25-50
APG			
Flupentixol decanoate	2-3	20-40	20-100
Fluphenazine decanoate	2-4	6.25-37,5	12.5-50
Haloperidol decanoate	4	50-100	100-200
Perphenazine decanoate	2-4	12-100	50-200
Zuclopenthixol decanoate	2-4	100-200	200-400

FACULTÉ DE PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE RENNES 1

n° 5

NOM et Prénom : BELLAY Romain

TITRE DE LA THESE

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES RECHUTES DANS LA SCHIZOPHRENIE : ETUDE RETROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE AU CENTRE HOSPITALIER GUILLAUME REGNIER DE RENNES

25 MAI 2018

Rennes, le 15 mai 2018

Le **Président** de thèse :

Le **Directeur** de thèse : Dr N. Marie

VU et **Permis d'imprimer**

Le Président de l'Université de Rennes1.

Par délégation
le Vice-Président
D.ALIS

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES	N°

BELLAY Romain

Prise en charge thérapeutique des rechutes dans la schizophrénie : Étude rétrospective observationnelle au Centre Hospitalier Guillaume Régnier de Rennes.

101 feuilles, 11 illustrations, 19 tableaux. Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2018

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique caractérisée par une dissociation de la pensée et une perte de contact avec la réalité. L'évolution de la maladie est caractérisée par des alternances de rémissions symptomatiques et de rechutes.

La prévention des rechutes représente un enjeu majeur du fait de l'aggravation de la maladie au fur et à mesure des rechutes et du retentissement de celles-ci sur la qualité de vie des patients (conséquences psychologiques et sociales). La prise en charge thérapeutique de la schizophrénie repose sur l'association de thérapeutiques pharmacologiques (antipsychotiques) et non pharmacologiques (thérapie cognitivo-comportementale, psychoéducation, remédiation cognitive, etc.).

Le Centre Hospitalier Guillaume Régnier de Rennes est un établissement public spécialisé en santé mentale. Afin d'étudier les stratégies thérapeutiques mises en place au décours des rechutes de schizophrénie, nous avons mené une étude rétrospective observationnelle sur 102 patients de notre établissement ayant présenté une décompensation psychotique en 2016. L'objectif de cette étude est d'analyser les attitudes thérapeutiques d'un point de vue pharmacologique et d'en évaluer l'efficacité à un an. Une analyse statistique a été réalisée et les résultats ont été comparés aux données de la littérature.

Ce travail est composé d'une première partie bibliographique centrée sur la schizophrénie et les rechutes, la seconde partie est consacrée à notre étude.

Rubrique de classement : Pharmacie clinique

Mots-clés : Psychiatrie ; Schizophrénie ; Rechute ; Antipsychotiques

Mots-clés anglais MeSH : Psychiatry ; Schizophrenia ; Relapse ; Antipsychotics

JURY:		
	Président :	Pr BURGOT Gwenola, Pharmacien, Professeur des universités
	Assesseurs :	Dr MARIE Nicolas, Pharmacien, Praticien Hospitalier Pr PINEAU Alain, Pharmacien, Professeur des universités Dr ROBERT Gabriel, Psychiatre, Maître de conférences