



**HAL**  
open science

# La schizophrénie et les antipsychotiques injectables à action prolongée : optimisation et coordination de la prise en charge de l'hôpital à l'officine

Astrid Bonnefoy

► **To cite this version:**

Astrid Bonnefoy. La schizophrénie et les antipsychotiques injectables à action prolongée : optimisation et coordination de la prise en charge de l'hôpital à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02437968

**HAL Id: dumas-02437968**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02437968v1>**

Submitted on 14 Jan 2020

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

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



## THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie  
Année universitaire 2018-2019

### La schizophrénie et les antipsychotiques injectables à action prolongée : optimisation et coordination de la prise en charge de l'hôpital à l'officine

Présentée par  
Astrid BONNEFOY

Soutenue publiquement le (17 juin 2019)  
devant le jury composé de

Mr Michel BOULOUARD	Directeur de la faculté des Sciences Pharmaceutiques / Professeur / Docteur en pharmacie / Caen	Président du jury
Mme Françoise AUGRY GUY	Pharmacien hospitalier / Docteur en pharmacie / CHU de Caen	Examineur
Mme Marion TREICH	Pharmacien d'officine / Docteur en pharmacie / Démouville	Examineur

Thèse dirigée par Dr. Françoise Augry Guy



**LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS**

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**  
Professeur Michel BOULOUARD

**Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative et Directrice administrative adjointe**

Madame Sarah CHEMTOB  
Madame Alexandra HOUARD

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

<b>BOULOUARD Michel</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b>	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b>	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b>	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b>	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b>	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b>	Botanique, Mycologie,
Biotechnologies	
<b>GAUDUCHON Pascal</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
<b>GIARD Jean-Christophe</b>	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b>	Pharmacie galénique
<b>RAULT Sylvain</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
<b>ROCHAIS Christophe</b>	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b>	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b>	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b>	Chimie médicinale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b>	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b>	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b>	Biologie cellulaire et moléculaire,
Biochimie, Cancérologie	
<b>DHALLUIN Anne</b>	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b>	Parasitologie, Mycologie
médicale	
<b>GROO Anne-Claire</b>	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b>	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier)	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b>	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b>	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b>	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b>	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b>	Parasitologie, Mycologie médicale,
Biochimie clinique	
<b>PAIZANIS Eleni</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima</b>	Chimie organique et
thérapeutique	
<b>POTTIER Ivannah</b>	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b>	Chimie analytique, Nutrition, Education
thérapeutique du patient	
<b>QUINTIN Jérôme</b>	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b>	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SINCE Marc</b>	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie</b>	Biologie et thérapies innovantes des cancers

## PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

<b>PRICOT Sophie</b>	Anglais
----------------------	---------

## PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

**SAINT-LORANT Guillaume**

**SEDILLO Patrick**

**RICHARD Estelle**

Pharmacie clinique

Pharmacie officinale

Pharmacie officinale

# REMERCIEMENTS

C'est avec plaisir que je clôture ce travail qui signe la fin de mes études et le début de nouveaux projets. La psychiatrie est une discipline fascinante qu'il m'est apparu de découvrir et pour laquelle j'ai voulu apporter ma contribution.

Merci à Mr Boulouard de me faire l'honneur de présider ce jury et de m'avoir accompagné tout au long de mes études.

Merci à Françoise Augry-Guy la directrice de ce projet. Merci à vous de m'avoir permis de découvrir ce monde qui est le vôtre et dont vous vous occupez chaque jour avec brio. J'admire l'abnégation dont vous faite preuve pour gérer au mieux le service de psychiatrie de Caen et proposer constamment des innovations et améliorations pour la prise en charge des patients. Ils ont de la chance de vous avoir.

Merci de votre disponibilité, écoute, bienveillance et implication depuis le début. Malgré votre travail et nombreux projets en route, vous avez toujours su trouver du temps à me consacrer et me guider pour rendre mon travail meilleur. C'est grâce à des gens comme vous que les étudiants avancent et progressent. Nous aussi nous avons de la chance de vous avoir.

Merci à Marion et Julien Treich qui sont présents depuis le début de mon entrée dans le monde de la pharmacie. C'est grâce à vous si j'en suis là à présent et je ne cesse de m'inspirer chaque jour dans ma profession de tout ce que vous m'avez appris. Il n'y a pas un jour sans que je repense aux années à travailler à vos côtés et sans que cela me manque.

Marion, l'admiration que je vous porte est sans nul doute ce qui m'a le plus fait progresser et avancer pour m'amener là où je suis aujourd'hui et certainement là où je serai demain.

Merci à Julien Aubert et Emilie Davignon mes titulaires actuels. On ne saurait rêver d'un meilleur binôme pour diriger une équipe. Merci à vous de m'avoir fait confiance pour en faire partie et de m'apporter autant tous les jours comme vous le faites. L'atmosphère qui se dégage de la pharmacie tient à la façon dont vous nous faites évoluer avec équilibre et adresse tous les jours. J'ai retrouvé exactement ce que je cherchais en arrivant parmi vous et je ne vous quitterai pour rien au monde. J'espère que vous continuerez à m'enseigner et m'aider jusqu'à ce qu'un jour je puisse marcher sur vos pas.

Marie Astrid je suis obligée de t'adresser un petit mot car toutes nos journées sont ponctuées de moments de complicité et de partage. Nous regardons dans la même direction pour faire avancer notre équipe et notre relation sincère et bienveillante nous fait évoluer réciproquement. Là encore je n'aurai su demander mieux.

Merci à mes parents de m'avoir soutenu depuis tout ce temps et notamment durant cette période de travail difficile. J'espère que tout ceci vous procurera un apaisement amplement mérité et que cela témoignera de la fierté que nous partageons chacun de notre côté.

Enfin, à toi Valentin, puisses-tu être aussi fière de moi que je le suis de toi et que nous continuions à nous soutenir jusqu'à ce que nous arrivions enfin chacun à réaliser nos rêves.

# Sommaire

Sommaire .....	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	11
INTRODUCTION .....	14
Partie 1 : La schizophrénie.....	16
1.1) Définition et épidémiologie.....	16
1.2) Diagnostic clinique.....	16
1.3) Symptômes .....	17
1.4) Comorbidités associées de la maladie .....	18
1.4.1) Dépression et risque suicidaire.....	19
1.4.2) Syndrome métabolique originel et surmortalité liée aux risques cardiovasculaires.....	19
1.4.3) Troubles alimentaires .....	21
1.4.4) Troubles de la santé bucco-dentaire .....	22
1.4.5) Pathologies respiratoires.....	23
1.4.6) Ostéoporose .....	24
1.4.7) Cancers .....	24
1.4.8) Infections .....	25
1.4.9) Addictions.....	25
1.5) Retentissements bio psycho-sociaux de la maladie.....	28
1.5.1) Difficultés de communication et d'insertion sociale .....	28
1.5.2) Impact familial.....	30
1.5.3) Violence et accidents.....	31
1.5.4) Coût .....	31
Partie 2 : La prise en charge médicamenteuse de la maladie.....	32
2.1) Les neuroleptiques.....	32
2.1.1) Les neuroleptiques de 1ère génération .....	32
2.1.2) Les antipsychotiques de 2e génération.....	42
2.1.3) Effets indésirables des neuroleptiques et antipsychotiques.....	45
2.1.4) Le développement des formes injectables retards .....	58
Partie 3. Optimisation de la prise en charge thérapeutique de l'hôpital à l'officine des patients atteints de schizophrénie.....	68
3.1) Recommandations officielles de la prise en charge de la schizophrénie.....	68
3.1.1) Stratégies thérapeutiques actuelle de la schizophrénie.....	68
3.1.2) Recommandations de suivi somatique .....	73

3.1.3) L'alliance thérapeutique .....	80
3.1.4) Mesures de psycho-éducation.....	81
3.1.5) Coordination ville-hôpital.....	84
3.2) Etat des lieux de la surveillance somatique dans un Centre Hospitalo Universitaire (CHU) .....	85
3.2.1) Définition d'une EPP.....	85
3.2.2) Modalités de l'EPP conduite au sein du service de psychiatrie adulte du CHU de Caen et validation institutionnelle .....	86
3.2.3) Résultats du premier tour de l'EPP.....	88
3.2.4) Actions correctives .....	90
3.3) Perspectives d'optimisation de la prise en charge des patients atteints de schizophrénie dans le cadre d'une meilleure coordination ville-hôpital.....	91
3.3.1) Rôle du pharmacien d'officine dans la coordination ville-hôpital .....	91
3.3.2) Aperçu des attentes des professionnels de santé psychiatres, médecins et pharmaciens .....	109
3.3.3) Le guide thérapeutique de sortie : une liaison de l'hôpital avec la ville .....	120
3.3.4) L'entretien de sortie d'hôpital .....	121
CONCLUSION.....	123
BIBLIOGRAPHIE.....	124
ANNEXES.....	137

# LISTE DES ABREVIATIONS

AFPBN : association française de psychiatrie, biologie et neuropsychopharmacologie  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AGE : produits de glycation avancés  
ALAT : alanine amino transférase  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament  
AOD : anticoagulants oraux directs  
AP : activité physique  
APAP : antipsychotiques d'action prolongée  
APG : antipsychotiques de première génération  
ARS : agence régional santé  
ASAT : Aspartate aminotransférase  
ASG : antipsychotique de seconde génération  
ASMR : amélioration du service médical rendu  
AVK : anti vitamine K  
BI : Bilan initial  
BPCO : broncho pneumopathie obstructive  
BPT : bilan pré thérapeutique  
CAMP : centre d'Accueil Médico-Psychologique  
CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues  
CHU : centre hospitalo universitaire  
CRPV : centre régional de pharmacovigilance  
DCI : dénomination commune internationale  
DMO : densité minérale osseuse  
DMP : dossier médical partagé  
DP : dossier pharmaceutique  
DPC : développement professionnel continu  
ECG : électrocardiogramme  
EEG : électroencéphalogramme  
EE : d'expression émotionnelle  
EI : effet indésirable

EPP : évaluation des pratiques professionnelles  
ETP : Education Thérapeutique du Patient  
FFP-CNPP : Fédération Française de psychiatrie et conseil national professionnel de psychiatrie  
FID : fédération internationale du diabète  
HAS : haute autorité de santé  
HDJ : hôpital de jour  
HTA : hypertension artérielle  
HDL : High Density Lipoproteins  
HHS : axe hypothalmo-hypophysosurrénalien  
HPST : loi Hôpital Patients Santé et Territoires  
IM : intramusculaire  
IMC : Indice de masse corporelle  
LDL : low density lipoprotein  
LSD : diéthylamide de l'acide lysergique  
MCO : médecine chirurgie obstétrique  
NAP : neuroleptiques injectables d'action prolongé  
NFS : numération formule sanguine  
OMS : organisation mondiale de la santé  
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

# LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

## Figures

Figure 1 : Représentation des voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie

Figure 2 : Structure chimique des phénothiazines

Figure 3 : Structure chimique des butyrophénones

Figure 4 : Structure chimique des diphénylbutylpipéridines

Figure 5 : Structure chimique des thioxanthènes

Figure 6 : Structure de la loxapine

Figure 7 : Structure d'un noyau benzamide substitué

Figure 8 : Représentation de la classification de Deniker et Ginestet

Figure 9 : Etoile de Liège d'après Bobon et al

Figure 10 : Structure de la clozapine

Figure 11 : Structure de l'aripiprazole

Figure 12 : Structure de l'aripiprazole

Figure 13 : Facteurs pharmacodynamiques pouvant moduler la prise de poids ou le syndrome métabolique

Figure 14 : Arbre décisionnel de la schizophrénie d'après le Vidal recos

Figure 15 : Représentation de la proportion de patients traités par antipsychotiques d'action prolongée chez les psychiatres hospitaliers

Figure 16 : Représentation de la proportion de patients traités par antipsychotiques d'action prolongée se présentant à l'officine

Figure 17 : Représentation de la connaissance des traitements retards par les officinaux

Figure 18 : Graphique représentant de l'avis des psychiatres hospitaliers et internes sur le bénéfice des formes retards pour les patients

Figure 19 : Graphique représentant de l'avis des psychiatres hospitaliers et internes sur l'impact de la voie d'administration sur l'observance médicamenteuse

Figure 20 : Graphique représentant les effets indésirables rencontrés avec les formes retards selon le panel interrogé

Figure 21 : Graphique représentant les avis du panel interrogé sur le souhait d'informations exprimé par les patients

Figure 22 : Graphique représentant la proportion des avis positifs dans chacune des différentes catégories du panel interrogé quant au souhait exprimé d'information par les patients

Figure 23 : Graphique représentant la proportion de patients venant chercher son traitement en main propre

Figure 24 : Graphique représentant l'avis des psychiatres hospitaliers sur l'utilité de la conciliation médicamenteuse

Figure 25 : Graphique représentant les avis du panel interrogé sur l'utilité d'un guide thérapeutique remis au patient

Figure 26 : Graphique représentant la proportion de votes positifs quant à l'utilité du guide thérapeutique selon les catégories de personnes du panel interrogé

Figure 27 : Graphique représentant les informations souhaitées dans le guide par le panel interrogé

## **Tableaux**

Tableau 1 : Les phénothiazines : dénomination et noms commerciaux

Tableau 2 : Les Butyrophénones et apparentés : dénominations et noms commerciaux

Tableau 3 : Dénomination et Noms commerciaux des thioxanthènes

Tableau 4 : Dénomination et noms commerciaux des dibenzoxazépines

Tableau 5 : Dénomination et noms commerciaux des benzamides substitués

Tableau 6 : Dénominations et noms commerciaux des dibenzodiazépines

Tableau 7 : Dénominations et noms commerciaux des benzisoxazoles

Tableau 8 : Dénomination et noms commerciaux des quinolinones

Tableau 9 : Récapitulatif sur les indications et propriétés pharmacologiques des neuroleptiques et antipsychotiques selon le RCP

Tableau 10 : Neuroleptiques d'action prolongée NAP sous forme injectable commercialisés en France

Tableau 11 : Les différents antipsychotiques d'action prolongée

Tableau 12 : Critères préférentiels à l'utilisation d'un NAP ou APAP

Tableau 13 : Patients qui ne doivent pas bénéficier d'APAP

Tableau 14 : Examens recommandés par l'HAS

Tableau 15 : Recommandations de surveillance métabolique selon l'AFSSAPS

Tableau 16 : Recommandations de surveillance de la FFP-CNPP

Tableau 17 : Fréquence des examens retrouvés lors de l'EPP

Tableau 18 : Principales interactions médicamenteuses avec les antipsychotiques et conseil du pharmacien

Tableau 19 : Récapitulatif des principaux effets indésirables détectables au comptoir et conseils associés (inspiré du RCP)

# INTRODUCTION

D'après l'Inserm c'est près d'1% de la population française qui est concernée par la schizophrénie. Cela représente plus de 600 000 personnes et 20 % des hospitalisations psychiatriques.

Depuis la découverte de la chlorpromazine en 1952, première molécule neuroleptique, le développement des antipsychotiques a permis de constituer un arsenal thérapeutique qui a contribué à l'amélioration de la prise en charge des symptômes et de la qualité de vie grâce au retour en ambulatoire des patients.

Les antipsychotiques sont devenus le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie, notamment ceux de seconde génération, moins pourvoyeurs d'effets indésirables que ceux de première génération, et désormais recommandés en première intention. Malgré l'indéniable amélioration du contrôle des symptômes, la maladie n'est quasiment jamais entièrement guérissable et de nombreux effets indésirables, problèmes d'observance et autres contraintes viennent noircir le pronostic des patients.

C'est pourquoi depuis une vingtaine d'année, faute d'innovation thérapeutique et dans une optique d'amélioration de l'observance médicamenteuse les antipsychotiques injectables d'injection prolongée ont été développés. Les avis divergents quant à leur réelle plus-value par rapport aux formes orales et le manque de recul sur leur utilisation ainsi que sur leur profil cinétique au long cours constituent des freins à une utilisation systématique. Néanmoins l'amélioration de l'observance et la diminution des rechutes sont des critères de sécurité qui font tendre les praticiens à de plus en plus les employer. Les antipsychotiques injectables retardés sont aujourd'hui préconisés dans le traitement de maintien de la schizophrénie et ce dès le premier épisode. Leur prescription peut ainsi être envisagée dans un contexte d'alliance thérapeutique chez un patient stabilisé mais requiert une surveillance accrue de la part de l'équipe soignante.

Ces traitements sont compliqués et nécessitent une implication et une coordination de tous les professionnels de santé acteurs du parcours de soin du patient. Le pharmacien d'officine fort de son expérience et de sa proximité avec le patient est ainsi un des acteurs clés dans le bon déroulement des soins. Ses missions éducatives et de sécurité concourent à la qualité de la prise en charge des patients et au renforcement de la relation patient-soignant, l'observance et l'alliance thérapeutique.

La première partie de ce travail retrace les particularités diagnostiques et enjeux de la maladie. La seconde fait état des différentes thérapeutiques médicamenteuses existantes. Pour finir, après avoir situé la place des antipsychotiques injectables dans la stratégie thérapeutique actuelle de la schizophrénie, la dernière partie propose différents axes d'optimisation de la prise en charge des patients atteints de schizophrénie ce de leur hospitalisation jusqu'à leur retour en ambulatoire.

# Partie 1 : La schizophrénie

Les enjeux de la prise en charge de la schizophrénie sont de plusieurs ordres tant le retentissement de celle-ci peut être varié et toucher de nombreux **aspects physiologiques et psychologiques de l'individu**.

## 1.1) Définition et épidémiologie

La schizophrénie est une psychose caractérisée par la désagrégation de la personnalité et une perte de contact avec la réalité. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) il est désormais établi que la prévalence de la schizophrénie est évaluée entre 0,5 et 1 % de la population dans tous les pays. (1-3) Le trouble, toujours grave, évolue **par poussées** avec parfois de longues périodes sans rémission. Les symptômes de souffrance, angoisse, dépression et déclin de la maladie sont caractéristiques de la **phase d'état** de la maladie et **sont toujours présents** en plus ou moins grande intensité. La manifestation d'épisodes institue **une rupture** dans la vie du sujet dont l'évolution dépend beaucoup de la forme clinique et du traitement. Il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur car la prise en charge de la maladie représente entre **1,1 et 2%** de la dépense nationale de santé avec en France une majeure partie allouée aux prestations de soins ambulatoires avec près de 13% du coût total du système sanitaire, 8% aux médicaments, plus de 3% aux consultations médicales et enfin 2% aux soins hospitaliers. (3,4)

## 1.2) Diagnostic clinique

Le diagnostic de la schizophrénie est défini selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM-V (5) par un ensemble de critères qui doivent pour certains avoir été présents pendant au moins un mois et pour d'autres pouvant persister au moins 6 mois. Ainsi des épisodes ponctuels vont être ponctués de **délires, hallucinations** et comportements moteurs anormaux tandis que le reste du temps la maladie sera associée à une **pensée désorganisée** et des symptômes appartenant aux **troubles de l'humeur**. Dans un tiers des cas la maladie se manifeste par **ces crises ou épisodes aigus** dont le premier est généralement le plus violent. Dans deux tiers des cas la maladie se développe lentement et plusieurs années peuvent s'écouler avant le premier épisode. (6) Une fois la première crise passée, la maladie peut être **ponctuée par des épisodes récurrents** ou **phases de rechutes** ce qui en rend **sa prise en charge difficile**.

Les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie sont complexes et ne sont encore pas tous élucidés. Néanmoins il est convenu aujourd'hui que la schizophrénie repose sur l'existence d'une **hyperdopaminergie mésolimbique** à l'origine des symptômes positifs et

d'une **hypodopaminergie mésocorticale** à l'origine des symptômes négatifs et des troubles cognitifs. (1,7)

Même si le plus grand facteur de risque retrouvé est d'ordre **génétique**, ses causes sont multifactorielles. (2,8) Les sujets dont un parent proche souffre de schizophrénie ont une probabilité plus forte de développer la maladie (6) et récemment des progrès ont été faits dans l'identification de gènes impliqués directement dans la maladie. (8) Ces gènes interagissent très probablement avec les autres facteurs de risque environnementaux tels que **des traumatismes précoces** (6), **la consommation de substances psychoactives, les complications obstétricales** (prématurité, faible poids, hypoxie périnatale), ou **l'éducation** reçue des parents.

### 1.3) Symptômes

Les symptômes les plus caractéristiques de la maladie sont ceux **dits positifs** car c'est ceux qui apparaissent en premier lors de la phase aiguë de la maladie et font le plus de bruit. Ils correspondent à une **décompensation psychotique brutale** qui amène la personne à avoir un comportement incompréhensible ou anormal. La plupart du temps les patients présentent un tableau clinique de troubles de la pensée qui génère la sensation d'être incompris.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont (2,5,6,8) :

- **Des idées délirantes** : fausses croyances tenues qui ne sont pas partagées par la majorité des personnes
- **Des hallucinations** avec différents thèmes comme la persécution, mégalomanie, jalousie, religion, sexe...
- **Des troubles de la pensée** qui se manifestent par un discours désorganisé, illogique ou déformé
- Un comportement désorganisé ou catatonique
- Des actes impulsifs ou inhabituels
- Une méfiance à l'égard du monde environnant avec attirance pour des psychologies parallèles
- Des symptômes d'allure obsessionnelle ou phobique concernant leur propre corps

Les symptômes dits négatifs sont plus difficiles à déceler car ils traduisent un **déclin des aptitudes habituelles**. Ceux-ci apparaissent généralement avant les symptômes positifs et peuvent persister après la phase aiguë de la maladie alors même que la personne est stabilisée.

Les plus fréquents sont (2,5,6,8) :

- **Une difficulté à communiquer**
- **Une difficulté à ressentir du plaisir**
- Un manque d'énergie

- Une perte de volonté
- **Un émoussement affectif**
- Un retrait social
- Symptômes affectifs

Enfin la maladie est caractérisée par **des symptômes cognitifs** (5,6,8,9) qui sont les plus durs à prendre en charge. Ils affectent le fonctionnement normal du cerveau des personnes atteintes en touchant la plupart des processus mentaux nécessaires au quotidien.

On retrouve souvent une altération à différents niveaux :

- L'habileté
- Le raisonnement
- L'analyse
- La mémoire
- L'apprentissage
- La motivation

Il existe plusieurs formes cliniques de schizophrénie car la maladie se manifeste d'une façon différente selon les personnes. On observe alors plusieurs tableaux cliniques avec certains symptômes qui peuvent prédominer et conduisent à des tableaux cliniques très variés. (8) Certains tableaux reviennent fréquemment et sont décrits, comme par exemple la **schizophrénie paranoïde** où les symptômes positifs seront majoritaires (de meilleur pronostic), la **schizophrénie hébéphrénique** caractérisée par une apathie et un manque de motivation constant, ou la **schizophrénie catatonique** qui se manifeste par un comportement moteur anormal, une rigidité, de la stupeur et de l'agitation.

## **1.4) Comorbidités associées de la maladie**

Plus de 80 % des patients se rétablissent après un premier épisode de psychose mais seulement 20 % n'auront jamais d'autres épisodes. (10) En dehors des épisodes de rechutes, la maladie évolue comme toutes les maladies chroniques. Malgré une stabilisation apparente, elle entraîne des manifestations physiologiques et psychologiques qui doivent être prises en charge par les équipes médicales et soignantes.

### 1.4.1) Dépression et risque suicidaire

La dépression chez le patient souffrant de schizophrénie est fréquente mais est souvent assimilée directement aux symptômes du sujet en période de crise.(10–12) Pourtant Ortega et son équipe ont montré que l'on retrouvait plus de **dépression chez le sujet âgé** souffrant de schizophrénie que dans la population générale du même âge, sans distinctions entre les sexes, contrairement à la population générale (plus de dépression chez les femmes âgées). La prévalence des patients dépressifs chez le sujet schizophrène âgé **rejoignait également celle des sujets schizophrènes plus jeunes.** (12)

En fait, les crises caractérisées essentiellement par des symptômes positifs tels que les hallucinations, délires, troubles de la pensée et du comportement diminuent en intensité au fil du temps en faveur des symptômes négatifs et affectifs. Ainsi l'émoussement affectif, l'avolition<sup>1</sup>, le repli sur soi et **la dépression** sont beaucoup plus difficiles à enrayer. Ils bénéficient d'une certaine stabilisation avec le temps mais perdurent malgré les traitements médicamenteux et suivis psychologiques. Les taux de dépression chez ces patients sont donc estimés à 1,5 à 3 fois plus élevés que dans les populations de sujets du même âge ne souffrant pas de schizophrénie. (11) Ceci est d'autant plus important pour **des patients âgés** pour lesquels les symptômes dépressifs vont de pair avec une santé physique altérée, des revenus faibles et un réseau relationnel pauvre. (11)

Puisqu'il est fréquent que la personne atteinte de schizophrénie ressente de l'anxiété, de la tristesse et des sentiments dépressifs il faut être particulièrement vigilant au **risque suicidaire**. La dépression est le premier facteur de risque de suicide et celui-ci est plus grand chez les personnes souffrant de schizophrénie que dans la population générale.(13–15) Les idées suicidaires doivent être prises très au sérieux et doivent inciter à mettre en place des techniques de prévention du syndrome dépressif ainsi que toute coexistence avec une substance psychoactive qui entretiendrait ce phénomène.(15) L'OMS estime à plus de 800 000 le nombre de suicides chaque année dans le monde attribuable aux troubles mentaux. (3)

### 1.4.2) Syndrome métabolique originel et surmortalité liée aux risques cardiovasculaires

Le syndrome métabolique est défini par la Fédération Internationale du Diabète (FID) par

---

<sup>1</sup> réduction ou absence d'actes volontaires, la difficulté à s'impliquer et à poursuivre des objectifs programmés.

(16) :

- **une obésité abdominale** définie par un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm pour un homme et 80 cm pour une femme

et au moins deux des critères suivants :

- **triglycérides** > 150 mg/dl ou traitement spécifique en cours
- HDL < 40 mg/dl chez les hommes et < 50 mg/dl chez les femmes ou traitement spécifique en cours
- **Tension artérielle** > 130 mmHg/85mmHg ou traitement spécifique en cours
- Hyperglycémie > 100 mg/dl ou traitement spécifique en cours d'un diabète de type 2

Les comorbidités cardiovasculaires chez les patients schizophrènes sont nombreuses. Le diabète souvent associé à **l'obésité, l'hypercholestérolémie et le tabagisme actif** sont les 3 principaux facteurs de risque, rencontrés chez 75 % des patients atteintes et expliquent la surmortalité cardiaque dans cette population. (14,17–20)

Si l'association entre schizophrénie et syndrome métabolique induit par les traitements antipsychotiques est admise depuis longtemps (*cf* 2.1.3), il peut exister néanmoins un **syndrome métabolique dit « originel »**. C'est le constat que réalise Rami Bou Khalil en 2011 à la lecture d'une trentaine d'articles faisant état de la relation qui relie le syndrome métabolique et la schizophrénie en dehors de tout traitement antipsychotique. (21)

Il semblerait tout d'abord que **l'obésité abdominale** chez les patients schizophrènes soit fréquente. En effet une des études relatées par l'auteur montre que si l'adiposité corporelle totale entre des sujets atteints de schizophrénie et des sujets sains ne diffère pas, la masse lipidique intra abdominale quantifiée par tomographie à coupe fine chez les patients schizophrènes **et naïfs de tout traitement** est significativement plus élevée que pour les témoins (jusqu'à 3 fois plus élevée). (21) Une autre étude arrive aux mêmes conclusions et démontre également qu'après six mois de traitement par des antipsychotiques atypiques (rispéridone et olanzapine), l'indice de masse corporelle (IMC) des patients était augmenté de 19,5 % alors que l'obésité intra abdominale n'était pas significativement augmentée, ce qui laisse bien prétendre que l'obésité intra abdominale est un facteur **indépendant de tout traitement**. (21)

Une autre hypothèse du syndrome métabolique **originel** serait l'**excès de sécrétion de glucocorticoïdes** (hormones hyperglycémiantes) retrouvé chez le phénotype de ces patients. Il existe un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien (HHS) dans cette population qui est lié à **une sensibilité excessive au stress métabolique**. Ce stress est en fait retrouvé de

manière continue chez les sujets atteints de schizophrénie car celui est lié au délire et aux hallucinations. L'axe HHS s'active donc de façon permanente, provoquant **une production excessive de cortisol**, ce qui conduit à une **hyperstimulation dopaminergique** et donc à des symptômes psychotiques. C'est cette augmentation des taux plasmatiques de cortisol qui montre une **corrélacion directe** avec l'obésité abdominale. De plus les récepteurs aux glucocorticoïdes fréquemment trouvés au niveau de l'hippocampe et qui jouent un rôle important dans le rétrocontrôle négatif de l'activité de l'axe HHS sont rares chez les sujets atteints de schizophrénie, ce qui provoque chez eux une **absence de l'inhibition physiologique** exercée par le cortex préfrontal et donc à une **hyperstimulation dopaminergique**. (21)

Par ailleurs il est constaté que le risque **d'apparition d'un diabète de type 2** est plus élevé chez les patients atteints de schizophrénie par rapport à la population générale car reliée à la forte prévalence de l'obésité chez ces mêmes patients. (13) Les études montrent une élévation du facteur de croissance lié à l'insuline IGF-II ce qui induit une **résistance à l'insuline et favorise l'apparition d'un diabète de type 2**. (13) D'autres montrent une **prédisposition génétique** chez 30% d'entre eux au syndrome métabolique par transmission héréditaire de certaines régions génétiques incriminées dans la **prise de poids excessive ou du diabète de type II**. (13)

Enfin il semblerait qu'une **dysrégulation du système nerveux autonome** soit décrite chez les patients schizophrènes traités. (14) Ces altérations pourraient aussi être responsables de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire par l'augmentation du tonus cardiaque sympathique pouvant conduire à de sévères troubles sévères du rythme ventriculaire et ischémies myocardiques.

Le syndrome métabolique est à **repérer systématiquement** car c'est un outil de prédiction de l'émergence d'atteintes dont les complications à terme sont sévères : coronaropathie, rétinopathie, néphropathie, neuropathie, artériopathie, accident vasculaire cérébral... et qu'il est directement responsable de l'augmentation du nombre de **décès pour cause cardio-vasculaire** dans cette population.

### 1.4.3) Troubles alimentaires

Les **troubles compulsifs alimentaires (TCA)** sont également fréquents et sont une des nombreuses comorbidités de la maladie à prendre en compte.

Peu d'études s'intéressent spécifiquement au lien entre l'expression de la maladie et de troubles de l'alimentation pourtant la revue de la littérature montre une prévalence de différents TCA de

deux à trois fois plus élevée dans la schizophrénie qu'en population générale. (22) C'est l'**hyperphagie nocturne** et l'**hyperphagie boulimique** qui sont le plus fréquemment retrouvés car plus rapportés par les patients en comparaison avec l'anorexie mentale. (1,23)

Ceux-ci seraient liés à plusieurs phénomènes :

- **accumulation excessive des produits de glycation avancés (AGE)** dans la schizophrénie associée de manière concomitante à un déficit du système antioxydant qui participe à leur élimination physiologique (22)
- **Des sensations de craving** (envie irrésistible de consommer une substance) plus importantes chez cette population après le dîner et au moment de se coucher qui entraînent les hyperphagies nocturnes. (1)
- Des **difficultés à dormir** et majorée par les effets indésirables de la consommation de médicaments induisant le sommeil tout comme les antipsychotiques de seconde génération qui souvent augmentent l'appétit. (1)
- La **dépression et les symptômes dépressifs** en général qui affectent l'appétit et se retrouvent très fréquemment dans la symptomatologie schizophrénique (*cf 1.4.1*)

Ces conduites semblent décrites comme **une échappatoire** aux tensions internes de la maladie et qui permettraient aux patients de créer une autre identité à leur corps et de le ressentir à travers une autre sensation que celles engendrées par la maladie, grâce à la sensation de faim ou de satiété. (1)

Ces TCA alimentent les comorbidités liées à la maladie telles que l'obésité, les maladies cardiovasculaires, le diabète et autres dyslipidémies et constituent donc un autre enjeu de la prise en charge des patients.

#### **1.4.4) Troubles de la santé bucco-dentaire**

Les patients schizophrènes apparaissent également comme une population à risque pour les pathologies bucco-dentaires (19) puisque plusieurs facteurs se cumulent :

- **L'obésité** qui est un facteur de risque du diabète de type 2 favorisant les parodontopathies
- **Le tabagisme, l'alcool et les excès de drogues** fréquemment associés à la schizophrénie et qui sont également un facteur de risque de survenue de cancers de la cavité orale
- **La densité minérale osseuse** des patients souffrant de schizophrénie qui diminue et favorise les pertes dentaires, en lien avec un régime alimentaire carencé

- **Fragilité de la muqueuse gingivale**, les angines et mycoses fréquentes, du fait d'une hygiène défailante
- Les **troubles liés aux traitements neuroleptiques** comme des tachyphagies ou fausses routes
- Les **caries** favorisées par le traitement antipsychotique (sécheresse buccale entraînant une prolifération bactérienne anormalement élevée).

#### 1.4.5) Pathologies respiratoires

Les pathologies respiratoires représentent une cause de mortalité importante chez les patients atteints de schizophrénie, avec 17 % des décès. (14) Ceci s'explique en partie par une **surconsommation de nicotine** favorisant ainsi la survenue de maladies respiratoires liées au tabagisme. (13,24) Néanmoins, si la forte imprégnation tabagique de ces personnes explique la majorité de ces troubles, il semble également que des **facteurs intrinsèques** comme des **altérations des mécanismes inflammatoires** et des **anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien** contribuent à la survenue de manifestations atopiques telles que l'**asthme**, plus fréquent chez les patients atteints de schizophrénie que dans la population générale. (14)

Certains expliquent une altération de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de schizophrénie, avec une **diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)** par la forte prévalence de l'obésité parmi les sujets inclus dans leur étude (un tiers des patients) et soulignent l'importance de ce facteur de risque dans la survenue de maladies respiratoires, outre le tabagisme. (25)

La schizophrénie semble également être associée à la survenue de bronchopneumopathies obstructives et de pathologies pulmonaires telles que la pneumonie et toujours indépendamment du tabagisme. (26)

Les patients souffrant de schizophrénie sont dès lors considérés plus à risque de développer des troubles respiratoires et notamment une broncho pneumopathie obstructive (BPCO), une exploration fonctionnelle respiratoire est ainsi recommandée si ce diagnostic est suspecté. (27)

#### 1.4.6) Ostéoporose

L'ostéoporose est une affection du squelette caractérisée par une faible densité minérale osseuse (DMO) et un trouble de la cohésion de l'os, qui rendent l'os plus fragile et augmentent le risque de fractures. Plus d'un patient schizophrène sur huit souffre d'ostéoporose et contrairement à la population en général, ce sont les hommes qui sont le plus atteints. Il existe une **diminution de la densité minérale** osseuse des patients souffrant de schizophrénie liée à leur mode de vie qui leur confère une **carence en calcium**. (19) Le tabagisme et l'alcool entraînent des troubles du taux des hormones calcitropes (vitamine D, parathormone et calcitonine), qui sont co-responsables de l'équilibre en calcium dans l'organisme et de l'absorption de calcium dans le système gastro-intestinal. L'alcool a en outre une influence néfaste sur le **fonctionnement du foie** qui joue un rôle central dans l'activation de la vitamine D, cette dernière étant essentielle à l'absorption de calcium dans le système digestif. En cas de carence en vitamine D, l'organisme ne parvient pas à absorber suffisamment de calcium. Le tabagisme et une consommation d'alcool excessive ont également un **effet négatif sur les hormones** (entre autres les œstrogènes) et sur le fonctionnement des ostéoblastes (cellules responsables de la formation du tissu osseux). Par ailleurs les troubles schizophréniques étant développés majoritairement plus par les hommes et plus précocement, ceux-ci s'exposent à ces facteurs de risque de l'ostéoporose plus longtemps. (28)

#### 1.4.7) Cancers

Les néoplasies, cancer du poumon inclus, constituent la deuxième cause de mortalité chez les patients schizophrènes, représentant 19 % des décès. (14) L'étude de l'incidence des cancers liés à la schizophrénie ne montre pourtant pas de risque global majoré **directement attribuable à la maladie mais seulement de par le style de vie de cette population**. (14,20)

C'est pourquoi nous retrouvons une mortalité importante par **cancers du poumon**, surtout chez les hommes, du fait de leur tabagisme très fréquent ainsi qu'une incidence élevée des **cancers du sein** chez la femme attribuable à la nulliparité, à l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques (*cf 2.1.3*) et à l'obésité, là encore bien souvent retrouvés dans cette population. (14,27)

Du fait des nombreux facteurs de risques cumulés de ces patients, les cancers ORL, du poumon et du sein sont fréquemment développés et bien souvent dépistés trop tard à cause des

symptômes négatifs qui sont un frein à la demande de soins et un retard à la prise en charge. (19,27)

#### 1.4.8) Infections

La prévalence de l'infection au VIH chez les patients atteints de schizophrénie est au moins doublée par rapport à celle de la population générale. Celle de l'infection à l'hépatite C serait elle aussi augmentée en raison de l'imprégnation de substances psychoactives, (14) ainsi qu'un manque d'accès à l'information sur la transmission et la prévention de ces maladies. La haute autorité de santé (HAS) préconise une recherche **systematique des comorbidités addictives** chez les patients schizophrènes et recommande une prise en charge adaptée pour le sevrage et le maintien de l'abstinence. (29) Des programmes spécifiques de prévention, d'éducation et d'information concernant le risque de transmission du VIH et du VHC devraient être intégrés dans la prise en charge de ces patients.

#### 1.4.9) Addictions

L'enquête ECA publiée en 1990 a été une des premières études de grande ampleur à estimer que le phénomène d'addiction touchait 47% des personnes atteintes de schizophrénie comparativement à 13,5% dans la population générale. (30) Les patients atteints de schizophrénie ont près **de 5 fois plus de problèmes de dépendance** que les personnes sans affections psychiatriques et cela sans compter le tabac.

Plusieurs liens potentiels sont décrits pour expliquer l'incidence de la toxicomanie et de la dépendance chez les patients atteints de schizophrénie. La schizophrénie en affectant les circuits neuronaux aussi impliqués dans la médiation de la sensation de récompense à la drogue, conduit à une **vulnérabilité accrue à la dépendance**. En effet les anomalies dans la formation de l'hippocampe et le cortex frontal associés à la schizophrénie **affecteraient le contrôle « naturel » inhibiteur** sur les comportements de recherche de drogue en perturbant la régulation de plusieurs neurotransmetteurs, tels que le glutamate et la dopamine. (24)

Outre l'explication neurobiologique, trois modèles d'interaction entre addiction et schizophrénie ont émergé au vu des analyses cliniques et des données épidémiologiques. (31) Les études épidémiologiques indiquent que le premier épisode psychotique, ainsi que l'expérimentation de drogues toxicomanogènes et apparition des troubles de dépendance, se

produit à l'adolescence ou à l'âge adulte. L'hypothèse d'une **vulnérabilité génétique** commune aux patients addicts et souffrant de troubles psychotiques est donc soulevée. (24,30,31) Durant cette période de transition vers l'âge adulte, divers facteurs de vulnérabilité génétique et environnementale sont retrouvés : famille et influences sociales (éducation, religion, école, mode), traumatisme précoce dans la vie, précarité, pauvreté du lobe frontal etc. Tous **interagissent avec les changements** dans le cerveau et son fonctionnement ce qui peut contribuer à **cette période** au développement d'un trouble psychiatrique et de la toxicomanie. (24) On retrouve ainsi d'une part un taux élevé de problèmes d'addiction dans le cercle familial des patients psychotiques, et d'autre part un taux élevé de troubles psychotiques chez des apparentés addicts. (30)

L'autre hypothèse suggère que les **conduites addictives pourraient provoquer la schizophrénie**. (31) Les principales molécules concernées sont les hallucinogènes comme le LSD, les psychostimulants comme la cocaïne et enfin les amphétamines et le cannabis. Effectivement chez la plupart des patients, la consommation de substances psychoactives précède le premier épisode psychotique. Et même si le lien avec le cannabis est suspecté dans l'apparition des épisodes psychotiques aigus, (qualifiées de psychoses cannabiques) mais pas encore entièrement admis, il est certain que les autres substances psychoactives comme l'alcool ou les opiacés ont un **rôle aggravant voire déclencheur** dans certaines formes de schizophrénie à début précoce. (24,30)

Enfin, les explications de l'augmentation de l'incidence de la toxicomanie dans la schizophrénie ont été dominées par **l'hypothèse de l'automédication**. (24,31) Les substances psychoactives seraient consommées par les patients psychotiques pour **mieux supporter leurs symptômes** et en particulier les symptômes négatifs, tels que l'apathie et le retrait social, la dysphorie et les problèmes de sommeil, mais aussi pour diminuer l'inconfort des effets indésirables de médicaments antipsychotiques. La consommation de tabac à elle seule serait en fait un « traitement » de certains symptômes. (18) Il est entendu par-là que fumer pourrait diminuer les symptômes négatifs par le biais d'une libération accrue de dopamine au niveau du cortex préfrontal. (13,24)

La consommation de substances psychoactives est variable d'un individu à l'autre mais certains toxiques sont les plus fréquemment retrouvés. La fréquence de la **consommation de tabac** chez les patients schizophrènes varie entre 60 et 90 % des sujets selon les études contre 23 à 30 % en population générale. (18) Les patients fument beaucoup (plus d'un paquet par jour), inhalent la fumée plus profondément. Comme en population générale, la consommation

de tabac est liée aux autres dépendances et les drogues les plus consommées sont l'alcool, le cannabis, la cocaïne et les amphétamines. (30)

La deuxième drogue la plus consommée chez les patients atteints de schizophrénie est l'**alcool** avec, une proportion de 20% à 50% d'entre eux qui présenteraient une dépendance ou une utilisation abusive. Celle-ci **peut masquer** les signes de la schizophrénie avec un retard au diagnostic et donc à l'accès aux traitements, ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic pour le patient. (30) De plus le risque de suicide est augmenté chez les patients schizophrènes souffrant de dépendance à l'alcool, certaines études évoquant un risque multiplié par 3. (32)

**Le cannabis** est la substance illicite la plus consommée par les patients atteints de schizophrénie. Les motivations principales à l'abus de ces substances sont l'**amélioration** des troubles de l'humeur, une réduction de l'anxiété, une amélioration des troubles du sommeil, un remède à l'ennui et une atténuation des symptômes de la psychose. Les travaux de G. Awad ont notamment permis de mettre en évidence que la consommation de cannabis visait non seulement à modifier l'expérience de la maladie mais aussi **les effets indésirables des antipsychotiques** : anhédonie, avolition, dépression akinétique<sup>2</sup>. (3) Plusieurs études récentes ont étudié le facteur de risque lié à la consommation de cannabis pour les symptômes psychotiques. Il semblerait que consommation de cannabis soit associée à un risque accru d'apparition d'épisodes psychotiques, d'autant plus que le patient est jeune, période où le cerveau n'est pas encore mature. (24,30)

En ce qui concerne **la cocaïne**, selon certaines hypothèses, sa consommation serait une conséquence directe d'une défaillance des circuits de la récompense médiée par la dopamine chez le patient schizophrénique. En outre les patients schizophrènes pourraient en consommer pour contrer les effets extrapyramidaux des traitements antipsychotiques. En effet la cocaïne **inhibe le recaptage présynaptique** de la dopamine, produisant une augmentation accrue de la libération de dopamine synaptique limitant les effets extrapyramidaux des médicaments antipsychotiques mais **s'opposant à leur action**. Au final les patients schizophrènes qui abusent de cocaïne présentent un risque accru de suicide, sont moins observants avec le traitement et ont un taux d'hospitalisation plus élevé que les patients qui n'en consomment pas. (24)

**Les comportements addictifs** sans consommation de substances sont moins décrits mais existent bien. En 2015, sur plusieurs déclarations de dépendance au jeu et d'hypersexualité, *Santé Canada* a mis à jour l'information concernant l'aripiprazole pour inclure une mise en garde sur le risque de dépendance au jeu et l'inclusion de l'hypersexualité comme effet indésirable signalé (effets indésirables ayant été observés après la mise en marché du

---

<sup>2</sup> inertie des muscles, absence de parole et des mouvements spontanés

médicament). (33) En France notamment, cet effet indésirable est bien inscrit sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Bien que l'espérance de vie dans la population générale ait augmenté dans les pays développés, celle des patients atteints de schizophrénie stagne.(30) L'utilisation de substances licites dans le cadre de l'automédication comme illicites contribue à l'excès de mortalité chez cette population.

Cette liste des comorbidités affectant les patients atteints de schizophrénie est **non exhaustive**. Elle démontre cependant la multitude des enjeux qu'engendre la prise en charge de ces patients. Tous les troubles évoqués se recoupent et les avis sont sans équivoques sur le handicap qu'ils peuvent représenter dans la vie quotidienne des patients. L'anhédonie, l'avolition, et le repli sur soi que traduisent les symptômes négatifs et cognitifs directement attribuables à la maladie les empêchent d'avoir une vie active, ce qui favorise la sédentarité et les poussent bien souvent à se réfugier dans le tabagisme, les habitudes alimentaires médiocres et la consommation de toxiques. Ces comportements favorisent eux-mêmes la survenue de troubles somatiques notamment cardiovasculaires.

## **1.5) Retentissements bio psycho-sociaux de la maladie**

En dehors des conséquences de la maladie avec les comorbidités souvent associées, **l'impact social** de cette affection sur le quotidien des patients est à prendre en compte, d'autant plus que c'est un enjeu majeur en termes de santé public.

### **1.5.1) Difficultés de communication et d'insertion sociale**

Le critère B entrant dans la définition du DSM-V de la schizophrénie indique que « pour une partie significative du temps depuis le début de la perturbation, le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines importants, tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels, est nettement en dessous du niveau atteint avant le début ». (5)

Les difficultés de communication qu'ont les patients schizophréniques sont dues à de nombreux facteurs tels qu'une mauvaise **utilisation de la théorie de l'esprit, des troubles cognitifs et des fonctions exécutives** mais encore **des déficits syntaxiques et lexico-sémantiques**. (8,34–36)

Selon le modèle de Frith Heider, la **théorie de l'esprit** est la capacité à attribuer des états mentaux à soi-même ou à autrui. Les sujets schizophrènes avec une symptomatologie positive auraient un **déficit dans les représentations de leurs propres intentions et des intentions des autres**. (34) Le modèle de l'équipe de Versailles lui met l'accent sur la **désorganisation** des patients atteints de schizophrénie. Selon lui les troubles de la communication des sujets schizophrènes seraient expliqués par une perturbation dans les processus d'attribution d'états mentaux à autrui (rejoint le modèle de Frith) **en association** avec un déficit dans les **processus de contextualisation**. (34) Ces troubles altèrent directement les processus de cognition sociale que sont la perception et la compréhension émotionnelle. (37) Ils provoquent également une incapacité pour ces patients à exercer des pensées sur leurs propres pensées et d'avoir du recul ou une compréhension de la vie mentale d'autrui. (37)

De plus les domaines du **fonctionnement neurocognitif** et des fonctions exécutives altérés dans la schizophrénie sont nombreux.(9,35–37) Parmi les dysfonctionnements, on retrouve des **troubles attentionnels** que ce soit au niveau de la sélection de l'information ou de l'inhibition de stimuli extérieurs. Les informations sont donc mal exploitées et leur remémoration difficile. La mémoire implicite, ainsi que la mémoire procédurale et de travail sont **différents types de mémoire** qui se retrouvent particulièrement **affectés**. (35)

Ceci cumulé à des **déficits syntaxiques et lexico sémantiques** nombreux comme une pauvreté du discours et de son contenu ou au contraire une logorrhée, des néologismes, des approximations de mots, incohérences et autres raisonnements illogiques (8,35), les capacités à interagir de façon normale avec leur entourage sont très vite dépassées.

Tous ces processus mentaux touchés par la maladie impactent directement sur l'**incapacité à exercer efficacement une activité professionnelle** pour cette population. (36) L'altération des fonctions exécutives comme l'inhibition, la motivation ou l'anticipation (35) sont autant de facteurs qui ont également des conséquences néfastes sur la qualité des échanges sociaux et donc l'insertion dans n'importe quel milieu professionnel. (36)

Ainsi dans la schizophrénie, l'obtention d'un travail et la capacité à se maintenir sur son poste, qui font partie des principaux critères du rétablissement, sont fréquemment compromis et c'est pourquoi le taux de chômage est nettement plus élevé chez les patients atteints de schizophrénie. (14,36)

Par ailleurs, les patients atteints de schizophrénie ont également du mal à vivre de façon autonome plus les symptômes sont d'apparition précoce et plus ils sont négatifs et déficitaires plus le déficit d'interactions sociales sera grand. (34,38)

### 1.5.2) Impact familial

La schizophrénie représente un enjeu majeur de santé publique notamment en raison de la **charge pesant sur les aidants, les proches et les familles**. L'influence mutuelle de la maladie entre l'attitude de la famille et le comportement du patient est quelque chose d'important à prendre en compte.

La difficulté de communication et d'insertion sociale des patients nécessite une grande **implication de la famille**. En effet environ **un à deux tiers** des personnes atteintes de schizophrénie et troubles psychotiques apparentés **vivent avec**, ou ont des **contacts réguliers** avec un aidant familial. Parmi eux c'est près de 30 à 60 % qui souffrent d'une **détresse** importante. (39) De nombreux travaux ont montré que la présence d'un sujet schizophrène dans une famille était vécue comme un **fardeau objectif et subjectif**. (39) Le fardeau objectif peut être décrit par des **effets mesurables** sur le foyer comme des perturbation des relations au sein et en dehors de la famille, des restrictions des activités de loisirs, une charge financière difficile à supporter et des difficultés à cohabiter avec des comportements idiosyncrasiques. Le fardeau subjectif qualifie dès lors la **charge psychologique** ressentie à laquelle fait face les aidants et son impact sur leur bien-être physique et mental. (39)

En plus de l'impact émotionnel, psychologique, physique et économique, la notion de « fardeau des soins » implique des notions subtiles mais pénibles comme **la honte, la gêne, le sentiment de culpabilité et de blâme**. (3)

Réciproquement l'expression émotionnelle de la famille des patients atteints de schizophrénie **impacte directement sur l'évolution de leur maladie**. (3,40) Ces patients sont à plus haut risque d'hospitalisation ou de rechute. En effet ce risque est étroitement corrélé au concept d'expression émotionnelle (EE). (3,40,41) On entend par là le nombre de remarques critiques et/ou le degré de sollicitude anxieuse de l'entourage familial à l'égard du patient. Cette charge est pesante et peut engendrer des symptômes dépressifs chez les proches de malades, et à leurs tours, les symptômes dépressifs des proches contribuent négativement aux interactions familiales, en engendrant par exemple des conduites inadaptées face au malade.

Ainsi **la souffrance des aidants** d'un proche schizophrène représente un réel enjeu dans le parcours de soins des patients dans la mesure où elle implique des conséquences néfastes tant pour la famille que pour le patient lui-même.

### 1.5.3) Violence et accidents

L'isolement social, l'absence de famille ou de référents, la précarité économique, les difficultés de logement, les faibles ressources constituent un facteur de risque d'exposition aux **comportements de violence** qui sont particulièrement élevés dans la population de patients atteints de schizophrénie. (42,43)

Indépendamment de toute consommation de substances toxiques, le risque d'arrestation pour violence envers autrui est globalement **23 fois plus élevé** pour les femmes schizophrènes que pour celles de la population générale. Pour les hommes schizophrènes, le risque de violence par rapport aux non-malades est **multiplié par 4,6**. (42) De fait, plusieurs études rapportent que les hommes atteints de schizophrénie présentent **de 9 à 10 fois** plus de risques de commettre un **homicide** que les hommes sans troubles mentaux. Ce risque est d'autant plus important si on l'associe avec un abus de substances psychoactives ; le risque est alors **multiplié par 16** chez les hommes et **par 84** chez les femmes. (42)

Pour pouvoir améliorer l'action thérapeutique et préventive de ces cas de violences il est important d'identifier les profils en fonction de sous-groupes de patients. Ainsi il faudra faire la distinction entre un patient **schizophrène violent sous l'emprise de toxiques**, un patient **chronique** accompagné de signes neurologiques et neuropsychologiques traduisant des anomalies cérébrales structurales et un patient **paranoïde**, dont la violence entre dans le cadre d'un délire paranoïde de persécution, d'influence ou de grandeur. (42) Dans l'attente de mesures spécifiques d'aide à la vie quotidienne, la vigilance des proches, des aidants et des soignants reste toujours fortement sollicitée.

### 1.5.4) Coût

Tout ceci n'est pas sans induire un **surcoût en termes de santé publique**. Cette dimension économique-financière ne doit pas être négligée puisque la schizophrénie a un impact financier direct (coût des soins) et indirect (perte de productivité et impact sur la santé des aidants). Près de 2% des dépenses globales de santé sont consacrées au 1% de personnes souffrant de schizophrénie, ce qui représente un coût élevé comparativement à d'autres maladies selon l'OMS. En moyenne les dépenses pour chaque individu porteur de la maladie seraient **3,7 fois plus fortes que les dépenses de santé moyenne par habitant**.

En France, c'est environ **150 000 patients** souffrant de schizophrénie qui sont pris en charge chaque année par un établissement de santé, avec un **coût journalier** d'hospitalisation estimé aux alentours de **450 euros** selon la Cour des comptes sur l'organisation des soins psychiatriques en décembre 2014. (4,44) Selon les données de l'assurance maladie **les dépenses moyennes annuelles en soins de ville** pour un patient stable sans effet indésirable et sans compter les médicaments utilisés représente un coût total de **1062 euros par an**. La rechute quant à elle multiplierait par 4 le coût global de la maladie et cela principalement par les frais supplémentaires d'hospitalisation. (44,45) Sans oublier **l'obligation de suivi biologique et somatique** inhérent à la pathologie et aux recommandations officielles qui nécessite également un budget pour l'Assurance maladie (46) ainsi que les coûts supplémentaires associés aux effets indésirables qui couvrent les frais des médicaments, les visites et examens paracliniques pris en charge par l'Assurance maladie. (44)

Par ailleurs la prise en charge informelle assurée par l'entourage a aussi un coût qui comprend les pertes de salaire des personnes qui auraient un emploi s'ils n'avaient pas un proche schizophrène, les pertes de salaires liées aux journées de travail perdues pour s'occuper d'un proche, le coût de la totalité du temps de soins consacré par l'entourage. (4)

Les enjeux de la prise en charge de la schizophrénie sont d'ordre somatiques, psychologiques et sociaux. Le premier axe d'intervention vise à contrôler les symptômes de la maladie grâce aux traitements pharmacologiques.

## Partie 2 : La prise en charge médicamenteuse de la maladie

### **2.1) Les neuroleptiques**

#### **2.1.1) Les neuroleptiques de 1ère génération**

##### **2.1.1.1) Histoire et principe d'action**

Avant les années 1950, le traitement des pathologies psychiatriques et notamment celui de la schizophrénie reposait sur de la contention physique, et des médicaments sédatifs et hypnotiques, qui ont montré aujourd'hui leur inefficacité sur les symptômes psychotiques. (47)

C'est en 1952 que la **chlorpromazine**, une phénothiazine sans propriétés antihistaminiques, est apparue dans le traitement de la schizophrénie grâce à Delay et Deniker. (47,48) Administrée par voie orale en monothérapie dans le but de **contrôler l'excitation et l'agitation**, ce médicament se révèle efficace pour soulager également les symptômes psychotiques, comme les délires et les hallucinations. En 1955 le terme de neuroleptique (« qui prend le nerf ») naît et ouvre le champ à diverses autres molécules aux mêmes propriétés. Celles-ci sont qualifiées de **neuroleptiques conventionnels, classiques ou typiques** ou encore **d'antipsychotiques de première génération (APG)**. En 1957 Delay et Deniker établissent actions physiologiques des neuroleptiques. (47,48) Ceux-ci **réduisent les symptômes psychotiques aigus et chroniques** en générant une **ataraxie** ; un état d'indifférence psychomotrice, **un effet sédatif**, et en agissant sur les **structures sous-corticales**. Ces effets s'accompagnent d'effets indésirables qualifiés de **syndromes neurovégétatifs et extrapyramidaux**. (48)

Il faut pourtant attendre 1963 pour que A. Carlsson et Lindqvist découvrent l'effet **antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques** de cette classe et posent la base explicative de la physiopathologie de la schizophrénie. (48) La propriété pharmacologique clef des neuroleptiques est **l'antagonisme des récepteurs D2 sur la voie dopaminergique méso- limbique, principalement au niveau du noyau accumbens** dont l'hyperfonctionnement provoque l'apparition de délires, hallucinations et pensées erronées. C'est donc cette action qui est responsable des **effets bénéfiques sur la symptomatologie positive**.

En revanche, l'antagonisme n'est pas sélectif de la voie méso- limbique. Le blocage est retrouvé aux niveaux des **voies dopaminergiques nigro-striée, méso-corticale et tubéro- infundibulaire**, ainsi que **sur d'autres récepteurs cérébraux** et c'est ce qui conduit aux divers effets indésirables abordés plus loin. (47–53)

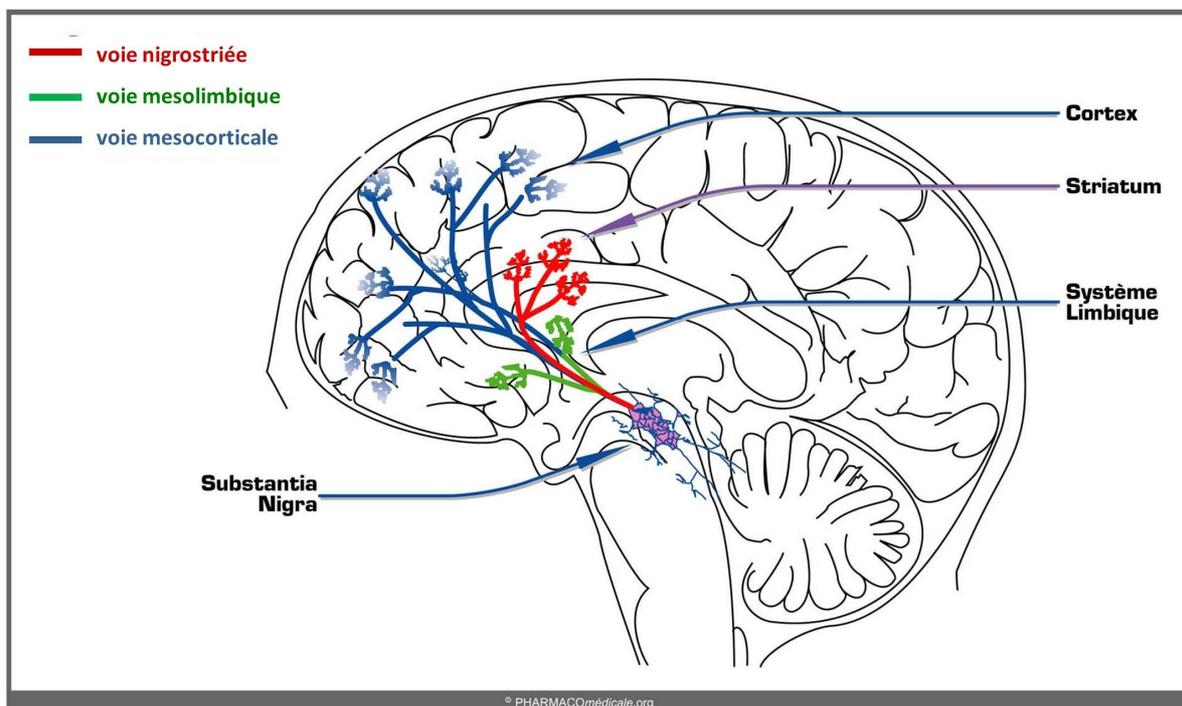


Figure 1 : Représentation des voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie (54)

La découverte des neuroleptiques a bouleversé la prise en charge des sujets psychotiques et a permis de faire sortir des hôpitaux psychiatriques et de réinsérer dans la société des patients institutionnalisés depuis de nombreuses années. (47) Fort de ce constat, plusieurs molécules de différentes classes chimiques sont venues enrichir l'arsenal thérapeutique de la schizophrénie et c'est ainsi que la première génération de médicaments compte **six grandes familles chimiques** de traitements **per os**. (49)

#### 2.1.1.2) Classification chimique

##### **Les dérivés des phénothiazines**

Les **phénothiazines** sont des molécules tricycliques avec deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre. Ce noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central (R10). C'est la nature de cette chaîne qui détermine l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline et qui la classe dans trois catégories de phénothiazines distinctes selon leur puissance antipsychotique. Du point de vue de la Dénomination Commune Internationale (DCI), tous les composés se terminent par le suffixe azine. (48,53,55)

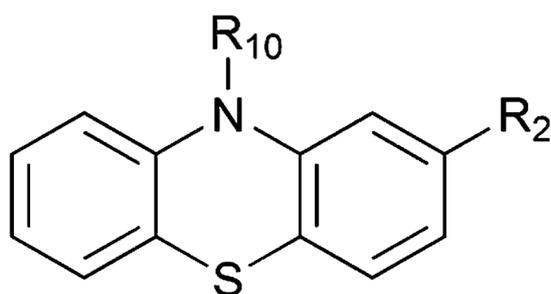


Figure 2 : Structure chimique des phénothiazines (55)

Tableau 1: Les phénothiazines : dénomination et noms commerciaux

Dénomination commune internationale	Noms commerciaux
<i>Phénothiazines aliphatiques : propriétés sédatives et neurovégétatives puissantes</i>	
Chlorpromazine	Largactil®
Lévomépromazine	Nozinan®
Cyamémazine	Tercian®
<i>Phénothiazine pipéridinée</i>	
Propériciazine	Neuleptil®
<i>Phénothiazine pipérazinées : propriétés incisives et neurologiques puissantes</i>	
Fluphénazine	Moditen® *
Pipotiazine	Piportil®

\* Arrêt de commercialisation en France depuis le 31/12/2010 (56)

### Les dérivés Butyrophénones

Ces molécules dont le chef de file est l'**halopéridol** découvert en 1957, sont des dérivés tricycliques où l'azote aminé tertiaire est engagé dans un cycle pipéridiné ou pipéraziné. Elles sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor inclus à une chaîne contenant un azote et des noyaux cycliques.

Les diphenylbutylpipéridines, aux affinités plus élevées et plus sélective pour les récepteurs D2 que les dérivés butyrophénones reprennent la même structure mais la fonction cétone disparaît, remplacée par une seconde fonction phényle. (49,53)

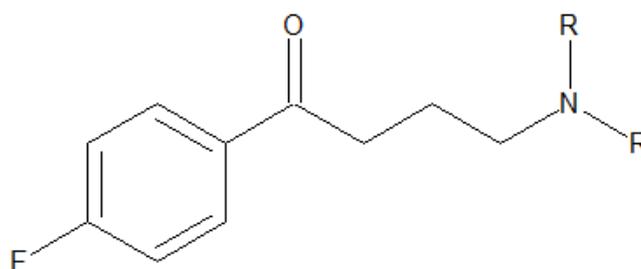


Figure 3 : Structure chimique des butyrophénones (55)

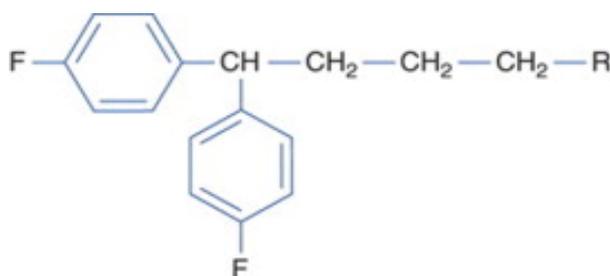


Figure 4 : Structure chimique des diphenylbutylpipéridines (55)

Tableau 2 : Les Butyrophénones et apparentés : dénominations et noms commerciaux

Dénomination commune internationale	Noms commerciaux
<i>Butyrophénones pipéridinées</i>	
Halopéridol	Haldol®
Dropéridol	Droleptan®
Pipampérone	Dipipéron®
<i>Dérivés apparentés : les diphenylbutylpipéridines</i>	
Pimozide	Orap®
Penfluridol	Semap® *

\* *Semap® est actuellement indisponible en France. Une spécialité équivalente est importée sous le nom de Acemap®(57)*

## Les Thioxanthènes

Les années 60 voient l'apparition des **thioxanthènes** et des premiers neuroleptiques d'action prolongée. Ces molécules ont une structure tricyclique de type phénothiazine mais l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone. (48,49,53,55)

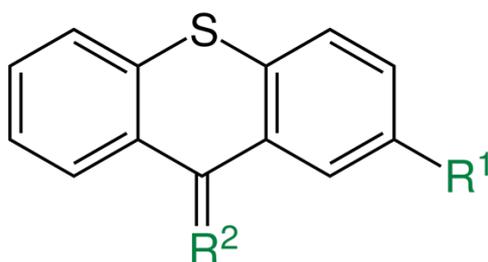


Figure 5 : Structure chimique des thioxanthènes (55)

Tableau 3 : Dénomination et Noms commerciaux des thioxanthènes

Dénomination commune internationale	Noms commerciaux
Flupebtixol	Fluanxol®
Zuclopenthixol	Clopixol®

### Les dibenzoxazépines

Elles résultent de modifications apportées au noyau des phénothiazines. (55)

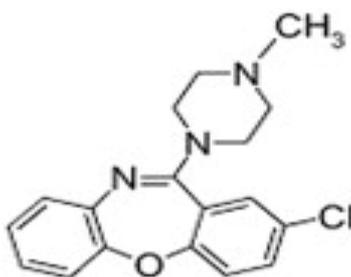


Figure 6 : Structure de la loxapine (55)

Tableau 4 : Dénomination et noms commerciaux des dibenzoxazépines

Dénomination commune internationale	Noms commerciaux
Loxapine	Loxapac®
Carpipramine	Prazinil® *

\*Retiré du marché à partir du 02 /09/ 2014 par l'ANSM (58)

## Les Benzamides substitués

Avec comme chef de fil le sulpiride, ces molécules dérivent du métoclopramide. Elles possèdent un noyau benzénique relié par une liaison amide à une chaîne latérale et présentent un groupe méthoxy. Ils ont une structure différente des autres neuroleptiques et se caractérisent par leurs propriétés désinhibitrices et anti déficitaires à faible posologie. (55) L'amisulpride, de par ses effets indésirables réduits par rapport aux autres neuroleptiques, est actuellement considéré comme présentant un profil pharmacologique d'antipsychotique atypique même s'il est classé avec les médicaments de première génération. (49,53)

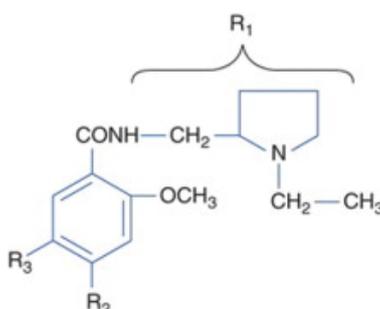


Figure 7 : Structure d'un noyau benzamide substitué (48)

Tableau 5 : Dénomination et noms commerciaux des benzamides substitués

Dénomination commune internationale	Noms commerciaux
Sulpiride	Dogmatil®
Sultopride	Synédil® * et Barnétil® **
Amisulpride	Solian®
Tiapride	Tiapridal®

\* arrêt de commercialisation depuis 09/09/2015 (59)

\*\* arrêt de commercialisation depuis le 04/05/2012 (60)

Outre leur structure chimique, ces molécules vont donner lieu à diverses classifications selon leurs effets sur une catégorie de symptômes.

### 2.1.1.3) Classification selon l'action clinique (48,55)

#### **La classification de Lambert et Revol (1960)**

Après la définition du neuroleptique proposée par Delay et Deniker, Lambert et Revol proposent une classification en 1960 qui représente les neuroleptiques sur un axe horizontal allant du **pôle « sédatif » au pôle « incisif »**. Le terme incisif employé par Lambert, signifie littéralement que ces médicaments sont capables de « couper » les symptômes positifs.

Les molécules les plus sédatives sont représentées à l'époque par la cyamémazine (Tercian®) et la lévomépromazine (Nozinan®). Leurs effets indésirables prédominants sont les **effets neurovégétatifs**. L'halopéridol commercialisé sous le nom d'Haldol® est la molécule ayant le plus d'effet incisif. Les manifestations extrapyramidales constituent son principal effet indésirable.

#### **L'histogramme proposé par Delay et Deniker en 1961**

En 1961, les médecins Delay et Deniker proposent un histogramme représentant les trois types d'actions des neuroleptiques :

- **Action sur l'excitation** avec effet sédatif recherché par antagonisme H1 associé à des effets secondaires indésirables végétatifs et une somnolence
- **Action sur les hallucinations et les délires** avec un effet antipsychotique par antagonisme D2 associé à des effets secondaires indésirables tels que l'akinésie, l'hypertonie et l'asthénie
- **Action sur la léthargie ou inertie** par antagonisme D2 avec pour effet secondaire indésirable l'hyperkinésie

#### **Classification de Deniker et Ginestet en 1971**

Cette classification distingue selon un axe vertical l'effet sédatif à l'effet désinhibiteur de ces neuroleptiques :

- **Les sédatifs** : lévomépromazine (Nozinan®) ou chlorpromazine (Largactil®) par exemple aux effets neurovégétatifs les plus fréquents.

- **Les moyens** : propériciazine (Neuleptil®) ou thioridazine (Melleril®) aux actions thérapeutiques et indésirables limitées. Ils présentent une action anxiolytique et ont peu d'effets antipsychotiques.
- **Les polyvalents** : halopéridol (Haldol®), pipotiazine, fluphénazine qui ont une action antipsychotique dominante. Ils ont soit une propriété sédative soit une propriété désinhibitrice plus marquée qui se rajoute à l'effet antipsychotique.
- **Les désinhibiteurs** : sulpiride (Dogmatil®). Les effets indésirables dominants sont les troubles hyperkinétiques<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Etat d'hyperactivité



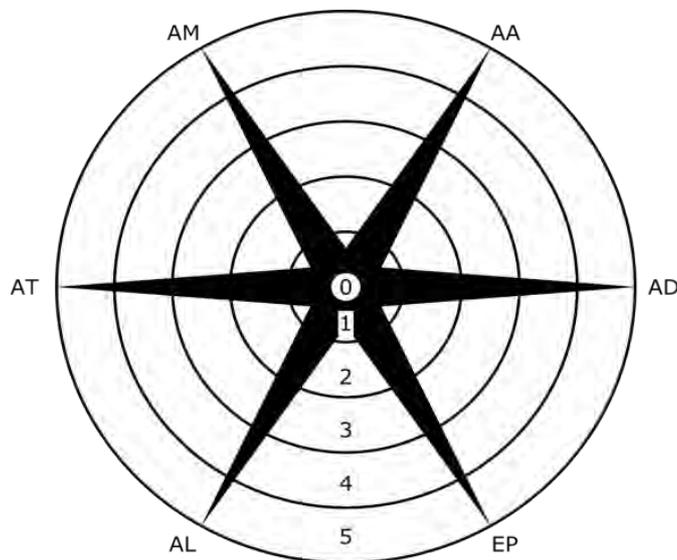


Figure 9 : Etoile de Liège d'après Bobon et al.

## 2.1.2) Les antipsychotiques de 2e génération

### 2.1.2.1) Histoire et principe d'action (7,47-49,51,53,61)

Nous avons pu constater que la difficulté du traitement consiste à moduler l'activité dopaminergique en fonction des aires cérébrales où est observée soit une hyper ou une hypoactivité. C'est pourquoi au cours des années 1960, une nouvelle génération d'antipsychotiques a été mise à la disposition des psychiatres.

Les nouvelles molécules se distinguent de leurs prédécesseurs grâce à leur profil de liaison **privilegiant d'autres récepteurs que les récepteurs D2** et permettant une action antipsychotique en s'affranchissant des **effets latéraux neurologiques** liés au blocage D2 sur la voie nigrostriatale. (49,51,53) C'est pour cette raison que la terminologie des neuroleptiques change et les anciennes molécules sont ainsi qualifiées de neuroleptiques classiques et les **suivantes d'atypiques** ou encore **d'antipsychotique de seconde génération (ASG)**. Cette nouvelle dénomination repose sur de nouvelles propriétés pharmacologiques (7,49,61) dont :

- **un agonisme partiel D2** : agit comme un agonisme sans présence du ligand naturel et comme un antagoniste en sa présence
- **une dissociation rapide de la liaison au récepteur D2** : l'agent chimique se lie au récepteur de façon transitoire ce qui réduit les symptômes positifs tout en limitant les effets secondaires neurologiques
- **un antagonisme des récepteurs D3 ou D4** ce qui augmenterait l'action sur les symptômes négatifs (observé particulièrement avec la clozapine)

- **Un antagonisme des récepteurs 5-HT2 ou 5-HT3** (beaucoup plus important que pour les 1ères génération) qui a pour conséquence **l'augmentation de la libération dopaminergique** par diminution de l'antagonisme D2 ce qui limite les effets secondaires liés au niveau nigro striatal et améliore les symptômes cognitifs et déficitaires
- **Un agonisme 5HT1A** qui a pour conséquence l'augmentation de la libération de dopamine et de glutamate et produit des effets similaires à l'antagonisme 5HT2

C'est la clozapine qui a ouvert le bal des antipsychotiques atypiques. Introduite en 1972 avant d'être retirée du marché en raison de son importante toxicité hématologique en 1975, elle fut réintroduite en 1988 grâce aux travaux de Kane sur son intérêt dans certaines schizophrénies résistantes.

D'autres principes actifs aux propriétés atypiques sont apparus au cours des années 1990 et 2000, dérivant de la clozapine ou non.

#### 2.1.2.2) Classification chimique (7,47-49,51,53,61)

### Les dérivés dibenzodiazépines

Ils possèdent une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines avec un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal. La classe des dibenzodiazépines compte le chef de file des antipsychotiques de deuxième génération : la **clozapine** (Leponex®) très poche chimiquement de la loxapine.

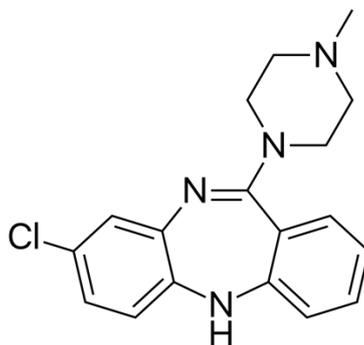


Figure 10 : Structure de la clozapine (48)

Tableau 6 : Dénominations et noms commerciaux des dibenzodiazépines

Dénomination commune internationale	Noms commerciaux	Dates de l'AMM
Olanzapine	Zyprexa®	27/091996
Clozapine	Leponex®	20/06/1991
Quétiapine	Xeroquel®	23/11/2010

### Les dérivés benzisoxazoles

Ils possèdent une structure bicyclique et sont apparentés aux butyrophénones et en particulier au dropéridol. Par rapport au noyau de base on retrouve l'enchaînement d'un groupement phényle substitué par un fluor avec un radical à quatre atomes de carbone porteur d'un azote. L'oxygène de la fonction cétone est remplacé par un atome d'azote inclus dans une structure isoxazole accolée au cycle benzénique.

Il existe deux représentants de cette classe très proches chimiquement car la palipéridone n'est autre que le métabolite actif de la rispéridone et est réservé à l'usage parentéral.

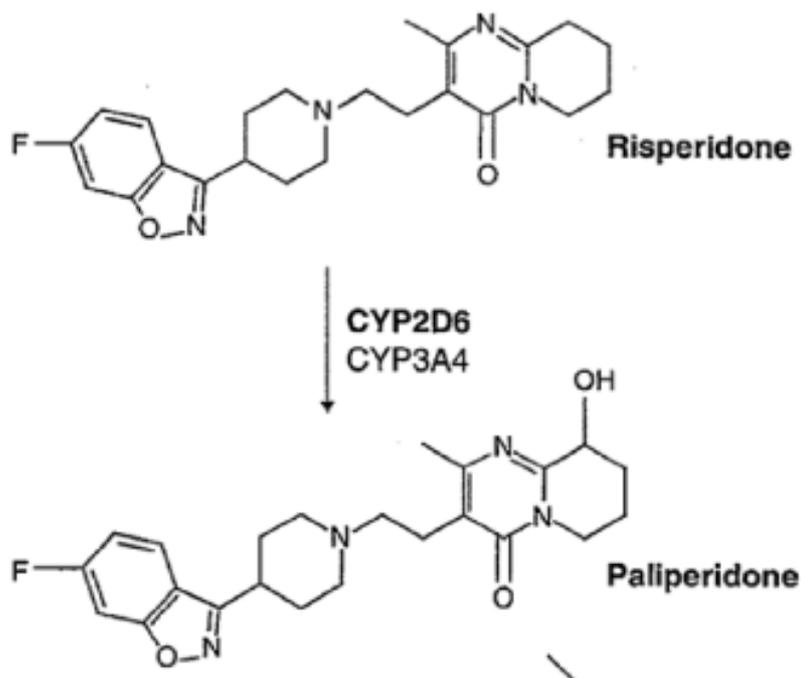


Figure 11: Structure de la rispéridone et de la palipéridone (48)

Tableau 7 : Dénominations et noms commerciaux des benzisoxazoles

Dénomination commune internationale	Noms commerciaux	Dates de l'AMM
Rispéridone	Risperdal ®	02/05/1995

### Les dérivés quinolinones

Un seul médicament appartient à cette la classe. Certains le considèrent comme un neuroleptique de troisième génération car contrairement aux autres neuroleptiques l'**aripiprazole** est un agoniste partiel des récepteurs D2. Son nom commercial est l'Abilify®.

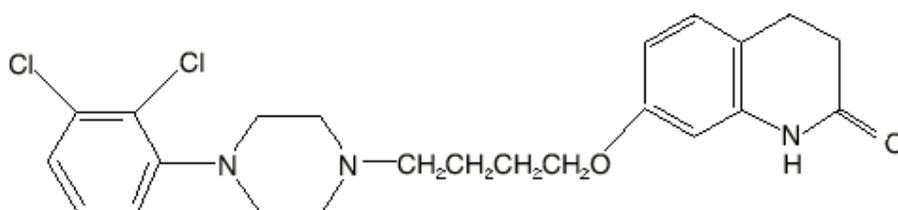


Figure 12 : Structure de l'aripiprazole (48)

Tableau 8 : Dénomination et noms commerciaux des quinolinones

Dénomination commune internationale	Noms commerciaux	Date de l'AMM
Aripiprazole	Abilify ®	04/06/2004

### 2.1.3) Effets indésirables des neuroleptiques et antipsychotiques

La voie **mésocorticale** favorise les performances du lobe préfrontal pour tout ce qui concerne le déclenchement et la planification d'actions volontaires ainsi que certaines activités mnésiques et processus attentionnels. (62) Son **hypofonctionnement** dans la schizophrénie est donc à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs, eux-mêmes même aggravés par l'antagonisme D2.

Les fibres nerveuses de la voie **nigro-striée** contrôlent les fonctions motrices. Lorsqu'il y a une diminution de la concentration en dopamine au niveau de celle-ci, une perturbation des mouvements se déclenche, ce qui entraîne l'apparition d'une maladie de Parkinson. (62) Les neuroleptiques, agissant principalement par antagonisme du récepteur D2, peuvent par le même mécanisme provoquer un **syndrome pseudo-parkinsonien**.

Enfin, la voie **tubéro-infundibulaire** est retrouvée entre l'hypothalamus et la partie antérieure de l'hypophyse. L'effet des antipsychotiques sur cette voie entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion, de prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse. (62)

Les effets des neuroleptiques sont complexes car ils ne peuvent se réduire à leur antagonisme sur les récepteurs D2 même si celui-ci est commun à toutes les molécules. En effet tous possèdent un profil d'action spécifique sur **d'autres récepteurs cérébraux** qui sont également responsables des effets indésirables associés à ces médicaments. (49,51,52,61–63) Il s'agit notamment d'antagonismes sur les récepteurs :

- **muscariniques M1 et M2**
- **histaminiques H1**
- **adrénergique  $\alpha 1$**
- **sérotoninergiques 5HT2**

#### 2.1.3.1) Effets indésirables psychiques

Tous les neuroleptiques provoquent des effets neurologiques plus ou moins marqués selon leur puissance sur les symptômes psychotiques. Le blocage des récepteurs H1 et  $\alpha 1$  induit une **sédation**. Le blocage des récepteurs D2 de la voie mésolimbique et méso-corticale peut induire une **indifférence affective et psycho-motrice et un état dépressif**. (52,64) Dans le but de réduire les risques d'agressivité et d'agitation ces effets provoquent à contrario une absence d'intérêt ou de préoccupation par rapport à certains aspects de la vie affective, sociale ou physique accompagnée d'une diminution de l'initiative motrice avec rareté et lenteur des mouvements.

Des effets psychodysléptiques<sup>4</sup> avec confusion et des réactivations anxieuses sont aussi observées. (49)

Ces phénomènes sont largement retrouvés avec **l'emploi des phénothiazines aliphatiques, pipérazinées et de butyrophénones**. C'est de loin la somnolence qui est très caractéristique des neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération et notamment avec **la chlorpromazine** de faible puissance et donc utilisée à haute dose, ce qui augmente la sédation. (65)

---

<sup>4</sup> troubles psychiques entraînant une perturbation de l'activité mentale voire une psychose

### 2.1.3.2) Effets indésirables neurologiques : syndrome extrapyramidal

L'antagonisme dopaminergique D2 est à l'origine des effets cliniques recherchés mais aussi de l'apparition des **signes neurologiques extrapyramidaux** et ceci par la voie dopaminergique nigro-striée. L'activité des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée inhibent l'activité d'interneurones cholinergiques du striatum, dont l'effet propre est d'augmenter le tonus musculaire. La disparition de cet effet inhibiteur de la dopamine par le neuroleptique provoque un excès de sécrétion d'acétylcholine ce qui provoque une augmentation du tonus musculaire.

Les neuroleptiques sont responsables de quatre principaux symptômes extrapyramidaux dont le plus connu est le **syndrome parkinsonien. (65)** Celui-ci se caractérise par :

- de l'akinésie se traduisant par une lenteur dans l'initiation d'un mouvement voire une impossibilité à la réalisation et de la bradykinésie qui correspond à une lenteur dans l'exécution des mouvements.
- des tremblements de repos
- une démarche aléatoire et courbée
- une hypertonie ou rigidité musculaire prépondérante dans les bras et les épaules

On retrouve également des **réactions dystoniques** qui sont des **contractures ou spasmes musculaires** responsables de dyskinésies. Celles-ci désignent des mouvements anormaux tels que des troubles de la déglutition, une hyper salivation, un besoin de piétiner avec une incapacité à rester en position assise, un plafonnement du regard etc.

**L'akathisie** est le troisième principal symptôme décrit comme un sentiment d'agitation intérieure ressentie par les patients, qui peut se manifester par une stimulation excessive ou une impossibilité à rester immobile pendant un certain temps. Il est délicat de différencier l'akathisie de l'anxiété psychiatrique dont les patients souffrent mais celle-ci est bien provoquée par l'antipsychotique et peut-être contrôlée par un bêta bloquant. (49,65)

Enfin une **dyskinésie tardive** peut apparaître à long terme avec le traitement antipsychotique et **celle-ci est irréversible.** (65) Le tableau clinique retrouve deux modèles :

- **un syndrome oro facial ou bucco lingo masticateur** avec mâchonnements, protusion, mouvements vermiculaires de la langue, grimaces, claquement de la langue et lèvres, essoufflement
- **un syndrome axial et périphérique** plus rare avec des mouvements de balancement, une protusion du bassin ou rotation du tronc, un dandinement, des anomalies oesopharyngées et respiratoires.

Les symptômes les plus marquants de la dyskinésie tardive sont surtout des secousses journalières myocloniques, des dystonies, et des tics. Ceux-ci sont intermittents mais diminuent

au repos, pendant le sommeil et lors de tout geste volontaire. (49) Le traitement peut alors être revu à la baisse mais le caractère définitif de ces troubles fait que la baisse des posologies n'a un effet que très peu marqué sur l'amélioration des symptômes. (65) Les dystonies et akathisies apparaissent en général en quelques jours et le syndrome parkinsonien complet se met en place pendant les trois premières semaines après avoir commencé le traitement. (52)

C'est avec les traitements **de première génération** et notamment l'halopéridol que les troubles extrapyramidaux sont les plus susceptibles de se produire avec une fréquence supérieure à 10% selon les données du résumé des caractéristiques du produit (RCP). (66,67) Les études et méta analyses<sup>5</sup> sur la comparaison de l'efficacité et de la tolérance des APG et ASG relatées par le rapport de la commission de transparence de l'HAS concluent à une moindre survenue de symptômes extrapyramidaux, akathisie ou mouvements anormaux concernant les ASG. (67) Aucune différence significative entre eux ne ressort particulièrement. La clozapine, la rispéridone et l'olanzapine sont ceux où ce phénomène serait le moins observé. (65,67) La quétiapine et l'amisulpride auraient un taux de survenue comparable aux APG de faible puissance.

Le traitement immédiat, symptomatique, du syndrome parkinsonien et des dystonies aiguës implique l'administration de **correcteurs anticholinergiques** qui vont induire une hypoactivité des neurones cholinergiques. Parmi eux on retrouve :

- La tropatépine contenue dans la spécialité Lepticur®
- Le bipéridène contenue dans la spécialité Akineton ®
- Le trihétéxyphénidyle contenue dans les spécialités Artane® et Parkinane retard®

Leur action est concentrée sur les tremblements, l'hypertonie et les dystonies. Ces médicaments s'avèrent malheureusement légèrement sédatifs et accentuent les troubles anti-cholinergiques déjà présents tels que la sécheresse buccale, la constipation, la dysurie. (49)

### 2.1.3.3) Effets cardiaques

Tous les neuroleptiques de première comme de seconde génération exposent au risque **de trouble du rythme cardiaque grave** (torsade de pointe, fibrillation ventriculaire) du fait de l'allongement de l'intervalle QT. (1) La valeur maximale de l'intervalle QT corrigé (QTc) se situe entre 440 et 460 ms et le risque d'arythmie ventriculaire devient important lorsque le QTc dépasse 500 ms. (68) Les antipsychotiques favorisent également les **complications**

---

5

études pragmatiques CATIE, CUTLASS, EUFEST

**cardiovasculaires** telles que les tachycardies ventriculaires polymorphes, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaire cérébral, et les artériopathies des membres inférieurs, elles-mêmes aggravées par le syndrome métabolique. (64) Enfin ces troubles peuvent provoquer des torsades de pointes, pouvant être elles même responsables **d'une mort subite** par fibrillation ventriculaire.(64,68–71)

Le risque de prolongation de l'intervalle QT est soumis à un certain nombre de facteurs qui doivent être connus lors de la prescription d'un traitement antipsychotique (68). A savoir :

- La dose de l'antipsychotique utilisé (64)
- La co-prescription de médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT (64,68,69) (*cf partie 3.3.1*)
- L'association avec des médicaments inhibant le cytochrome P450 qui diminue le catabolisme de certains antipsychotiques
- Des causes endogènes : syndrome du QT long congénital, âge élevé, sexe féminin, troubles hydroélectrolytiques, affections cardiaques existante, hypothyroïdie, antécédents d'accidents neurologiques (68)

Le risque cardiaque des APG est décrit dans les années 1990. (72–74) Plusieurs cas de torsades de pointe sont décrits et le risque d'arythmie cardiaque lié à l'allongement de l'intervalle QT commence à être pris en compte. C'est le 6 novembre 2001, à la suite d'une enquête de pharmacovigilance sur l'allongement de l'intervalle QT que l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) diffuse aux praticiens de nouvelles recommandations concernant l'utilisation des antipsychotiques en donnant une liste de **12 neuroleptiques** susceptibles de prolonger l'intervalle QT et d'entraîner des torsades de pointe, et dont l'association est déconseillée. Elle concerne la chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine, amisulpride, sulpiride, tiapride, dropéridol, halopéridol, pimozide. (68,69)

Concernant les ASG les avis divergent concernant le risque cardiaque. Certaines études objectivent un risque d'allongement de l'intervalle QT très élevé, (64,75–78) voire plus important que pour les APG mais restent plus mitigées concernant une réelle implication « future » dans une arythmie ventriculaire. (69)

Au regard du RCP pour les ASG, aucune de ces molécules n'a entraîné un allongement de l'intervalle QT **de façon fréquente** ou significativement différente comparé au placebo. Il est notifié pour chacune que seulement quelques allongements ont pu être **très rarement** rapporté après commercialisation et c'est donc à chaque « **la prudence** » qui est recommandée pour les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, des antécédents familiaux

d'allongement du QT ou en cas d'association avec un médicament connu pour allonger cet intervalle. Concernant la comparaison des risques cardiaques l'étude CATIE montre qu'il n'y avait pas de différence **entre chacun des ASG** sur les modifications de l'intervalle QT et aucun cas de torsade de pointes n'a été rapporté. (67)

A côté de cela le Credible Meds, un centre indépendant de recherche dont la mission est d'améliorer les résultats thérapeutiques et de réduire les effets délétères causés aux patients par des interactions médicamenteuses et des inductions d'arythmies cardiaques qui prolongent l'intervalle QT, a établi une classification de ces médicaments. Il indique que la quetiapine, l'amisulpride et l'olanzapine ont seulement un « risque conditionnel de torsades de pointe ». Ces médicaments seraient associés à des torsades de pointes mais **uniquement dans certaines conditions de leur utilisation** (dose excessive, hypokaliémie, interactions inhibant le métabolisme d'un médicament prolongeant l'intervalle QT...). En revanche la rispéridone, l'aripiprazole et la clozapine eux, sont classés comme médicaments à « risque possible de torsades de pointe ». Ces médicaments pourraient provoquer un prolongement du QT mais toutefois jugés sans risques si utilisés selon le respect des recommandations de bonnes pratiques.

Aux vues des résultats et différents avis sur le sujet, il est nécessaire de prendre toutes les mesures de dépistage et de surveillance afin d'assurer la meilleure sécurité cardiovasculaire des patients bénéficiant de traitements antipsychotiques **et ce quel que soit la génération**. Il est donc primordial de mesurer la durée de l'intervalle QT en réalisant un électrocardiogramme (ECG), pour détecter un éventuel allongement. Outre lors du bilan pré-thérapeutique, celui-ci doit être régulièrement recontrôlé à chaque modification de posologie ainsi que tous les ans. (64,68) Par ailleurs les médecins doivent éviter l'association de médicaments antipsychotiques et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT corrigé.

#### 2.1.3.4) Effets neurovégétatifs

##### **Effets adrénolytiques**

Le blocage des récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques provoque une baisse des résistances vasculaires périphériques et donc une **hypotension orthostatique accompagnée d'une tachycardie** avec renforcement orthostatique. (49,52)

Cet effet indésirable s'observe en particulier avec les **phénotiazines aliphatiques** et certaines **butyrophénones**. (49) Il est plus fréquent chez les patients plus âgés (avec risque de chutes)

bénéficiant déjà d'un traitement antihypertenseur et ceux qui ont d'autres maladies cardiovasculaires. Il faut alors diminuer ou espacer les doses, voire changer. (65)

### Effets anticholinergiques

Ces effets sont caractérisés par une **sécheresse buccale, de la constipation, de la rétention aiguë d'urine, et/ou de la tachycardie, et sont pourvoyeurs d'un syndrome confusionnel** (64,65). Ces symptômes peuvent à terme conduire à des caries, des chutes ou des obstructions gastro intestinales. (49,65)

Les effets anticholinergiques des antipsychotiques sont essentiellement le fait des **molécules sédatives**. (49) C'est donc essentiellement avec la chlorpromazine qui a une forte activité anti-histaminique et muscarinique qu'ils sont retrouvés mais aussi avec la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine à fortes doses. (65,79)

Attention encore car des signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition d'une hyperthermie et constituer les prémices de l'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques. (80)

#### 2.1.3.6) Effets neuroendocriniens (64,81)

Il semble que le potentiel hyperprolactinémiant des antipsychotiques soit lié à leur capacité à se lier et à antagoniser les récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse. La dopamine ne peut alors plus jouer son rôle de PIF (*Prolactin Inhibiting Factor*) ce qui entraîne **l'augmentation du taux de prolactine**. Les effets d'une telle augmentation dépendent du neuroleptique utilisé, de la durée d'utilisation et de sa posologie. L'augmentation de la prolactinémie débute **quelques heures après le début du traitement et se poursuit pendant toute sa durée**.

Les conséquences cliniques sont nombreuses et se traduisent essentiellement par des **troubles gynécologiques et sexuels** avec

- Des troubles du cycle (dysménorrhée, aménorrhée)
- Un hypogonadisme et des troubles de la libido, une impuissance, une infertilité
- Une gynécomastie, une galactorrhée

A cela s'ajoutent d'autres effets moins fréquents mais significatifs tels que :

- **Des anomalies osseuses** du fait de l'augmentation de l'activité ostéoclastique et de l'inhibition de l'activité ostéoblastique ce qui provoque une déminéralisation osseuse. Le risque de fractures augmente.
- **Un effet mitogène** sur les cellules mammaires à l'origine d'un risque accru de développement de cancer du sein
- Une prise de poids

Le dosage de la prolactine et la recherche de troubles sexuels doivent être réalisés à l'instauration et après 3 mois de dose stable si des troubles se manifestent ou en cas de changement de molécule. Si le dosage est normal, la surveillance n'est pas nécessaire.

Ce sont les APG ainsi que la rispéridone et l'amisulpride qui sont les molécules ayant le risque le plus élevé d'hyperprolactinémie, alors que la clozapine et la quétiapine sont mieux tolérées. L'aripiprazole ne provoque pas cet effet secondaire. Plus l'antipsychotique se dissocie rapidement du récepteur D2, moindre est son effet hyper prolactinémiant, la liaison restant toutefois suffisante pour induire un effet thérapeutique.

#### 2.1.3.7) Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) (49,64,65,82)

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication rare, concernant 0,02 à 2,5 % des patients traités, mais particulièrement grave (25 % de décès en l'absence de traitement dans les 24 à 48 heures). Les signes cardinaux sont **l'hyperthermie maligne, la rigidité extrapyramidale et la rhabdomyolyse avec élévation des CPK**. Un syndrome confusionnel, des convulsions et des troubles de la conscience peuvent alors apparaître et sont de très mauvais pronostic. Le risque serait majoré en cas d'augmentation rapide de la posologie, de co-prescription d'antipsychotiques et d'administration parentérale de l'antipsychotique. En cas de suspicion de syndrome malin, une prise en charge en **réanimation s'impose** ainsi que **l'arrêt définitif** de l'antipsychotique en cause. D'autres traitements pourront être envisagés mais à de faibles posologies. Les antipsychotiques ayant un faible tropisme pour les D2 striataux peuvent induire des SMN (notamment la clozapine), ce qui fait envisager un rôle possible de la sérotonine et de la noradrénaline (et non de la seule dopamine) dans l'apparition du SMN.

#### 2.1.3.8) Crises épileptiques

Tous les antipsychotiques peuvent abaisser le seuil épileptogène. Ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions et chez les personnes

souffrant de troubles organiques du cerveau (accidents vasculaires cérébraux, maladies dégénératives chroniques, tumeurs). (52,65) L'estimation de la fréquence est de 0,1 - 1,5 % en comparaison avec 0,07 - 0,09 % dans la population générale. (52)

Tout patient doit être informé que l'apparition de **fièvre, d'angine ou d'une autre infection** impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme. En cas de modification franche de ce dernier ou d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de **suspendre le traitement**, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).

Plus le neuroleptique est sédatif plus il abaisse le seuil épileptogène. Concernant les APG, il faut donc être particulièrement vigilant avec la chlorpromazine qui fait l'objet d'une précaution d'emploi dans son RCP. (65,83) L'halopéridol ne semble en revanche pas être à risque plus élevé car cet évènement est retrouvé peu fréquemment. (66)

Pour ce qui est des ASG, cet effet a été rapporté après la commercialisation de l'aripiprazole sans que l'incidence du trouble n'ait pu être mesuré.(84) Les patients ayant un antécédent d'épilepsie doivent être surveillés étroitement au cours du traitement par clozapine, car des convulsions dose-dépendantes ont été rapportées sous clozapine. (52,80)

La rispéridone doit quant à elle être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène. (85) La quétiapine ne fait pas l'objet de recommandations concernant cet effet indésirable, sauf en cas de surdosage. (86)

#### 2.1.3.9) Effets dermatologiques

Les antipsychotiques, et en particulier les phénothiazines, sont **photo-sensibilisants**. Il est important d'en informer les patients et de proposer des mesures simples de prévention telles qu'éviter l'exposition au soleil, porter des vêtements couvrants et/ou utiliser une crème de protection solaire d'indice élevé. Par ailleurs, d'autres réactions dermatologiques telles qu'une hyperpigmentation, des éruptions cutanées ou encore des cas d'alopecie ont été décrites (64)

Outre ces réactions, on peut observer une coloration mauve violacée en ailes de papillon de la face (*purple-people*), chez des sujets traités par de trop fortes doses. Des dépôts cornéens et cristalliniens ont aussi été rapportés ; un examen ophtalmologique régulier est conseillé, notamment dans les régions à fort ensoleillement. (49)

### 2.1.3.10) Accidents hépatiques

Des complications hépatiques sont décrites et dominées par l'hépatite cholestatique (1 à 5% des patients traités par chlorpromazine) mais sont réversibles. Les formes cytolytiques sont plus rares. Des cas de cytolyse biologique sont décrits avec les butyrophénones (20 à 30% des cas), avec constitution d'un ictère (0,2% des cas). Ces ictères résulteraient d'une modification de la viscosité biliaire jointe à une hypertonie du canal d'Oddi. (49)

Une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques avec l'administration de la clozapine et de l'olanzapine a aussi été observée mais a diminué avec la poursuite du traitement. (65)

### 2.1.3.11) Particularités des antipsychotiques de seconde génération

Finalemment les antipsychotiques de 2<sup>e</sup> génération possèdent les mêmes effets indésirables que ceux des médicaments de 1<sup>ère</sup> génération mais ces derniers sont souvent moins marqués. Cependant, leur action sur d'autres récepteurs que les D2 leur procurent des effets cardio-métaboliques non négligeables et dont il faut tenir compte.(48)

Même si des **accidents hématologiques** peuvent être constatés avec tous les neuroleptiques et antipsychotiques, c'est la **clozapine** qui présente le risque le plus élevé de survenue d'une **neutropénie** (< 1500 cellules/mm<sup>3</sup>) et d'une **agranulocytose** (< 500 cellules par mm<sup>3</sup>), avec une fréquence de 1 à 2%.(8) Ces chutes importantes peuvent conduire à des infections très graves voire mortelles. L'instauration d'un traitement de clozapine **exige une surveillance de l'hémogramme** hebdomadaire pendant les 18<sup>ères</sup> semaines puis mensuelle par la suite. Si les taux de neutrophiles ou des granulocytes baissent et deviennent trop bas le médicament doit être arrêté immédiatement.

Le principal problème avec les antipsychotiques de 2<sup>e</sup> génération est **l'apparition d'un syndrome métabolique** beaucoup plus marqué qu'avec les neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération. (52) Plusieurs définitions existent selon les autorités lesquelles mais celui-ci se caractérise par (87)

- une prise de poids et modification de l'IMC
- une obésité abdominale
- une apparition de diabète
- une dyslipidémie

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer la survenue de ce syndrome, tout d'abord les taux plasmatiques de médicaments en fonction de leur métabolisme par les enzymes **cytochromes P450**. Selon le polymorphisme des gènes codant pour ces cytochromes (mutation CYP1A2\*1D ou 1C), et pour une forte dose d'antipsychotique on retrouve un taux beaucoup plus élevé d'insuline et de triglycérides chez le patient. (87)

Par ailleurs les antipsychotiques participent à l'augmentation du poids principalement en **modulant les systèmes sérotoninergiques 5HT et histaminergiques H1** associés à la régulation de l'appétit par la production de leptine par l'hypothalamus. (87,88) En découlent des modifications du métabolisme lipidique et glucidique. D'autres récepteurs, tels que les récepteurs histaminergiques H2, adrénergiques (ADR), les récepteurs du *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR) ou *symptosomal associated protein* et bien d' autres peuvent également être impliqués dans la prise de poids induite par les psychotropes.

Gène	Protéine	Mécanisme	Effet	Réf.
LEP	Leptine	Contrôle l'appétence et la consommation d'énergie	↑ ↓ Poids selon les variants génétiques	24
LEP R	Récepteur de la leptine	Contrôle l'appétence et la consommation d'énergie	↑ ↓ Poids selon les variants génétiques	31
ADR	Récepteur adrénergique	Module la lipolyse	↑ Risque de résistance à l'insuline ↑ Pression systolique ↑ Taux de graisse et ↑ IMC	27 29
BDNFα	Brain-derived neurotrophic factor	Module l'appétence et le métabolisme	↑ Poids	33
PPAR	Peroxisome proliferator activated receptor	Taille et différenciation des adipocytes	Effet protecteur contre le diabète type 2 et contre les maladies cardiovasculaires	30
H1R	Récepteur histaminergique H <sub>1</sub>	Contrôle l'appétence	↑ Poids	20
HTR <sub>2C</sub>	Récepteur sérotoninergique 5HT <sub>2C</sub>	Contrôle l'appétence et la satiété	↑ ↓ Poids et tour de taille selon les variants génétiques ↑ IMC	22-25
CYP <sub>450</sub> 1A2	CYP1A2	Métabolisme de médicaments dont celui de la clozapine et de l'olanzapine	↑ Résistance à l'insuline	17

Figure 13 : Facteurs pharmacodynamiques pouvant moduler la prise de poids ou le syndrome métabolique (87)

Les deux médicaments les plus à risque sont la clozapine et l'olanzapine. Le risque est modéré avec la quétiapine et moindre avec l'aripiprazole et tous les neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération. Tout ceci ajouté au mode de vie malsain associant nombreux facteurs de risque d'obésité, hypertriglycéridémie ou diabète ne fait qu'accentuer le risque cardiaque concomitant au médicament. Les maladies cardiovasculaires représentent ainsi une des causes principales de mortalité chez les patients soignés pour un trouble schizophrénique avec une prévalence de

deux à quatre fois plus de problèmes métaboliques. (87) On note une augmentation de l'appétit et une prise de poids qui entraînent des dyslipidémies, une résistance à l'insuline et une acidocétose diabétique. L'effet est le plus important avec la clozapine et l'olanzapine ; intermédiaire avec la quétiapine et minime avec l'aripiprazole.

Le tableau ci-dessous, inspiré du RCP et des études de l'HAS, synthétise les données d'efficacité et les effets indésirables des différents ASG et APG les plus communément utilisés. (52,65,67)

Tableau 9 : Récapitulatif sur les indications et propriétés pharmacologiques des neuroleptiques et antipsychotiques selon le RCP

<b>Molécules / Propriétés</b>	<b>Affinité(s) pour les récepteurs</b>	<b>Effets indésirables fréquents</b>	<b>Effets indésirables rares spécifiques</b>
<b>Chlorpromazine</b>	H1, M1, $\alpha$ 1 D2	Sédation, hypotension orthostatique, syndrome atropinique	
<b>Halopéridol</b>	D2, D4 H1, M1, $\alpha$ 1	Syndrome extrapyramidal, syndrome malin des neuroleptiques, hyperprolactinémie	
<b>Clozapine</b>	H1, M1, $\alpha$ 1, 5HT2A > D2	Agranulocytose, prise de poids, diabète, sédation, syndrome atropinique, hypotension orthostatique, troubles cardiaques	Dyskinésies tardives, symptômes obsessionnels compulsifs.
<b>Risperidone</b>	5HT2A $\alpha$ 1, D2, D3, D4	Insomnie, Hyperprolactinémie, sédation, prise de poids, infections des voies respiratoires supérieures et autres pneumonies, bronchites, gripes	Intoxication à l'eau

<b>Aripiprazole</b>	D2 5HT1A, D3, 5HT2A	Agitation, insomnie, troubles extrapyramidaux	Suicide, Jeu pathologique Troubles du contrôle des impulsions Hyperphagie boulimique Achats compulsifs, Nervosité Agressivité
<b>Olanzapine</b>	D1, D2, D3, D4, D5, M1-M5, 5HT2A/2C, H1, $\alpha$ 1	Hyperprolactinémie, Prise de poids, dyslipidémie, somnolence, hypotension orthostatique	
<b>Quetiapine</b>	D1, D2, < 5HT2, $\alpha$ 1 et $\alpha$ 2, H1	Anémie, prise de poids, dyslipidémie, hypotension vertiges, troubles gastro intestinaux	

Les antipsychotiques de 2<sup>e</sup> génération sont mieux tolérés avec moins d'effets pyramidaux. Leur effet thérapeutique est similaire à celui des neuroleptiques conventionnels mais ils amélioreraient les troubles cognitifs de la schizophrénie et ont une efficacité plus marquée sur les troubles déficitaires. (65,79)

Ces dernières années les efforts se sont concentrés non pas en termes d'innovation car les chercheurs n'ont rien trouvé pour guérir la maladie ou l'enrayer complètement, mais sur la galénique avec **le développement d'injections retard** dans une volonté **d'amélioration de la tolérance et de l'observance médicamenteuse.**

## 2.1.4) Le développement des formes injectables retards

### 2.1.4.1) La problématique de l'observance médicamenteuse

L'un des enjeux de taille pour tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge d'un patient atteint de troubles schizophréniques est d'obtenir une **bonne observance médicamenteuse**.

L'adhérence médicamenteuse ne répond pas à la loi du tout ou rien. Il semblerait en fait que seulement **un tiers des patients atteints de schizophrénie soit entièrement adhérent** au traitement médicamenteux, **un tiers partiellement adhérent et un tiers non adhérent**. (89)

Les patients qui refusent entièrement le traitement ou occasionnent plusieurs rechutes constituent une minorité. (89). C'est le tiers **partiellement adhérent** qu'il faut identifier et qui doit particulièrement attirer l'attention des professionnels de santé car l'impact d'un écart par rapport au schéma thérapeutique préconisé peut avoir des conséquences graves et limiter sévèrement l'amélioration clinique qui est réalisable avec les meilleurs traitements disponibles.

**Les conséquences d'une mauvaise adhésion** au traitement antipsychotique chez le patient atteint de schizophrénie peuvent aller d'un plus mauvais contrôle des symptômes, leur exacerbation et à long cours d'autres difficultés telles que la perte de l'autonomie, de l'insertion professionnelle ou scolaire, du domicile à un arrêt complet des soins voire **la rechute**. (90) On entend par rechute **toute réapparition de la maladie après une rémission partielle** du patient schizophrène. Celles-ci sont très souvent annoncées par un certain nombre de symptômes non spécifiques tels que l'anxiété, des troubles du sommeil ou une sensation de tension interne. De plus celle-ci, en aggravant les symptômes psychotiques, provoque la **diminution des périodes de rémission, la diminution de la réponse au traitement et engendre d'autres rechutes**. Les répercussions **sur la famille et la société** sont considérables de par les violence et anxiétés du patient qui peuvent en découler, les mesures d'isolement en cas de rechute très contraignante et traumatisante pour le patient. On estime une augmentation du coût de prise en charge (2 à 5 fois plus que pour un patient sans rechute). (90–93)

On estime en général la **non-adhésion thérapeutique** des patients atteints de schizophrénie à environ 25 % et c'est elle qui est considérée comme **le premier facteur de rechute** avec près de 40% des rechutes à un an qui y seraient dues. (4,90,91) Selon la méta-analyse de Weiden le taux de rechutes chez les patients schizophrènes est de 3,5 % par mois (soit environ 42 % par an), le taux d'inobservance de 7,6 % par mois et le taux de rechute chez les patients inobservants de 11 % par mois. (91)

On estime que le manque d'observance au traitement est de 40 à 60% chez les patients bénéficiant de traitements antipsychotiques **par voie orale**. (94)

A ce titre, la diminution des effets indésirables (sédation, effets métaboliques, prise de poids, hyperprolactinémie, akathisie, effets extrapyramidaux) et les effets favorables sur les symptômes négatifs et sur la cognition des ASG (95) ne garantit pas une **observance absolue sur une longue période**. Ainsi, globalement, on retrouve un même niveau d'adhésion chez les patients sous antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> générations, avec la persistance d'un taux important d'arrêt du traitement, possiblement lié à d'autres effets secondaires tels que le syndrome métabolique. (89)

La mauvaise adhérence peut être particulièrement marquée et fréquente les premiers temps de traitement avec 20% de non observance médicamenteuse la première année. (96) Il a été mis en évidence la bonne prédictibilité de l'efficacité d'une **première prise en charge** sur l'alliance future avec le patient. La prise en charge d'un éventuel défaut d'observance doit être adaptée **selon la période de prise en charge** : période prodromique, initiale, intermédiaire ou tardive. L'implication en phase initiale est majeure, car c'est à cette période que la dégradation fonctionnelle est maximale et qu'il faut éviter le passage à la chronicité. (92) Il faut étudier avec le patient sa vision du médicament et de son observance. Les défauts dans la perception de la maladie du patient et sa conduite doivent être évalués sans stigmatisation, mais en réajustant la relation patient-médecin. (90) Des programmes psychoéducatifs et des interventions psychothérapeutiques ciblées sur la conscience du trouble ont d'ailleurs été développés et mis en place pour améliorer l'observance thérapeutique dans les troubles psychotiques. (93)

C'est pourquoi toutes les études convergent pour démontrer **l'importance de poursuivre le traitement médicamenteux** et ainsi d'éviter les rechutes ou l'installation trop rapide dans la maladie et ses conséquences dans les deux ans qui suivent un premier épisode psychotique. (97,98)

Les patients ayant le plus de problèmes d'observance sont les plus jeunes, mais il faut être particulièrement vigilant avec les plus âgés à cause de déficit mnésique d'une part et de la **complexité du traitement** d'autre part, les médicaments somatiques venant se surajouter aux psychotropes. (99) Les équipes soignantes ont d'ailleurs ou souvent tendance à **surestimer l'observance** de leur patient **au long cours**, ce qui peut les faire passer à côté d'une interruption de traitement quand celui-ci est per os. (100) R. Wuatt en 1991 écrivait que « plus le malade a des épisodes, pire est le pronostic ». La rechute est donc un enjeu majeur pour les soignants. Pour cela l'observance médicamenteuse est primordiale et plusieurs facteurs interagissent pour la déterminer l'observance (93) :

- D'étudier le fonctionnement global de la personne (insight, stade de la maladie, rapport au médicament) (90,93,94)
- D'instaurer une alliance thérapeutique entre le corps médical et le patient
- D'aider le patient à connaître sa maladie et son traitement
- De mettre en lumière les bénéfices du médicament sur le quotidien des patients selon leurs objectifs de vie propres
- De rechercher les éventuels comportements addictifs constituant une entrave à une bonne observance médicamenteuse (94)

Il y a un réel bénéfice clinique et économique à trouver des moyens pour améliorer l'adhésion des patients schizophrènes aux antipsychotiques et c'est ainsi que la **prescription d'antipsychotiques d'action prolongée (APAP)** s'est présentée comme une solution **éventuelle** pouvant pallier à ce problème.

#### 2.1.4.2) Les antipsychotiques injectables retards

Après la découverte de la chlorpromazine, les neuroleptiques ont permis de faire sortir les patients des hôpitaux psychiatriques. Toutefois, les patients ainsi sortis ne pouvaient vivre correctement que s'ils pouvaient bénéficier de structures de soins ambulatoires à l'extérieur de l'hôpital. Un obstacle majeur au succès des soins extrahospitaliers semblait être **la réticence des patients à prendre quotidiennement leur traitement** après leur sortie de l'hôpital, notamment à cause des symptômes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques. (95)

Les neuroleptiques injectables d'action prolongé (NAP) ont été développées dans les années 70 peu après l'apparition des premiers neuroleptiques oraux. (95) **Dans un souci d'observance**, et inspiré du succès du modèle de l'insuline à injection prolongée ceux-ci ont été développés dans le traitement de maintien de la schizophrénie. Seuls les **neuroleptiques de première génération considérés comme puissants** ont été développés en formes injectable d'action prolongée car ils étaient destinés à stabiliser des patients très symptomatiques. On observe une baisse du taux de rechute grâce à une **observance « contrôlable »** par les équipes de soin avec ces formes prolongées. Ces préparations retard étaient utilisées pour le traitement de maintien plus que pour le traitement de la schizophrénie aiguë. **En fait, les NAP n'empêchaient pas l'inobservance mais la rendaient seulement visible plutôt que secrète.**

Le premier NAP, l'énanthate de fluphénazine, fut introduit en 1966. (95). Ces formes ont été développées grâce à l'association à une autre substance afin de produire des composés qui se dissolvent progressivement après l'injection. Chimiquement, tous les NAP, contrairement aux APAP, sont des esters associant un neuroleptique avec un acide gras à longue chaîne, comme le

décanoate (chaîne de 10 atomes de carbones, C10), l'énanthate (C8), le palmitate (C16). Les NAP sont des prodrogues liposolubles conditionnés dans une formulation huileuse. La molécule active est libérée progressivement après l'injection intramusculaire. (55) Une instauration préalable de 15 jours de traitement per os est d'abord recommandé pour évaluer de la sensibilité à la molécule La fréquence des injections varie selon les principes actifs entre 2 et 4 semaines. Concernant l'injection : ce doit être une intramusculaire (IM) profonde, réalisée par l'infirmière avec changement de site d'injection à chaque fois afin de limiter les réactions indésirables et anesthésique si besoin. Celle-ci se réalise dans le muscle glutéal mais peut aussi avoir lieu dans le deltoïde pour respecter la pudeur. (101)

D'un point de vue pharmacologique, la corrélation entre la dose administrée et le taux sanguin de produit obtenu est significativement plus importante avec les NAP qu'avec un neuroleptique donné *per os*. L'un des premiers intérêts des NAP est donc une réduction de la posologie globale délivrée. (102)

Néanmoins le majeur problème avec ces principes actifs reste encore le **syndrome extra pyramidal** ainsi que le peu de contrôle sur les **symptômes négatifs et la cognition** des patients. Tout ceci explique peu à peu le recours à ces produits en deuxième intention en cas d'échec aux médicaments injectables retard plus récents appelés **APAP**.

Tableau 10: Neuroleptiques d'action prolongée NAP sous forme injectable commercialisés en France (95,103)

Classe chimique	Phénotiazine pipérazinée		Thioxanthènes		Butyrophénones
DCI	Fluphénazine décanoate	Pipotiazine palmitate	Flupentixol décanoate	Zuclopenthixol décanoate	Halopéridol décanoate
Nom commercial	Modécate ®	Piportil L4®	Fluanxol LP®	Clopixol AP®	Haldol decanoas ®
Introduction en France	1971	1972	1974	1987	1984
Intervalle entre deux injections	3-4 semaines	2-4 semaines	2-3 semaines	2-4 semaines	4 semaines
Doses administrées	12,5 mg en dose initiale puis jusqu'à 50 mg en dose d'entretien	25-100 mg	20 à 300 mg selon si symptômes négatifs ou positifs	100 mg en dose initiale puis jusqu'à 200 à 500 mg en dose d'entretien	50 mg en dose initiale puis jusqu'à 200 mg en dose d'entretien

A l'instar de leurs formes orales, les neuroleptiques d'action prolongée offrent la maîtrise des symptômes aigus positifs de la schizophrénie et une stabilisation dans le temps des épisodes. Cependant il est de plus en plus constaté vers la fin des années 90 que le pronostic du patient est largement déterminé par le contrôle de symptômes négatifs et cognitifs qui n'est que faiblement maîtrisé par ces médicaments. De plus les effets secondaires des neuroleptiques d'action prolongée (les mêmes que les neuroleptiques per os) ont conduit au **développement des antipsychotiques d'action prolongée (APAP)** dans les années 2000. Formulés à partir des antipsychotiques atypiques de 2<sup>e</sup> génération, ceux-ci entraînent par définition moins d'effets extrapyramidaux et de dyskinésies tardives. (95) Avec les APAP, le produit actif n'est pas estérifié avec un acide gras et l'ensemble n'est pas dissout dans une base huileuse. La rispéridone est encapsulée dans des microsphères et les trois autres APAP (palipéridone, olanzapine, aripiprazole) sont des sels ou des particules microcristallines en suspension aqueuse. Les APAP diffèrent entre eux **par l'intervalle entre les injections**, la nécessité d'une **supplémentation orale ou non en début de traitement**, et par l'**utilité ou non d'une dose de**

**charge** lors de l'initiation du traitement afin d'arriver plus vite à un état d'équilibre. (95) Pour tous, une évaluation mensuelle de leur efficacité et de leurs effets secondaires par le psychiatre ou les membres de l'équipe soignante est recommandée.

Tableau 11: Les différents antipsychotiques d'action prolongée (95,103)

<b>DCI</b>	<b>Rispéridone</b>	<b>Palipéridone</b>	<b>Aripiprazole</b>	<b>Olanzapine pamoate</b>	<b>Palipéridone</b>
<b>Nom commercial</b>	Risperdalconsta®	Xeplion®	Abilify Maintena®	Zypadhera®	Trevicta®
<b>Date de l'introduction</b>	2003	2009	2013	2009	2016
<b>Intervalle entre deux injections</b>	2 semaines	4 semaines	4 semaines	2 à 4 semaines	12 semaines
<b>Doses administrées par injection</b>	25 à 50 mg	25 à 150 mg	300 à 400 mg	Dépend de la dose décidée par voie orale, jusqu'à 300 mg toutes les 2 semaines ou 405 mg toutes les 4 semaines	263 à 525 mg
<b>Supplémentation orale au début</b>	Pendant 3 semaines	Non	Voie orale maintenue pendant 14 jours à l'initiation (ente 10 et 20 mg)	Non	Non, injections de palipéridone antérieures

## **Risperidone injectable retard**

Premier des APAP c'est cette molécule qui a redonné un intérêt pour les formes retards. Le produit actif est libéré à partir de microsphères biodégradables contenues dans une suspension aqueuse et d'un copolymère biodégradable. Il requiert un délai de 2 à 3 semaines avant qu'une dose thérapeutique de produit soit libérée après une première injection. Cette formulation nécessite donc une supplémentation orale de 3 semaines à un mois et demi au moment du démarrage et les injections sont bimensuelles. On estime qu'il faut environ trois injections pour obtenir un taux sanguin constant et efficace. (95,103–105)

Les mêmes effets indésirables qu'avec la voie orale sont retrouvés avec principalement une hyperprolactinémie une prise de poids, de la sédation, des troubles dyskinésiques, une hypotension etc. Il est noté en revanche que les infections des voies respiratoires supérieures (sinusite, angine) et autres pneumonies, bronchites, gripes sont retrouvés encore plus fréquemment (incidence de 10%) qu'avec la forme orale. (106) A noter également que de nouveaux événements indésirables apparaissent liés à la voie galénique utilisée et sont fréquents (entre 1 et 10%). Il est question de rash, de douleurs liées à l'injection, d'hématomes, kystes et abcès ainsi que des chutes.

## **Palipéridone injectable**

Le palmitate de palipéridone est le premier APAP développé à injection mensuelle. Contrairement à son prédécesseur celui-ci ne se conserve pas au réfrigérateur et une supplémentation avec la palipéridone ou rispéridone orale n'est pas nécessaire après l'injection cependant elle est souvent retrouvée la première semaine en pratique. (95,103–105)

Les effets indésirables avec cette forme injectable sont dans l'ensemble similaires à ceux constatés avec la voie orale, hormis les événements liés à l'injection en elle-même qui sont cependant moins fréquents qu'avec la rispéridone injectable. Toutefois l'incidence du syndrome parkinsonien constaté très fréquemment avec la voie orale diminue avec la forme injectable (entre 1 et 10%). (107)

## **Palmitate de palipéridone injectable retard**

Le palmitate de palipéridone, administré tous les trois mois, a reçu son AMM en France pour le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les adultes cliniquement stables et anciennement traités par des injections mensuelles de palipéridone. Les injections mensuelles

doivent avoir été conduites pendant au moins 4 mois auparavant. (108) Cette formulation est un métabolite actif de la rispéridone et c'est **le premier à présenter un délai de 3 mois** entre deux injections, ce qui impose que **l'espacement ne soit pas préjudiciable au suivi régulier du patient** qui normalement est minimum mensuel et ne se limite pas à la prise médicamenteuse. (103,108) La commission de transparence de l'ANSM a établi un rapport qui conclue que compte tenu de sa non-infériorité démontrée en termes de pourcentage de rechutes sur 48 semaines par rapport aux injections mensuelles, cette formulation représente seulement une **alternative** aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone et un confort probable. Les données ne sont néanmoins pas suffisantes pour démontrer de la supériorité sur la santé publique (qualité de vie, tolérance, diminution nombre d'hospitalisations), dans la prise en charge actuelle des patients atteints de schizophrénie et stabilisés sous injection mensuelle de palmitate de palipéridone, et c'est pourquoi l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est nul. (109)

Aucune différence concernant l'apparition ou la réduction d'effets indésirables par rapport aux formes précédentes n'est constaté.

### **Olanzapine pamoate injectable retard**

Pour cette formulation, **aucune supplémentation par voie orale** n'est nécessaire à l'initiation. La solution injectable est composée de sels d'olanzapine et d'acide pamoïque. L'injection est réalisée uniquement par voie intramusculaire profonde, dans le muscle glutéal, toutes les 2 à 4 semaines selon la dose administrée. (95,103–105) Une observation de 3 heures en service clinique est requise après l'injection à cause d'effets indésirables sérieux pouvant survenir après l'administration. De ce fait ce médicament n'est pas disponible en ville et doit être fourni par les pharmacies hospitalières pour des patients venant en hospitalisation de jour se faire faire leurs injections. (105)

Les effets indésirables de cette forme injectable sont strictement les mêmes qu'avec la forme per os. (110)

### **Aripiprazole injectable retard**

Il s'agit d'un médicament lyophilisé commercialisé aux dosages 300 et 400 mg. (95,103–105) Il est observé par rapport à la forme orale une augmentation des troubles sexuels avec notamment des problèmes d'impuissance, ainsi qu'une augmentation des troubles métaboliques. (33)

Pour chacune des formes injectables, l'incidence des effets indésirables propres aux ASG tels que le syndrome extrapyramidal, les troubles métaboliques et autres effets neurologiques reste toujours d'apparition fréquente. Peu d'améliorations notables en termes de tolérance sont constatées pour les inclure dans le RCP.

Concernant **l'efficacité** des formules d'action prolongée, la comparaison avec les formes orales (placebo ou vrai principe actif) a fourni des **résultats divergents**. Alors que les APAP ont systématiquement démontré une plus grande efficacité par rapport au placebo, des différences significatives par rapport aux antipsychotiques par voie orale sont plus équivoques. (46,101) Lorsque les APAP et les antipsychotiques oraux ont été comparés il n'y a pas eu de différence dans les essais cliniques randomisés en ce qui concernait le maintien de l'effet thérapeutique. (46,101) Cependant certains aspects méthodologiques de ces essais ont été contestés. L'intérêt certain des formes galéniques à libération prolongée est de **supprimer le pic plasmatique** pour le remplacer par **un plateau** maintenant le plus longtemps possible les concentrations sériques dans la fourchette thérapeutique. L'absence du métabolisme de premier passage hépatique permet une meilleure relation entre la dose injectée et le taux sanguin du médicament retrouvé après quelques jours, et moins d'écarts entre les taux sériques, ce qui réduit les risques de sous ou surdosage. (101,111)

Par ailleurs il a été montré que la perte de substance cérébrale dans la schizophrénie ; le volume cérébral total et surtout frontal ainsi que l'ensemble de la substance grise serait directement **proportionnel au nombre de rechutes** (toxicité glutamatergique ou un stress oxydatif soutenu par les systèmes dopaminergiques) mais serait également provoquée par **des doses élevées de traitement antipsychotique** (perte tissulaire cérébrale plus diffuse). (95) Le paradoxe apparent est que les antipsychotiques représentent la meilleure digue contre les rechutes et qu'ils provoquent une perte tissulaire en rapport avec leur dose cumulée (mesurée en dose-années calculées en équivalent d'halopéridol). C'est pourquoi le prescripteur doit s'efforcer de maintenir un traitement régulier (pour prévenir les rechutes) avec des doses efficaces pour contrôler les symptômes les **plus faibles possibles**. C'est en cela que ces formes injectables à action prolongée peuvent être utiles car leur faible dosage permet de réduire la fréquence des effets indésirables et la perte tissulaire allouée à l'utilisation des antipsychotiques à long terme. (95,101) Néanmoins il semble n'y avoir aucun avantage d'un APAP par rapport à un autre en général même si certaines différences ont été observées dans certains cas en termes de sécurité et efficacité. (97,101,104)

Enfin, plus récemment une étude suggère que les APAP pourraient avoir un effet sur le volume cérébral en **améliorant la trajectoire de myélinisation** et en **stabilisant le volume de matière blanche** lors d'un premier épisode de schizophrénie chez des patients, ce qui aurait un impact

bénéfique sur leurs fonctions cognitives et renforcerait l'idée que le traitement retard peut être utilisé dès les premières manifestations de la maladie. (112)

Concernant l'observance médicamenteuse, c'est en 2008 qu'une étude prospective a montré qu'une forme à libération prolongée d'antipsychotique de seconde génération pouvait être bénéfique par rapport aux formes orales. (92) Chez 55 jeunes patients traités en ambulatoire, qui ont présenté un premier épisode psychotique la forme à libération prolongée de risperidone injectable **améliorait le taux d'observance, le temps d'adhérence et le taux de rechute** à 1 et 2 ans par rapport à la forme orale. D'autres rapports concluent à une amélioration de l'observance et donc une réduction des taux d'hospitalisation ou de rechutes grâce aux APAP et c'est ce qui en fait le premier motif de prescription. (4,96,100,113,114)

Au niveau économique, S. Druais et son équipe ont réalisé en 2015 une étude de comparaison des coûts globaux des différentes stratégies thérapeutiques employés en France dans le traitement de la schizophrénie en associant les aspects de qualité de vie du patient et de nombre de rechutes évitées. Sur un horizon de cinq ans, le coût de la prise en charge par antipsychotique atypique d'action prolongée **n'est pas plus élevé** que par neuroleptiques mais ils réduisent par un cinquième le nombre de rechutes évitées (en moyenne 1000 euros supplémentaires par an). En réduisant de 20% le nombre de rechutes les économies réalisées en journées d'hospitalisation font de ces formulations des solutions économiques certaines. (46,101)

Toutefois beaucoup de facteurs limitant le recours à un traitement retard existent et font que l'emploi de ces formulations n'est pas approprié dans toutes les circonstances.

Historiquement les APAP étaient utilisés en dernier recours chez des personnes non observantes, dangereuses ou dont la maladie était très difficile à contrôler. De ce fait, les patients sont enclins à **garder un mauvais souvenir** de ces formulations. Elles peuvent être synonymes pour eux de **contrainte, d'effets indésirables extra pyramidaux et de perte de contrôle de leur vie**, l'injection étant vécue alors comme intrusive et signifiant la fin de la liberté d'abandonner le traitement sans que l'équipe soignante ne le sache. (100) Ce mode d'administration peut ainsi très vite être stigmatisé et ce sont d'ailleurs les patients naïfs de tout traitement qui sont les plus réticents. (99–101)

De plus **l'état d'équilibre** avec les APAP **est plus long à obtenir**, étant donné leur longue demi-vie, ce qui peut les rendre difficile à utiliser. (99–101) Les modifications posologies peuvent prendre un temps important et il est impossible de fractionner et ajuster les doses. La peur de ne **pas pouvoir interrompre le traitement** en cas de survenue d'effets secondaires invalidants ou de syndrome malin freine certains prescripteurs car il est alors beaucoup plus difficile d'agir étant donné la diffusion du produit sur des semaines.

Les infirmiers aussi peuvent émettre des réserves à ces traitements injectables car les contraintes de temps et de technique (opérations de préparation à l'injection, respect de la chaîne du froid pour la risperidone par exemple) font que les modalités d'injection prennent le dessus sur l'accompagnement du patient et son suivi. (92)

Enfin les pharmaciens hospitaliers qui gèrent le budget global de l'hôpital sont plus réticents à dispenser des APAP **dont le coût mensuel de traitement est supérieur** à celui des équivalents oraux pour un avantage inexistant en milieu hospitalier puisque l'observance est contrôlable en principe par les équipes soignantes. (92)

La mise sous traitement par APAP nécessite une **organisation et une coopération** entre tous les professionnels de santé du parcours de soin pour que le relais de la prise en charge ambulatoire soit optimal, ce qui est parfois difficile à obtenir. (92) Toute rechute provenant sous NAP ou APAP devra faire l'objet d'un traitement par voie orale transitoirement.

## Partie 3. Optimisation de la prise en charge thérapeutique de l'hôpital à l'officine des patients atteints de schizophrénie

### **3.1) Recommandations officielles de la prise en charge de la schizophrénie**

#### 3.1.1) Stratégies thérapeutiques actuelle de la schizophrénie

En 1994, les experts français tendaient à ne recommander les NAP que dans les formes multi-épisodes de la schizophrénie et qu'à partir du moment où celles-ci étaient stabilisées sous forme orales (Conférence de Consensus sur le traitement de la schizophrénie, 1994). L'évolution des mentalités et l'apparition des formes atypiques d'APAP ont conduit à des recommandations plus larges. (104)

Alors que les NAP ont permis la **prévention des rechutes et une meilleure observance**, les APAP eux ont su montrer une efficacité plus large puisqu'ils bénéficient d'une meilleure tolérance avec moins de syndromes extrapyramidaux et agissent sur des symptômes non atteints par les neuroleptiques classiques en améliorant le contrôle des symptômes négatifs et des

troubles de la cognition (46,79). C'est pourquoi aujourd'hui les objectifs thérapeutiques ont évolué ; les APAP sont à privilégier aux NAP et leur l'introduction peut être précoce et ce dès le premier épisode ou dès la première rechute. (100) Les NAP devraient dès lors être utilisés uniquement dans la phase de maintenance si la forme orale a été précédemment efficace et si la balance bénéfice/risque est favorable. (116)

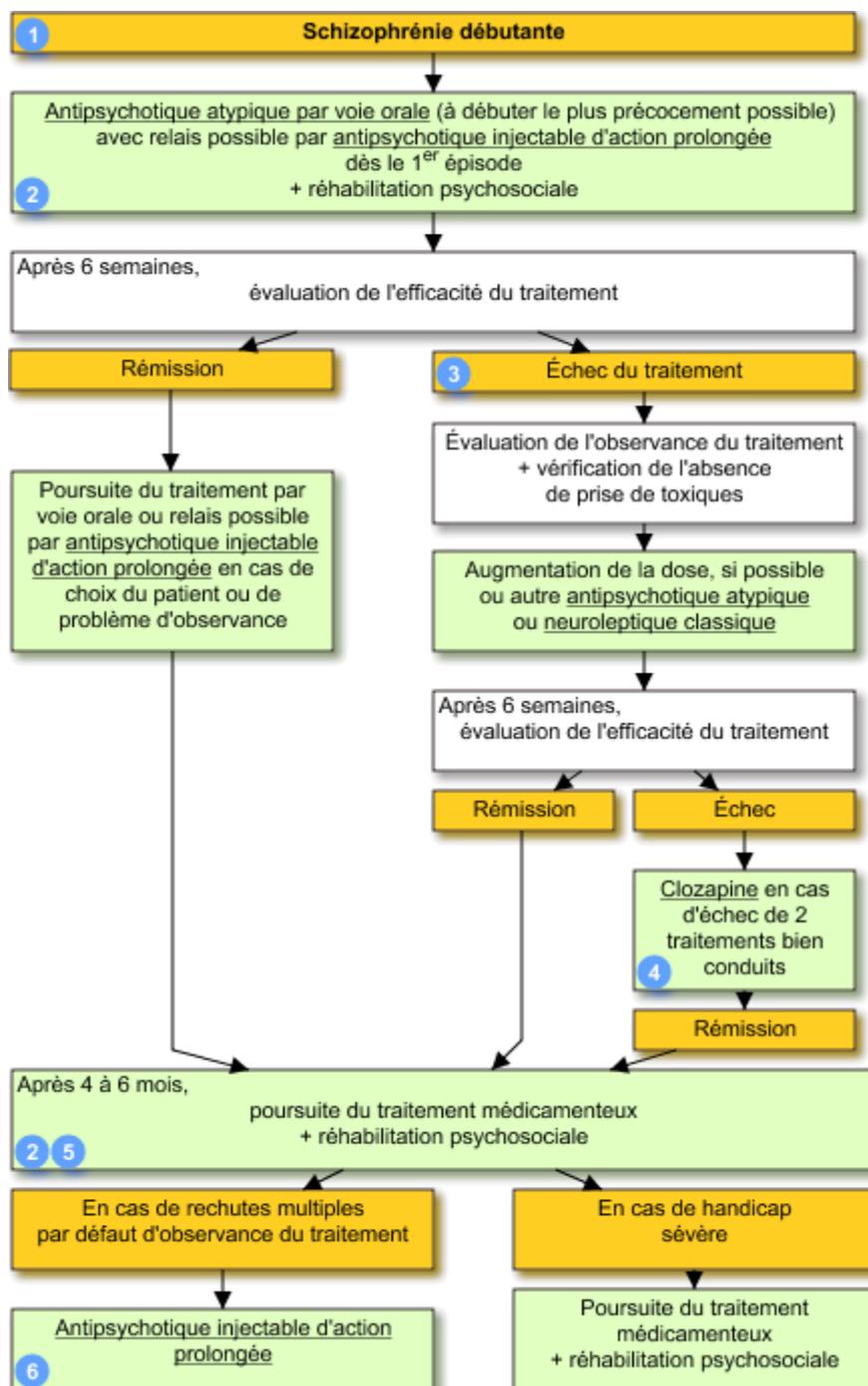


Figure 14 : Arbre décisionnel de la schizophrénie d'après le Vidal recos (117)

L'arbre décisionnel du Vidal recos mis à jour en avril 2019 recommande l'utilisation des antipsychotiques d'injection prolongée **comme traitement de maintenance dès le 1<sup>er</sup> épisode**

**en relais de l'antipsychotique atypique** ainsi qu'en cas de rechutes multiples liées à l'observance (et c'est d'ailleurs la seule issue proposée). (116) Considérés longtemps à tort uniquement utilisables pour des patients jugés difficiles par leur non adhérence ou dont les symptômes étaient résistants (97) A contrario ils ne sont pas recommandés dans la **phase précoce du trouble schizophrénique**, quand aucun épisode n'a encore eu lieu. (116) Les NAP et APAP n'ont en effet pas d'indication chez les enfants ni chez des personnes non stabilisées auparavant par des formes orales. (117)

En France actuellement, le pourcentage de patients atteints de schizophrénie sous traitements à action prolongée (NAP et APAP) peut être évalué entre 20 et 25 %. (100) **En phase aiguë**, il est recommandé d'instaurer un antipsychotique le plus tôt possible dans la prise en charge de la schizophrénie, d'utiliser **en première intention un antipsychotique atypique** dans l'optique d'une meilleure tolérance et de privilégier la monothérapie. (104) La résolution d'un épisode aigu chez un patient remplacé à chaque fois par atteint de schizophrénie schizophrène mettant plusieurs semaines après la mise en place du traitement, il semble nécessaire de maintenir un traitement 4 à 6 semaines avant toute modification posologique. (79) **En phase de stabilisation** à la suite d'un épisode, il est recommandé de poursuivre le traitement antipsychotique utilisé lors de l'épisode **aiguë au moins 1 à 2 ans** sans interruption ou diminution de dose avec la nécessité d'une surveillance biologique et clinique régulière. (97,98) En effet le traitement intermittent est fortement déconseillé car même si une minorité de patients n'ayant fait qu'un épisode n'ont plus besoin du médicament les risques de rechute sont trop importants. (97) Aux vues des études qui signalent un taux de rechute après 5 ans de suivi directement imputable à la non observance médicamenteuse, un traitement d'entretien continu, à posologie minimum efficace, est recommandé si le patient a déjà eu des épisodes multiples ou au moins deux épisodes **sur une durée de 5 ans**.

L'introduction de la forme à libération prolongée doit se faire préférentiellement **pendant l'hospitalisation** et le parcours est ensuite individualisé ; certains patients réalisant leur injection en ville par une infirmière, d'autres faisant coïncider leur administration avec leur consultation chez le psychiatre en venant avec un médicament délivré par l'officine, d'autres se rendant en hôpital de jour (HDJ). Avant chaque nouvelle injection, l'entretien avec l'équipe de soins permet d'évaluer les effets bénéfiques mais aussi les effets indésirables afin de mieux les prendre en charge si besoin. (116)

Après plusieurs mois de traitement, une diminution de la dose peut être envisageable (si cela est possible selon la molécule utilisée et le schéma d'injection) pour limiter l'apparition des effets indésirables mais uniquement avec une surveillance clinique renforcée afin de détecter le moindre signe de décompensation. En cas de symptômes schizophréniques résiduels ou de signes de rechute, des modifications de traitement peuvent être effectuées :

- Augmentation de la dose en contrôlant la tolérance
- Réduction du délai entre deux injections
- Association de la même molécule par voie orale
- Changement de molécule antipsychotique

Par ailleurs les APAP sont le traitement de premier choix **chez les patients avec des troubles cognitifs** et ceux qui nécessitent un traitement sans consentement.

En cas de **symptômes négatifs ou de risque suicidaire**, uniquement les APAP pourront être prescrits en deuxième intention.

**En prédominance de symptômes positifs**, le traitement injectable n'arrive qu'en deuxième ligne de traitement que ce soit pour les NAP ou les APAP.

Tableau 12 : Critères préférentiels à l'utilisation d'un NAP ou APAP (116)

<b>Critères de choix</b>	<b>Orientation thérapeutique</b>
<b>Patients difficiles à traiter, présentant des rechutes fréquentes, une mauvaise observance ou une non-acceptation d'un traitement au long cours (13)</b>	Les NAP ou APAP sont préconisés en traitement de 1ère intention. En cas de mauvaise observance, les <b>APAP sont considérés comme le traitement de choix.</b>
<b>Patients présentant des problèmes d'agressivité, violence, addictions</b>	Les NAP et APAP sont recommandés en traitement de 1ère intention.
<b>Patients présentant un faible insight</b>	Les NAP et APAP sont recommandés en 1ère intention.
<b>Patients souhaitant un traitement par un NAP ou un APAP et/ou ayant une histoire de traitement efficace par NAP ou APAP</b>	Les NAP ou APAP sont recommandés en traitement de 1ère intention.
<b>Patients présentant des troubles cognitifs les handicapant dans leur quotidien</b>	Les APAP sont préconisés en traitement de 1ère intention. Les NAP ne sont pas recommandés.
<b>Patients isolés sur le plan socio-familial</b>	Les APAP sont préconisés en traitement de 1ère ligne et les NAP en 2e ligne
<b>Patients recevant des soins sans consentement en ambulatoire</b>	Les APAP sont préconisés en 1 <sup>ère</sup> intention. Les NAP peuvent être proposés en 2e intention

Tableau 13 : Patients qui ne doivent pas bénéficier d'APAP (97)

<p>Ceux qui ont montré leur capacité à prendre leur traitement par voie orale et veulent continuer ainsi.</p> <p>Ceux qui, malgré l'évaluation des bénéfices-risques des APAP, les refusent avec persistance.</p> <p>Ceux qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas aux traitements disponibles sous forme retard</p>
---

### 3.1.2) Recommandations de suivi somatique

Différentes recommandations ont été formulées concernant le **suivi somatique** des patients atteints de schizophrénie et traités par antipsychotiques. Tous les effets indésirables cités précédemment impliquent une **surveillance paraclinique** particulière et régulière pour prévenir les risques de toxicité et favoriser le bon déroulement des soins. Ce suivi est d'autant plus important avec l'administration des formes retards injectables car le recul sur leur utilisation est moindre, et la pharmacocinétique des produits moins contrôlable dans le temps.

#### 3.1.2.1) Publications de la Haute Autorité de Santé (HAS)

En France, les recommandations de suivi les plus complètes émanent de l'HAS (juin 2007) avec la publication d'un guide « Affection de Longue Durée (ALD) » à l'attention des médecins pour la prise en charge des patients atteints de schizophrénie. Ce guide recommande de réaliser systématiquement un bilan initial (BI) avant la mise en place d'un traitement par neuroleptique. Ce bilan doit comporter un relevé des antécédents somatiques, ainsi qu'une recherche de potentielles conduites addictives. Le suivi clinique et biologique doit être régulier **mais est à adapter selon chaque patient** et son histoire personnelle.

Tableau 14 : Examens recommandés par l'HAS (118,119)

<b>Constantes biologiques</b>	<b>Préconisés en 2007</b>	<b>Mise à jour de 2017</b>
<i>Poids, taille, IMC, périmètre abdominal</i>	<b>BI</b>	<b>Non abordé</b>
<i>Mesure de la PA</i>	<b>BI</b>	<b>Non abordé</b>
<b>Examens biologiques</b>	<b>Préconisés en 2007</b>	<b>Mise à jour de 2017</b>
<i>Glycémie</i>	BI, trimestriel la première année, puis semestrielle	BI, suivi au minimum annuel selon les effets indésirables liés aux traitements
<i>Bilan lipidique : CT, HDL-C, LDL-C, TG</i>	BI et surveillance annuelle ou trimestrielle selon le traitement	BI, suivi au minimum annuel selon les effets indésirables liés aux traitements
<i>Ionogramme sanguin</i>	<b>BI et surveillance annuelle</b>	BI, suivi au minimum annuel selon les effets indésirables liés aux traitements
<i>Dosage des transaminases</i>	<b>BI et surveillance annuelle</b>	BI, suivi au minimum annuel selon les effets indésirables liés aux traitements
<i>Dosage de la créatinine</i>	BI et surveillance annuelle	<b>Non systématique</b>
<i>Hémogramme</i>	BI et surveillance annuelle	BI, suivi au minimum annuel selon les effets indésirables liés aux traitements (suivi spécifique pour la clozapine)

<i>Dosage de la prolactine</i>	Envisagé à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique	BI, suivi au minimum annuel selon les effets indésirables liés aux traitements
<i>Dosage sanguin du traitement antipsychotique</i>	Si réponse clinique inadaptée, âges extrêmes, suspicion de mauvaise observance ou aide à sa surveillance, polymédication, analyse des effets indésirables	Suivi de situations complexes
<i>Recherche de toxiques urinaires</i>	Envisagée à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique	BI et suivi selon besoins
<i>Dosage de bêta-HCG</i>	Non abordé	BI, suivi pour les patientes en âge de procréer
<b>Actes techniques</b>	<b>Préconisés en 2007</b>	<b>Mise à jour de 2017</b>
<i>ECG</i>	BI, suivi selon traitement	BI, suivi selon traitement
<i>Examen de la vision binoculaire</i>	Non abordé	BI, suivi selon traitement
<i>Électroencéphalographie (EEG)</i>	Envisagé à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique	BI et suivi selon symptômes
<i>Tomodensitométrie</i>	Envisagé à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique	BI selon besoin
<i>Imagerie par résonnance magnétique</i>	Envisagé à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors	BI selon besoin

	de l'interrogatoire et de l'examen clinique	
<i>Tests neuropsychologiques</i>	Envisagé à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique	<b>Bilan initial et suivi selon symptômes</b>

### 3.1.2.2) Recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (120)

En avril 2010, un courrier de mise au point de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (ANSM aujourd'hui) mettant en garde sur les **dangers cardio-métaboliques** des patients traités par antipsychotique a été diffusé à tous les prescripteurs. Il y est mentionné que l'impact des antipsychotiques sur les fonctions métaboliques est avéré et d'autant plus important qu'il est ajouté à des facteurs de risque tels que la sédentarité, le tabac, le surpoids ou même certaines addictions liées au mode de vie de cette population de patients. La survenue d'évènements métaboliques graves comme par exemple le diabète, l'hypertension artérielle est donc plus fréquente chez cette population et impose une surveillance particulière.

La stratégie de surveillance dépend ainsi à la fois des facteurs de risque retrouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement et du médicament antipsychotique instauré. Les stratégies de suivi sont ici uniquement axées sur le suivi métabolique des patients.

On recherchera donc avant le traitement :

- Les antécédents médicaux personnels et familiaux (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, décès précoce d'origine cardiovasculaire dans la famille)
- Les traitements en cours
- l'hygiène de vie : habitudes alimentaires, activité physique, consommation d'alcool, toxicomanie

Pendant le traitement il est recommandé d'axer la surveillance sur :

- Le poids
- La glycémie

- Le bilan lipidique
- La pression artérielle

Les recommandations relatives aux fréquences des examens de ces paramètres sont détaillées dans le tableau ci-dessous. Elles doivent servir de référence mais sont toujours à intensifier selon les antécédents et risques intrinsèques du patient et si le prescripteur remarque des évolutions anormales dans le temps.

Tableau 15 : Recommandations de surveillance métabolique selon l'AFSSAPS

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre Ombilical	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

*T0 : avant le traitement / M1 : 1 mois après le début du traitement / M3 : 3 mois après le début du traitement*

3.1.2.3) Recommandations de l'Association Française de Psychiatrie Biologie et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN) (121)

En 2014 les experts de l'AFPBN publient les modalités de suivi et de surveillance concernant les NAP et APAP. Ils rejoignent les recommandations précédentes de l'HAS et AFFSAPS par l'établissement d'un bilan pré thérapeutique avec recherche systématique des éléments cliniques suivants :

- Antécédents médicaux personnels et familiaux (hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie...)
- Hygiène de vie (habitudes alimentaires, activité physique, consommation de toxiques, tabagisme...)
- Poids, calcul de l'IMC, mesure du périmètre ombilical
- Pression Artérielle

De plus ils préconisent de réaliser également un bilan paraclinique avec :

- NFS, ionogramme sanguin (voire urée, créatinémie, glycémie à jeun)
- Bilan hépatique (ASAT,ALAT)
- Bilan lipidique (Triglycérides, HDL et LDL cholestérol)
- Bêta-HCG

- ECG

Et en fonction de l'état clinique du patient :

- Un bilan thyroïdien
- La prolactinémie
- Un EEG

Concernant le suivi au-delà du bilan initial il est simplement spécifié qu'il faut maintenir une surveillance en fonction des critères classiques vus précédemment (facteurs de risque retrouvés chez le patient, signes cliniques apparaissant pendant le traitement) mais que la surveillance **ne doit pas être différente que celle d'une forme orale**. Il faudra cependant être particulièrement vigilant à la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques car celui-ci ne pourra pas être en partie résolu par l'arrêt immédiat de la prise lors d'un traitement retard comme avec un traitement per os.

3.1.2.4) Recommandations de la Fédération Française de Psychiatrie – Conseil National professionnel de Psychiatrie (FFP-CNPP) (122)

Ces recommandations sont axées uniquement sur la **gestion du risque cardio vasculaire et métabolique**. Un dépistage des facteurs de risques personnels, médicaux, comportementaux et génétiques doit systématiquement être effectué avant toute mise en place de traitement. Il doit en découler une évaluation globale du risque métabolique et cardio vasculaire grâce à un interrogatoire précis portant sur :

- Les symptômes cliniques évocateurs de diabète
- Une histoire familiale de diabète et/ou d'obésité
- Les valeurs antérieures de la glycémie, ou d'HbA1c si diabète
- Le mode de vie (tabac, sédentarité, habitudes alimentaires, addictions)
- Les traitements : particulièrement ceux interférant avec le métabolisme glucidique et lipidique et les autres traitements en cours

Les détails de l'examen physique de ces patients comportent :

- Une mesure du poids, taille et IMC ( $>40$  Kg/m) = obésité morbide)
- La mesure du périmètre abdominal
- La mesure de la pression artérielle

Une importance particulière est donnée au suivi de l'ECG. Cet examen est recommandé de façon systématique du fait du risque d'allongement de l'intervalle QTc des antipsychotiques (*cf* 2.1.3) un espace QTc supérieur à 450 ms doit imposer une surveillance particulière et un espace

QTc supérieur à 500 ms contre indique l'utilisation des neuroleptiques comme des antipsychotiques.

Tableau 16 : Recommandations de surveillance de la FFP-CNPP

	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
<b>Histoire personnelle/familiale</b>	X					X
<b>Poids et IMC</b>	X	X	X	X	X	
<b>Périmètre abdominal</b>	X	X				X
<b>Glycémie à jeun</b>	X			X		X
<b>Evaluation d'une anomalie lipidique</b>	X			X		X
<b>ECG</b>	X	X				X
<b>Pression artérielle</b>	X			X		X

### 3.1.2.5) Recommandations internationales

Dans les autres pays des recommandations ont aussi été publiées pour le suivi des patients traités par antipsychotiques (45) mais aucun consensus ne semble établi excepté l'attention particulière à porter sur les **paramètres métaboliques** des patients

Tableau 3 Principales recommandations publiées.

	Mount Sinai [8]	Australie [21]	ADA-APA [3]	Belgique [10]	Royaume-Uni [4,13]	Canada [19,27]
Patients à surveiller						
	Schizophrènes tout antipsychotique	Tous patients tout antipsychotique	Tout patient AA	Schizophrènes AA	Schizophrènes tout antipsychotique	Schizophrènes
Glycémie à Jeun	X	X	X	X	X	X
Glycémie à n'importe quel moment de la journée		X			X	
HbA <sub>1c</sub>	Si glycémie à Jeun : pas possible			non	oui	
HGPO				X		Suivi glycémie
Lipides	X	X	X	X		X
Poids	X	X	X	X		X
Périmètre abdominal	X	X	X	X		X
Taille	X	X	X	X		X
Ratio TT/TH		X				
TA		X	X	X		X
ATCD familiaux	X	X	X	X		X
ATCD médicaux personnels	X	X	X	X		X
Ethnicité	X	X		X		X
Tabagisme				X		X
Hygiène alimentaire		X		X		X
Activité physique						
Signes et symptômes de diabète	X		X	X	X	X

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; TA : tension artérielle ; TT : tour de taille (périmètre abdominal) ; TH : tour de hanches ; AA : antipsychotiques atypiques ; ADA : American Diabetes Association ; APA : American Psychiatric Association ; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée.

Figure 14 : Recommandations de surveillance bio-somatiques internationales (45)

En résumé l'ensemble des autorités et experts recommandent en priorité une surveillance accrue concernant **le risque métabolique** des patients atteints de schizophrénie et bénéficiant d'un traitement par antipsychotique. Il n'y a pas de formulation de recommandations différentes selon **qu'il soit utilisé un traitement per os ou un traitement retard**. Dans tous les cas il faudra évaluer **les antécédents du patient** puis l'informer lui et son entourage des risques de survenue **d'effets indésirables** (métaboliques, neurologiques...) des traitements pour justifier des examens de surveillance prodigués. Enfin l'importance donnée à la collaboration entre psychiatre et médecin traitant transparait dans toutes les recommandations. Le pharmacien semble lui oublié dans le suivi des effets indésirables et l'aide à la déclaration de pharmacovigilance en cas d'évènement indésirable révélé par le patient au pharmacien d'officine.

### 3.1.3) L'alliance thérapeutique

Le bon déroulement des soins nécessite une instauration approprié **d'alliance et d'empathie** face au patient, dans la perspective de l'accomplissement du **contrat thérapeutique**. (123)(5)

Il faut pouvoir **créer une alliance thérapeutique** avec le patient et lui transmettre les bienfaits qu'ont les antipsychotiques sur leur affection. Les patients schizophrènes perçoivent le médicament à leur façon, et l'idée qu'ils en ont les influencent beaucoup. Les études montrent à travers des questionnaires et échelles d'évaluation (questionnaire ROMI, échelle PANSS) que **les avantages perçus du médicament** sont un facteur prédictif de non interruption de traitement. (91,92) **La peur de la rechute, de la réapparition des symptômes et la stabilisation** de ceux-ci directement imputable au traitement médicamenteux sont des facteurs motivants à l'observance médicamenteuse. (91) Si les bénéfices liés au médicament sont sources d'observance, **la présence d'effets indésirables** est à **l'origine de risque de rejet à la fois** envers le traitement et envers son prescripteur. (94) Ainsi, elle détériore la qualité de **l'alliance thérapeutique**, qui constitue elle-même, un facteur important dans la définition du niveau d'observance. (93,94) Il en résulte une méfiance du patient envers le corps médical et les effets délétères d'une faible alliance thérapeutique sur le pronostic, la mortalité, la morbidité et le coût de la schizophrénie ont été démontrés. (90) L'association entre la relation médecin-malade et l'adhérence au médicament a fait l'objet d'une étude par McCabe et al en 2012 sur plus de 450 patients schizophrènes. Si les cliniciens notaient la relation avec leurs patients faible 42% de leurs patients avaient une mauvaise adhérence, contre seulement 17% si les cliniciens évaluent la relation comme étant plus forte. (114) **La relation médecin-malade** est donc primordiale pour prédire une **attitude positive envers un médicament antipsychotique**.

#### 3.1.4) Mesures de psycho-éducation

Les objectifs de la prise en charge de la schizophrénie ne sont pas que d'ordre médicamenteux. Actuellement, la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie tend vers la combinaison des traitements médico-psycho-sociaux et familiaux. Les termes **de réhabilitation psychosociale, psychoéducation et éducation thérapeutique** se retrouvent souvent dans la littérature. (119)

##### 3.1.4.1) L'éducation thérapeutique et la psychoéducation dans la schizophrénie

En psychiatrie, les termes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) et de psychoéducation sont utilisés de manière équivalente pour décrire un processus d'apprentissage par lequel une personne acquiert des compétences pour gérer la maladie qui la concerne. L'ETP n'a cessé de faire l'objet de diverses recommandations nationales et internationales (124) et selon la HAS **l'éducation thérapeutique** du patient est définie comme l'aide apportée au patient et à son entourage pour comprendre la maladie et ses traitements, collaborer aux soins,

acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. De son côté **la psychoéducation** peut être définie « comme une intervention didactique et psychothérapeutique systématique qui vise à informer les patients et leurs proches sur le trouble psychiatrique et à promouvoir les capacités pour y faire face.» (125)

De nombreuses études ressassent **les bénéfices des séances d'ETP** sur des patients atteints de schizophrénie. Elles concluent à un effet bénéfique significatif de l'ETP sur la diminution du **nombre de rechutes et de réhospitalisations**, ainsi que sur **l'amélioration de la compliance**. (124–127)

Toutes s'accordent à dire que les séances apportent également **une amélioration de la qualité de vie objective et de l'équilibre familial, du bien-être psychologique et de l'observance médicamenteuse. Elle permet de stimuler l'ensemble des participants au niveau cognitif et de développer également la composante sociale.**

La loi Hôpital Patients Santé et Territoires (HPST) en juillet 2009 a permis de donner **un cadre législatif à l'ETP**. Portant sur la réorganisation du système de santé afin d'améliorer la coordination entre les différents corps de métiers ainsi que la qualité des soins, elle précise que « l'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient » et qu'elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ». (128) Pour être mis en œuvre, les programmes d'ETP doivent être d'une part **conformes à un cahier des charges national** et d'une autre part **autorisés par les Agences Régionales de Santé (ARS)**.

L'organisme public Psychom, avec l'appui de plusieurs agences régionales de santé (ARS) et de la direction générale de la santé (DGS), rassemble toutes les informations sur les troubles psychiatriques, leurs soins et leurs prises en charge. (129) Il a établi une brochure sur **les modalités de l'éducation thérapeutique et de la psychoéducation**. À tout moment du parcours de soins et quel que soit le stade et l'évolution de la maladie ces interventions peuvent avoir lieu et être animées par une **équipe pluri-disciplinaire composée d'infirmiers, de psychologues, de médecins ou de personnes impliquées dans des associations de patients**, de façon à donner l'information la plus juste et la plus adaptée à chaque cas. (119,129) L'orientation est faite par le médecin prescripteur à parti d'un diagnostic médical (130) mais le patient ou ses proches peuvent eux-mêmes en faire la demande aux professionnels de santé. A ce jour beaucoup de programmes existent et sont recensés sur les sites internet des ARS.

### 3.1.4.2) Les thérapies de réhabilitation psycho-sociales

L'OMS a défini la réhabilitation psychosociale en 1986 comme : « *les actions développées pour optimiser les capacités persistantes d'un sujet malade et atténuer les difficultés résultant de conduites déficitaires ou anormales* ». Ses buts consistent à « *améliorer le fonctionnement de la personne de façon à ce qu'elle puisse avoir du succès et de la satisfaction dans le milieu de son choix avec le moins d'interventions professionnelles possibles* ».

Outre les mesures de psychoéducation, diverses thérapies psycho-sociales existent et sont proposées aux patients atteints de schizophrénie. Les approches sont différentes mais se regroupent souvent entre elles. Elles ont ainsi toutes pour objectifs de résorber les manifestations psychotiques des patients en agissant sur les mécanismes cognitifs responsable de ces symptômes et de développer les aptitudes sociales des patients.

Les **thérapies cognitivo comportementales (TCC)** combinent des approches cognitives et des approches comportementales dans le but de **modifier les processus** de traitement de l'information. (131) Elles permettent de travailler sur **les biais de raisonnement** (perceptions erronées de l'environnement par exemple), sur l'affirmation de soi, grâce à des séances individuelles ou de groupe. (132) Les TCC ne limitent pas leur action à interroger les contenus inadéquats de la pensée ou les erreurs de logique, mais cherchent également à agir sur **leurs mécanismes**. (131) Parmi ces techniques figurent l'exposition (en imagination, thérapie par réalité virtuelle ou in vivo), la relaxation, le façonnement, le modeling, la restructuration cognitive.

Les thérapies de **remédiation cognitive (TRC)** sont généralement considérées comme **un outil** appartenant à l'approche cognitivo-comportementale, sans que cette relation soit très explicite. Ces thérapies, contrairement aux TCC proposent des interventions de modification **du contenu des pensées** destinées à la **réadaptation et la réinsertion** du patient. Elles visent à identifier, à remettre progressivement en question, à modifier, en collaboration avec le patient, **les distorsions cognitives** à la base de ses symptômes et de ses ressources. (36) Ces techniques permettent aux patients désinstitutionnalisés de renouer avec leur quotidien en travaillant sur les **notions d'apprentissage, de travail, les relations sociales et l'adaptation aux contextes de vie**. (40) Deux principes fondamentaux guident la remédiation cognitive (36,131) :

- La stimulation ou compensation des fonctions altérées
- le « transfert » dans le quotidien du patient des compétences acquises en séances

Ces thérapies peuvent être pratiquées par des psychiatres, des psychologues, des travailleurs sociaux, des infirmiers, des rééducateurs et les patients eux-mêmes et leurs familles. Pour

pouvoir être proposée de façon optimale, elles requièrent souvent la réalisation préalable d'un **bilan cognitif**, réalisé par un neuropsychologue. Elles nécessitent de plus que le participant ne se situe pas dans une période d'exacerbation aiguë de sa pathologie et qu'il bénéficie d'un traitement à posologie minimale efficace. (36)

D'autres prises en charge de réhabilitation psychosociale permettent de répondre à d'autres besoins ou difficultés ressenties pour favoriser le rétablissement comme l'ergothérapie, les entraînements de la cognition sociale, les groupes de thérapies corporelles, les accompagnements vers la construction de projets professionnels et sociaux. (132) Par ailleurs il est important de considérer que la reconstruction de la personne atteinte de schizophrénie passe également par la restructuration de **l'organisation familiale** et de la communication. C'est pourquoi des méthodes de psychoéducation s'adressent également aux familles des patients atteints de schizophrénie et les aident à faire face avec le patient à la maladie. (40)

### 3.1.5) Coordination ville-hôpital

Les différents aspects de la prise en charge d'un patient atteint de schizophrénie n'ont de sens que si les différents acteurs qui y participent ne communiquent entre eux. La **coordination entre les réseaux de soins** est un des aspects primordiaux du bon déroulement de ceux-ci. La loi Hôpital Patients Santé et Territoires (HPST) de 2009 met l'accent sur l'importance de **la transmission des informations** de suivi d'un patient hospitalisé afin de permettre la coopération des professionnels de santé lors des interfaces ville-hôpital. (128) Pour cela, le lien ville-hôpital se fait généralement via la **lettre ou le courrier de fin d'hospitalisation** et grâce à **la conciliation médicamenteuse** qui est l'un des outils principaux qui doit être utilisé pour favoriser la bonne continuité des soins. La conciliation médicamenteuse se définit selon l'HAS par « *un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations comme sur une coordination pluriprofessionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses. Elle favorise la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts* ». (133) Sa mise en œuvre nécessite d'abord de favoriser le lien ville-hôpital. Les premiers bénéfices sont liés à **la continuité et à la qualité des traitements**. Ainsi, les traitements ne seront pas interrompus ou modifiés de manière inappropriée au cours de la prise en charge du patient. La conciliation des traitements médicamenteux contribue par ailleurs à une **meilleure information du patient** et de son entourage, ainsi qu'au bon usage du

médicament. Sans oublier bien sûr la baisse du risque d'interactions médicamenteuses ou d'erreurs qui pourraient provoquer une réhospitalisation.

## **3.2) Etat des lieux de la surveillance somatique dans un Centre Hospitalo Universitaire (CHU)**

La prise en charge de la schizophrénie est pluri-disciplinaire. Elle allie les composantes **pharmacologiques, psychologiques et sociales**.

Nous avons pu voir qu'en ce qui concerne le traitement médicamenteux, les antipsychotiques d'action prolongée font aujourd'hui partie intégrante des nouvelles stratégies thérapeutiques de maintien des patients. Ayant pu réaliser un stage d'externat au service de psychiatrie adulte du CHU de Caen et force est de constater que leur utilisation est de plus en plus fréquente, il nous est paru important d'évaluer la qualité de la **prise en charge somatique** effectuée actuellement en service de psychiatrie adulte pour les patients bénéficiant de ces thérapeutiques. L'intérêt est de pouvoir optimiser leur prise en charge aux vues des recommandations par des actions correctives.

C'est dans cette perspective que l'équipe pharmaceutique, médicale et soignante a décidé lors du premier semestre 2017 au CHU de Caen de réaliser une **évaluation des pratiques professionnelles (EPP)** au sein du service de psychiatrie. L'objectif de cette EPP est de s'interroger sur les modalités de suivi actuellement réalisées pour les patients bénéficiant du dernier traitement antipsychotique injectable mensuel mis sur le marché : l'aripiprazole, ainsi que de leur adéquation aux recommandations officielles. Dans un deuxième temps, les résultats de cette EPP devraient permettre de mettre en œuvre des **actions correctives** pour optimiser la prise en charge somatique des patients traités par ce traitement puis à l'avenir de des étendre à tous les antipsychotiques injectables.

### **3.2.1) Définition d'une EPP**

Selon l'HAS une EPP est définie comme « l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode validée comportant la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques ». Celle-ci consiste à réaliser des évaluations simples pour établir un constat de **l'écart entre les pratiques réelles et la bonne pratique** selon les recommandations officielles. Elle doit, en conséquence, pouvoir permettre des **améliorations** grâce à la mise en place d'actions correctives permettant de réduire cet écart.

(134)

## 3.2.2) Modalités de l'EPP conduite au sein du service de psychiatrie adulte du CHU de Caen et validation institutionnelle

### 3.2.3.1) Type d'étude

L'étude représente un audit clinique rétrospectif évaluant la conformité de la prise en charge somatique aux recommandations en vigueur relatives aux patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique **traitée par un antipsychotique injectable retard : l'aripiprazole**. Les différentes sources de recommandations de suivi somatique (*Partie 3.1*) nous ont ainsi permis d'élaborer une synthèse des principaux critères de suivi à inclure dans l'EPP. Un consensus a été trouvé au sein du service de psychiatrie pour retenir les principaux critères de suivi communs aux différentes recommandations en vigueur. Trois grilles de suivi ont été élaboré pour la recherche des paramètres biologiques et cliniques à effectuer : grille pour le bilan pré thérapeutique (BPT), pour le bilan à trois mois après le début du traitement et grille pour le suivi annuel (*annexe 2*).

Les paramètres à contrôler ont ainsi été définis :

#### **BPT :**

- Les paramètres métaboliques avec glycémie à jeun, bilan lipidique HDL, LDL, cholestérol total et bilan hépatique ASAT, ALAT, transaminases, bilan rénal
- Ionogramme
- NFS
- prolactinémie
- L'ECG
- La mesure du poids, IMC, paramètre abdominal et tension artérielle

**Le bilan à trois mois** est moins complet et ne se focalise plus que sur les **paramètres métaboliques** aux vues des recommandations avec :

- Glycémie à jeun
- Bilan lipidique
- ECG
- La mesure du poids, IMC, paramètre abdominal et tension artérielle

Le bilan annuel à contrôler est très proche du bilan pré-thérapeutique : seule la recherche d'une

prolactinémie n'est plus contrôlée.

### 3.2.3.2) Le champ d'application et les critères d'inclusion

Les recherches ont été conduites sur le secteur d'hospitalisation du service de Psychiatrie adulte du CHU de Caen, au centre Esquirol ainsi qu'aux consultations médicales au Centre d'Accueil Médico-Psychologique (CAMP) d'Hérouville Saint-Clair affilié au Centre Esquirol. Ont ainsi été inclus les patients psychotiques traités **depuis plus d'un an** par aripiprazole (Abilify Maintena®), pris en charge et suivis en consultation au CAMP ou dans le cadre de leur hospitalisation dans le service de psychiatrie adulte.

### 3.2.3.3) Les critères de non inclusion

Ont été exclus les patients traités depuis moins d'un an par aripiprazole injectable retard, ceux qui ont réalisé une interruption de traitement ainsi que les perdus de vue ou affiliés à un autre centre.

### 3.2.3.4) Difficultés du recueil des données et informations à prendre en compte

La première difficulté qui a été rencontrée est qu'il y avait **plusieurs lieux de recherche** et qu'il fallait donc vérifier les modalités de prise en charge du patient au moment où le suivi somatique était censé être fait pour retrouver le dossier au bon endroit dans l'unité de soins ou aux archives : dossier d'hospitalisation au CHU ou dossier ambulatoire sur Hérouville. De plus, il fallait prendre en compte **plusieurs sources de recherche avec des** informations à récupérer dans les comptes rendus d'hospitalisation (informatiques ou dossiers papiers), dans les dossiers de suivi ambulatoire au CAMP (comptes rendus de consultations et copies d'examens biologiques) etc...

Concernant la sélection des données, il fallait retenir les examens qui correspondaient **aux dates choisies** et donc s'accorder une fenêtre de temps qui devait être respectée (sinon exclusion de l'analyse des données de la grille considérée). Il a été conclu de s'autoriser **une marge de 15 jours précédant l'instauration du traitement pour le BTP et +/-15 jours pour les bilans à 3 mois et 1 an.**

D'autre part il a fallu faire face à des **problèmes de traçabilité** car les informations biologiques et les constantes, bien que réalisées, ne sont malheureusement pas toujours reportées (information à la lecture des comptes rendus de consultation).

Nous avons pu rencontrer également des **problèmes de non observance de la prescription d'examens**. Nous avons retrouvé certaines demandes d'examens biologiques tracées dans les comptes rendus de consultation mais non effectuées par le patient à sa sortie d'hospitalisation.

Enfin certaines grilles n'ont pas pu être renseignées de manière exhaustive car le traitement a été interrompu ou les patients ont été perdus de vue.

Le fait que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament soit récente a contribué à réduire l'effectif de patients ayant plus d'un an de recul avec ce traitement, ce qui constitue probablement un biais pour la représentativité réelle totale. Néanmoins les résultats ont été précieux et ont quand même servis à mettre en lumière certains écarts de pratiques importants à relever.

### **3.2.3) Résultats du premier tour de l'EPP**

L'étude a porté sur une cohorte de 15 patients parmi les 50 patients qui ont bénéficié de ce médicament depuis sa mise sur le marché. Le recrutement n'a en effet pas été possible pour 20 patients en raison de la durée de 1 an minimum de suivi. Les instaurations de traitement par aripiprazole injectable ont été observées entre mars 2015 (mise à disposition du médicament) et juillet 2016 pour avoir au moins 1 an de recul et recueillir les informations pertinentes. La liste des patients a été communiquée par le service de pharmacie au vu de la traçabilité des dispensations nominatives. Le recueil des données a été effectuée par l'externe en pharmacie affecté dans le secteur de psychiatrie du CHU de janvier à juin 2017.

Les tableaux de résultats sont présentés en annexe 1. Globalement les résultats montrent un **réel écart** entre ce qui est attendu dans les recommandations et la pratique professionnelle.

Le BPT qui rassemble le plus d'examens est légèrement plus appliqué que les autres en raison d'une attention accrue des psychiatres avant l'instauration d'un nouveau principe actif. Le poids est quasiment systématiquement relevé avant l'instauration du traitement ainsi que la tension artérielle. Dans l'ensemble le bilan cardiaque et une prise de sang sont aussi effectués. Les bilans rénaux, hépatiques, lipidiques ainsi que le dosage de la prolactine sont quant à eux très peu retrouvés.

Pour le bilan à 3 mois et à un an les résultats s'effondrent car les examens ne sont en pratique jamais retrouvés.

Tableau 17 : Fréquence des examens retrouvés lors de l'EPP

	Bilan pré thérapeutique	Bilan à 3 mois	Bilan à 1 an
Examens retrouvés à une fréquence > 80%	Poids	Aucun	Aucun
Examens retrouvés à une fréquence > 50%	Prise de tension artérielle NFS ECG	Aucun	Aucun
Examens retrouvés à une fréquence < 50%	Glycémie à jeun Bilan lipidique Mesure du périmètre abdominal Calcul de l'IMC Bilan rénal Ionogramme Bilan hépatique Prolactinémie	Glycémie à jeun Bilan lipidique Tension artérielle IMC Poids ECG	Glycémie à jeun Tension artérielle Périmètre abdominal (0) IMC Poids NFS (0) Bilan rénal Ionogramme Bilan hépatique ECG

### 3.2.4) Actions correctives

Ces résultats ont été présentés en janvier 2018 à l'équipe médico-cadres et a permis une **prise de conscience** par l'équipe médicale de la pratique quotidienne des suivis. Il a été ainsi possible de souligner l'importance d'un **suivi régulier** et précis pour ces traitements à vie dans le but de détecter les anomalies liées à l'utilisation chronique du médicament et d'informer le corps soignant sur les risques imputables à ces médicaments.

Les résultats du premier tour de l'EPP ont conduit le groupe projet en charge de l'EPP à proposer des **actions correctives**, destinées à la prise en charge des patients traités par aripiprazole injectable retard.

Les actions principales ont été les suivantes :

- Elaboration d'une liste d'explorations biologiques et examens principaux à réaliser (*annexe 2*)
- Elaboration et mise à disposition d'un modèle de **grille de suivi métabolique** pour l'instauration de traitement, à trois mois et à un an (*annexe 3*) Celle-ci contient les examens décidés lors de l'élaboration des grilles EPP et est fournie et remplie **obligatoirement** avec la fiche d'instauration de traitement remplie par le médecin prescripteur et validée par le pharmacien référent du service.
- Suivi du remplissage de ces grilles et traçabilité dans le dossier patient assurée en partie par l'externe en pharmacie (5<sup>e</sup> Année Hospitalo Universitaire) dans le cadre d'une collaboration étroite entre la pharmacie et le service de psychiatrie
- Elaboration **d'un tableau Excel** qui récapitule les examens réalisés ou en cours du patient et qui est renseigné par l'externe en pharmacie. Celui-ci est accessible à tous les professionnels de santé du CHU grâce au dossier partagé du service mais reste à sécuriser. (*annexe 4*)
- Campagne d'information et de sensibilisation de tous les médecins psychiatres et les cadres de santé du pôle Santé Mentale sur cette démarche d'optimisation de la qualité du suivi somatique des patients
- Proposition de la mise en place de la conciliation médicamenteuse d'entrée et de sortie par l'externe en pharmacie

Dans le cadre de l'EPP, ces actions correctives ont été mises en place pour optimiser la prise en charge des patients traités par un **antipsychotique injectable retard**. Le but final étant que le patient ait toutes les clés en mains à sa sortie d'hospitalisation et quand il consulte tout autre

professionnel de santé pour vivre au mieux avec son affection. Toutes ces actions ont néanmoins encore besoin d'une large communication dans le service. Si l'instauration d'un traitement par antipsychotique injectable retard bénéficie désormais du suivi adéquat grâce au bilan pré thérapeutique validé par le pharmacien référant, les suivis ultérieurs sont encore trop peu pratiqués et les nouveaux outils à disposition encore trop peu utilisés.

### **3.3) Perspectives d'optimisation de la prise en charge des patients atteints de schizophrénie dans le cadre d'une meilleure coordination ville-hôpital**

#### **3.3.1) Rôle du pharmacien d'officine dans la coordination ville-hôpital**

Le pharmacien, qu'il soit officinal, biologiste ou hospitalier a un rôle important à jouer dans le **parcours de soin du patient**. Il peut, en fonction des besoins des patients et dans son domaine de compétences proposer de bénéficier d'une éducation ou d'un accompagnement.

##### 3.3.1.1) Missions éducatives

#### **L'éducation thérapeutique à l'officine**

Les rôles et missions du pharmacien d'officine se sont étendus depuis la loi HPST de 2009. L'article 38 de la loi définit le champ d'intervention du pharmacien d'officine de façon précise (128) :

- *Il assure la **dispensation** et le **bon usage du médicament***
- *Il S'assure de la **bonne compréhension** du traitement par le patient*
- *Il propose au patient un **suivi pharmaceutique** à l'aide du dossier pharmaceutique*
- *Il peut participer à l'éducation thérapeutique du patient défini aux articles L. 1161\_1 à L. 1161\_5*
- *Il contribue aux **soins de premier recours** (conseil pharmaceutique et/ou orientation vers d'autres professionnels de santé si nécessaire)*
- *Il participe aux **actions de santé publique, de prévention et de dépistage***
- *Il **coopère avec les autres professionnels de santé** au sein des réseaux de santé, des établissements pour personnes âgées, etc....*

Le pharmacien devient un **acteur à part entière du système de soins** et ses compétences sont élargies et valorisées, en particulier dans le domaine des **missions de santé publique** et c'est avec la **nouvelle Convention Nationale pharmaceutique de 2012** (135) que son rôle dans les entretiens pharmaceutiques est positionné.

Le terme « **d'entretien pharmaceutique** » apparaît dans l'article 10 et porte sur les nouveaux modes de prise en charge du patient. Cet article met en avant l'accompagnement « *des patients souffrant de pathologies chroniques* », le besoin de « *favoriser la continuité et la coordination des soins* » et la « *coordination avec les autres professionnels* ». L'entretien pharmaceutique vise à « *assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient* » pour *in fine* « *garantir les meilleures conditions d'initialisation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement* »

Dès lors une dizaine d'avenants sont venus définir les modalités d'application de ces entretiens et ont défini un champ d'application concernant les patients sous AVK, patients asthmatiques et patients traités par anticoagulants oraux directs (AOD). Ces entretiens possèdent des conditions d'éligibilité, ils sont **conventionnés** selon l'article 10.2 et font l'objet de supports validés par l'HAS et les titulaires d'officine, les seuls à être conventionnés, ont libre choix de suivre ou non cette convention. Deux entretiens pharmaceutiques doivent avoir lieu la première année puis au moins un par an les années suivantes ainsi que deux suivis d'observance. Ceux-ci doivent :

- Evaluer la connaissance par le patient de son traitement
- Rechercher l'adhésion thérapeutique du patient
- Aider à s'approprier son traitement
- Evaluer à terme cette appropriation
- Garantir les meilleures conditions de suivi et d'observance du traitement

Les nouvelles missions confiées aux pharmaciens sont dans l'ensemble perçues de manière favorable. La formation de 40h permettant d'entreprendre des démarches d'ETP est de plus en plus enseignée dans les facultés de pharmacie de France comme c'est le cas par exemple à Caen, Nantes ou Paris et beaucoup de pharmaciens aimeraient que les programmes d'éducation thérapeutique ou actions **d'accompagnement à l'officine définies** par l'HAS **s'étendent à d'autres thèmes dont la psychiatrie** car ils n'ont toujours pas fait l'objet d'une rédaction d'un avenant définissant leurs modalités d'application.

Alors quelle est la place du pharmacien d'officine dans l'ETP ou la psychoéducation du **patient atteints de schizophrénie** ?

En réalité le pharmacien d'officine n'est pas inclus dans la liste des professionnels de santé habilités à animer les séances d'éducation thérapeutique définie par Psychom (129) et la plupart des programmes interdisciplinaires encourageant la promotion de l'ETP **n'évoquent que très rarement le pharmacien d'officine** alors qu'il se situe au carrefour de la chaîne de soins. (136) Pourtant, celui-ci de par sa formation pluri-disciplinaire et en étant régulièrement en contact avec les patients nécessitant un suivi à long terme, peut les aider et les motiver dans la prise de leur traitement.

Malgré cela le mot d'éducation thérapeutique n'est pas toujours apprécié quand il s'agit de la pratiquer à l'officine. Perçue comme une **activité chronophage** avec **un cahier des charges trop imposant** cette pratique n'est quasiment jamais ou peu réalisée et c'est ce pourquoi la majorité des programmes d'ETP ont lieu à l'hôpital bénéficiant de programmes agréés ou dans des centres spécialisés qui excluent bien souvent les pharmaciens d'officine. (137) Dr Audrey Janoly-Dumenil et Dr Laurent Montreuil deux pharmaciens exerçant respectivement à l'hôpital et à l'officine ont à ce titre réalisé un document (137) expliquant **les freins à la pratique des actions d'ETP à l'officine**. Ils pointent du doigt ce cadre administratif trop lourd, le manque de temps et de moyens financiers et humains (138), le déficit en formation en général (pharmacie clinique, pédagogie et communication), une rémunération non active par les réseaux et le fait que **ces entretiens ne soient pas toujours souhaités par le patient** : certains préfèrent un entretien bref au comptoir et ne viennent pas pour une « consultation ». L'autre aspect majeur pointé du doigt est le **défaut de coordination** entre les équipes soignantes hospitalières et ambulatoires. Les actions que le pharmacien réalise doivent intégrer une logique pluri-disciplinaire avec une équipe de soins et/ou un réseau afin d'assurer la cohérence et la pertinence de l'éducation thérapeutique. S'il est intégré dans une équipe, le pharmacien peut alors proposer **ses compétences et savoir-faire** qui lui sont propres pour axer sur du suivi au long cours avec **des interventions brèves mais répétées**. (137)

Ainsi le soin pharmaceutique ne s'arrête pas à la pratique de séances d'ETP définies par la loi. L'éducation thérapeutique **est la pratique quotidienne du pharmacien d'officine** car il peut, en fonction des besoins des patients et dans son domaine de compétences, proposer d'une éducation et/ou un accompagnement. Selon Rijcken et al, (139) le soin pharmaceutique dans le cas de la psychiatrie se définit par

- Aider à la **compréhension de la maladie et des traitements**
- Aider à la **compréhension des examens de biologie médicale**
- Apporter une **information et des conseils sur les médicaments** et en promouvoir le **bon usage**
- Réaliser une **revue des traitements médicamenteux** ; d'en promouvoir et d'en suivre l'observance et de suivre les résultats cliniques et la survenue d'effets indésirables

- Orienter le patient selon la situation vers une structure locale d'éducation du patient

Le pharmacien doit pouvoir profiter des **opportunités issues des « visites » en officine** pour s'adonner à ce rôle d'éducateur qui lui incombe. La psychoéducation qui a pour objectifs d'aider le patient à reconnaître et accepter ses troubles (140), ainsi que de le guider vers une attitude préventive et de réinsertion sociale peut faire appel à des **interventions clés au comptoir**. D. Doumont et F. Libion ont réalisé un dossier sur le **rôle concret du pharmacien d'officine** dans sa pratique quotidienne. (138) Pour ce faire ils ont relevé de nombreuses études qui font état des attentes des patients envers leur pharmacien et réciproquement. Les pharmaciens estiment avoir un rôle prépondérant en matière de **bon usage du médicament, de conseils en matière d'alimentation, de prévention de conduites addictives et en incitation à des pratiques de dépistage**. La comparaison des actions de promotion pour la santé de pharmaciens avant et après avoir participé à des sessions d'apprentissage de communication sur de grands thèmes de santé (l'alimentation, l'exercice physique, les maladies cardiovasculaires) montre que **les informations au comptoir sont apportées de façon plus spontanée**, voire informelle, que ce soit pour la vente d'une substance prescrite ou non. Ils passent également plus de temps **à conseiller et aider le patient** qui en retour leur donnent l'impression **d'attendre d'eux des avis et conseils**. Ces attentes portent en premier lieu sur les **informations et modalités de prise des médicaments**, puis sur **les effets indésirables**, puis **sur les indications thérapeutiques**, et enfin sur les **conseils de prévention et d'hygiène de vie**.

Les pharmaciens font face à plusieurs difficultés propres à la population psychiatrique. J.W. Foppe van Mil a rédigé un document **sur la place du pharmacien d'officine avec les patients psychiatriques** et il explique que ceux-ci ont une méconnaissance de l'approche de ces patients et de leurs traitements. (136) Leur mode de vie changeant, et le fait qu'ils cumulent parfois plusieurs maladies psychiatriques et somatiques rendent leur prise en charge difficile au comptoir. D'autant plus que la communication avec eux n'est pas toujours évidente car les **patients psychiatriques** peuvent être en demande de soins mais ne pas savoir l'exprimer. (*cf. 1.5.1*) Par ailleurs il faut prendre en compte d'autres difficultés spécifique à cette population comme les comportements déviants et autres addictions qui sont un frein aux démarches éducatives. (138)

Enfin pour mener à bien cette mission d'information à l'officine, plusieurs conditions sont donc à respecter et sont en plus spécifiques de la psychiatrie (139) :

- la connaissance de la pathologie et du traitement de la maladie mentale

Pour cela le pharmacien peut suivre des **formations** dispensées par d'autres professionnels de santé dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) qui fait partie des

obligations de l'exercice officinal et s'inscrit dans le Code de la santé publique. Des formations en communication, en coaching patient à distance (e-learning) ou présentielles existent également. D'autres sont spécifiques de la psychiatrie (prise en charge des patients sous psychotropes, accueil du patient atteint de schizophrénie). (136) Celles-ci doivent aider à développer les compétences du pharmacien en matière de communication et d'information pour que celui-ci acquiert une reconnaissance d'éducateur. (138)

- Un travail en pluri-disciplinarité avec les généralistes et un contact avec les psychiatres et les services de psychiatrie en vue de développer des actions éducatives cohérentes (139)
- Des moyens techniques pour le suivi de l'observance : entretiens ou consultations privées, supports/outils de prévention et d'éducation, un service de rappel pour les prescriptions (139)
- Un contact avec des groupes sociaux de patients (139)

Il ne faut pas négliger **le soin que peut apporter le pharmacien** aux personnes atteintes de schizophrénie. Il a pleinement un rôle à jouer pour leur prise en charge de par leur accumulation de désordres somatiques ceux-ci sont des cibles de choix à l'officine. D'autant plus que le médecin généraliste n'est souvent pas le médecin traitant d'ordinaire les troubles psychiatriques. Il est donc primordial que celui-ci sache répondre aux attentes et questionnements du patient car celui-ci peut chercher à se renseigner par lui-même par internet et il doit ainsi conforter les messages formulés par les soignants. Il **n'est pas obligatoire de passer par une séance d'éducation thérapeutique** ou atelier éducatif pour réaliser un bénéfice d'éducation thérapeutique pour le patient. Quel que soit le traitement par antipsychotique, il peut être à l'origine d'une iatrogénie qui ne saurait être sous-estimée, notamment avec ces nouvelles thérapies d'action longue et dont le profil de tolérance a moins été évalué sur le long terme.

Il est donc primordial de jouer un rôle en :

- Aidant à la **compréhension de la maladie et des traitements**
- Participant au **bon usage de ses médicaments** et à la pharmacovigilance
- Informant et sensibilisant sur les **règles d'hygiène de vie**
- Soutenant le patient tout au long de sa prise en charge
- **Orientant le patient, selon la situation, vers une structure locale** d'éducation du patient (consultations spécialisées, programmes d'éducation thérapeutique, réseaux de santé, associations de patients)

## Règles de bonnes pratiques

Les sujets atteints de schizophrénie ont un risque accru de surcharge pondérale, pathologies cardio-vasculaires, anomalies lipidiques et glucidiques. Toutes ces comorbidités somatiques sont favorisées par certains facteurs qu'il est important d'évaluer et de prendre en charge. Celle-ci passe par la transmission de règles hygiéno diététiques dont le patient a besoin et dont le devoir du pharmacien est de les lui rappeler.

## L'alimentation

La prise en charge du **syndrome métabolique** avec surcharge pondérale ne se limite pas à un contrôle de l'alimentation avec suivi de la courbe de poids. Elle inclue plusieurs éléments spécifiques, et variables d'un patient à un autre, pouvant être abordés à l'officine par le pharmacien.

Beaucoup de programmes d'éducation nutritionnelle existent et montrent leur efficacité. (127,141) Cependant il est clair que cette démarche personnalisée requiert beaucoup de temps et semble difficilement applicable à l'officine. Ceux-ci doivent pourtant ouvrir l'esprit et inciter le pharmacien à pouvoir travailler et analyser avec le patient **ses besoins** pour pouvoir lui prodiguer les informations et outils nécessaires au comptoir sans forcément passer par une séance à proprement parler d'éducation nutritionnelle.

Il est fondamental de considérer que la modification du comportement alimentaire des patients atteints de schizophrénie nécessite des **explications sur l'intérêt de modifications nutritionnelles, des conseils simples, concrets et des séances de rappel régulières.** (137,141)

Le comportement alimentaire de chaque patient peut être brièvement analysé et permettre un échange sur **les principaux aliments consommés, rythme des prises, déséquilibres éventuels et consommations excessives.** Celui-ci peut ainsi inciter le patient à se rendre à des **consultations auprès de diététicien(nes)** qui répondraient aux mieux aux attentes et questions concernant le domaine nutritionnel. (142)

La réalisation de documents simples spécialement destinés aux patients comme des **consignes claires** sur ce qu'il faut ou ne faut pas manger, exemples de **menus équilibrés avec liste de courses associées, des exemples de collations** possibles en cas de fringales intenses sont également conseillés. (142)

Par ailleurs et il faut le rappeler aux patients, certains antipsychotiques peuvent stimuler l'appétit en jouant sur les voies sérotoninergiques. Afin d'éviter une surcharge pondérale, il faut insister à la **surveillance du poids des patients durant les six mois suivant** l'instauration du traitement ou son changement. (143) Une prise de poids de plus de 4 kilos peu de temps après instauration doit être signalée rapidement au médecin traitant.

Les principes généraux de **prévention de la prise de poids** sous traitement neuroleptique impliquent une alimentation équilibrée. (143,144) A savoir :

- S'hydrater suffisamment (1,5 litres d'eau par jour) sans hyperhydratation qui pourrait être nocive.
- Manger suffisamment pour éviter d'avoir faim entre les repas et raisonnablement pour ne pas prendre du poids
- Consommer des protéines pour entretenir son corps et des féculents pour avoir de l'énergie
- Éviter les graisses et une trop grande consommation de sucres rapides
- Augmenter les fibres alimentaires
- Éviter le rajout de sel

#### L'activité physique

Les effets bénéfiques de l'activité physique (AP) sur le corps, les fonctions métaboliques et l'esprit sont admis par de nombreuses études. (145)

La pratique régulière d'une AP intervient à différents niveaux que ce soit **au niveau biologique** par augmentation de la libération par les muscles de certains facteurs de croissance neurotrophiques, **au niveau inflammatoire** et **au niveau physiologique** (augmentation des capacités cardiorespiratoires). (145) Pour les patients atteints de schizophrénie, la modulation du profil lipidique et des taux de cholestérol provoqués par le sport permet **une baisse du risque cardiovasculaire, de diabète de type 2 et de syndrome métabolique**. (146)

Par ailleurs, un **renforcement des rythmes circadiens avec synchronisation de l'horloge biologique** serait constaté ce qui participerait également à l'augmentation de la santé physique. (145) Enfin l'AP joue à nouveau un rôle important dans la **prévention de l'ostéoporose**, fréquente chez ces patients (*cf I.4.6*), en garantissant la production de nouveaux tissus osseux. (19)

Concernant la symptomatologie psychotique en général les résultats sont plus mitigés. Les études effectuant des évaluations en fin de programmes sportifs comprenant des séances hebdomadaires de yoga, renforcement musculaire ou de marche ne montrent **pas vraiment**

**d'amélioration des symptômes positifs.** (146) Il résulterait une **amélioration de la connectivité structurelle** qui aurait potentiellement un rôle dans les symptômes cognitifs mais c'est surtout **une amélioration significative des symptômes négatifs** qui est observée par la modification de la gestion du stress, une **augmentation du bien-être** et une diminution de l'anxiété générale. (145,146)

L'activité physique joue un rôle très important pour la santé physique et mentale des patients schizophrènes et le pharmacien d'officine **doit pouvoir motiver le patient** s'il sent que cela est possible à pratiquer une activité en adéquation avec son état général.

Les déterminants de cette activité physique tiennent aux facteurs motivationnels de cette activité et ne sont autres que les avantages directs de cette activité physique qui **doivent être soulignés** et approfondis selon les besoins (147–149) :

- Hausse du plaisir et avantages en général perçus par l'activité physique
- Amélioration de la santé et de certains symptômes spécifiques (à adapter selon les patients)
- Amélioration des contacts sociaux
- Réduction des symptômes négatifs avec mal-être général
- Réduction difficultés physiques durant un exercice sportif
- Promotion de la compétence et auto efficacité en vue d'être et de rester physiquement actif

Il faut pouvoir cibler les attentes du patient et déterminer avec lui des **objectifs concrets, réalisables et mesurables** sans passer par un discours moralisateur. La volonté de pratiquer une activité physique quotidienne passe par un cheminement en plusieurs étapes pour aboutir à un résultat positif et durable. (149) Les expériences doivent **être adaptées aux besoins et aptitudes** du patient car elles peuvent très vite **devenir néfastes** si elles ne sont pas en accord avec les capacités physiologiques des patients, notamment en ce qui concerne le risque cardiologique lié à leurs traitements. (147)

Beaucoup de supports existent concernant les recommandations au sujet des activités physiques favorables à la santé. Celles formulées par le groupe Health Enhancing Physical Activity (150) préconisent pour les adultes de 20 à 64 ans d'exercer une activité physique modérée d'au moins **30 minutes trois à cinq fois par semaine.**

Pour augmenter la motivation, il peut être conseillé au patient de **tenir un journal quotidien** des activités physiques pratiquées et de noter les bénéfices perçus. (149) L'objectif étant de provoquer un phénomène **d'auto satisfaction** et de faire entrer le patient dans une **dynamique autonome** de pratique sportive.

## Lutte contre les addictions

De nombreuses études ont mis en évidence l'existence d'un lien entre les addictions aux substances licites et illicites et la schizophrénie. (cf *Partie 1.4.9*)

A l'officine le rôle du pharmacien est avant tout de prodiguer des conseils de prévention primaire et de savoir repérer tout comportement dangereux ou potentiellement révélant une addiction. Certaines situations sont plus facilement à même d'être prises en charge au comptoir et il est essentiel que le pharmacien ait une idée précise des points clés sur lesquels il peut intervenir.

### Tabac

La prévalence du tabagisme parmi les patients schizophrènes varie de 50 à 80 % selon les études, avec un risque relatif compris entre 2 et 3. (14)

L'arrêt du tabac doit être incité après stabilisation des symptômes psychotiques aigus et en dehors d'un épisode dépressif. (13) Il est recommandé de conseiller l'arrêt du tabac à chaque consultation en donnant des informations claires concernant les risques encourus et en insistant sur les bénéfices d'un arrêt. La méthode la plus efficace serait l'association entre un traitement pharmacologique et une approche cognitivo comportementale rapprochée et au long cours. (13) Pour cela plusieurs substances pharmacologiques sont employées comme le **bupropion à 300 mg** par jour durant 10 à 12 semaines ou la varénicline dans la spécialité Champix® (moins recommandée chez les patients atteints de schizophrénie en raison de risque suicidaire accru. (13,151,152)

L'utilisation **de systèmes transdermiques de nicotine** peut aussi être utile dans l'aide au sevrage. (18) La durée du traitement est de 2 à 6 mois, parfois plus, le réapprentissage d'une vie sans tabac pouvant être plus long chez les patients schizophrènes que chez les sujets sans pathologie psychotique. Lorsque l'arrêt s'avère impossible, une réduction du risque par diminution progressive du nombre de cigarettes peut être obtenue grâce à **l'utilisation ponctuelle de substituts nicotiques oraux** : 1 mg de nicotine = 1 à 2 cigarettes.

Depuis le 1er janvier 2019, selon le programme national de lutte contre le tabagisme les traitements de substitution nicotiques sont remboursés sur prescription à 65 % par l'Assurance Maladie obligatoire, et le forfait d'aide au sevrage tabagique de 150 € par an n'existe plus. Les officines peuvent désormais pratiquer la **dispense d'avance de frais pour les patchs, gommes, pastilles, comprimés, sprays à la nicotine**. Le recours à ces traitements est en forte augmentation depuis l'évolution de ces modalités de remboursement. (153) Le pharmacien doit pouvoir éclairer le patient sur l'existence de ces modalités et l'inciter à

**consulter pour réduire ou même totalement arrêter sa consommation de tabac.** D'autant plus qu'il n'y pas d'incompatibilité entre substituts nicotiques et consommation de quelques cigarettes. (154)

Le pharmacien doit d'autant plus insister **sur les risques pour la santé de la consommation de tabac.** La réduction de l'espérance de vie liée au tabac chez les patients schizophrènes est principalement liée à l'augmentation du risque cardiovasculaire. (18) En raison de cet impact cardiovasculaire mais aussi oncologique du tabagisme, la lutte contre celui-ci dans cette population à risque doit être une priorité. Il faut rappeler **quantitativement et qualitativement les bienfaits de l'arrêt** tels que le goût et odorats retrouvés, la baisse du risque d'infarctus et de cancer de poumon....

Par ailleurs **l'activité physique est efficace dans le cadre du sevrage tabagique.** Les travaux portant sur l'arrêt ou la diminution du tabac pour cette ont montré que 63 % des sujets suivis pour troubles psychiatriques, accepteraient un programme d'AP couplé à une session de sevrage tabagique pour les aider à lutter contre les effets de manque et la prise de poids. (146)

Les conseils et outils en matière d'aide au sevrage tabagique sont des points facilement abordables avec le pharmacien d'officine. Il dispose de plusieurs outils et éléments clés capables d'aider le patient qui souhaite arrêter de fumer (**outils promotionnels avec le mois sans tabac, brochures, calendriers, substituts nicotiques, connaissances sur le sujet**). C'est d'ailleurs une des addictions pour laquelle le pharmacien peut le plus agir.

## Alcool

L'abus et la dépendance à l'alcool sont fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie mais la prise en charge à l'officine est plus compliquée. Il est essentiel **d'évaluer la consommation d'alcool** chez les patients traités par antipsychotiques, car l'alcool étant dépressur du système nerveux central, son association est déconseillée avec tous les antipsychotiques du fait de la majoration de leur effet sédatif. (155) (*cf 3.3.1*).

Dans la prise en charge d'un sujet alcoolique, le choix du type de traitement médicamenteux ou non est basé sur les résultats des évaluations médicales et psychiatriques initiales mais ne dépend pas du pharmacien d'officine. (155,156) Celui-ci tient compte de la coopération et des préférences du patient, sa capacité à se prendre en charge, son environnement socio-familial, l'éventuel besoin de l'hospitaliser pour entretenir l'abstinence et la présence de comorbidités à considérer.

La proximité du pharmacien fait de lui un acteur précieux pour avoir un **message de prévention** vis-à-vis de l'alcoolisme, **d'éducation sanitaire** et **d'orientation**. (155) Ces actions doivent être menées en partenariat avec les autres acteurs de santé publique. Le patient pourra ainsi être amené à consulter son **médecin généraliste ou médecin alcoologue de ville (156)** mais aussi orienté vers **le service d'addictologie de l'hôpital ou des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)** qui sont des structures qui assurent aux personnes ayant une consommation à risque ou un usage nocif ainsi que pour leur entourage un accueil, une écoute, une évaluation médicale, psychologique et sociale. (157) Les Associations d'Aide aux Personnes ayant des Problèmes avec l'Alcool (AAPPA) qui sont des groupes **d'entraide entre patients alcoolo-dépendants**, souvent de longue date, sont aussi une alternative à proposer. (156) Bien d'autres acteurs peuvent participer à la prise en charge du patient alcoolique. Outre les services sociaux, les **médecines alternatives** comme l'acupuncture, la sophrologie et l'hypnose sont aussi utilisées pour prendre en charge la dimension psychologique du sevrage alcoolique.

Par ailleurs les sujets alcooliques sont victimes de nombreuses carences vitaminiques dues à une **mauvaise nutrition, une mauvaise absorption** et à une **gastrite chronique** ce qui entraîne ou aggrave certains tableaux de neuropathies périphériques, encéphalopathies, démences alcooliques et autres complications neurologiques. (158,159) Ce défaut d'apport doit être corrigé par l'apport des vitamines **du groupe A et B (B1, B3 ou PP, B6, B9, B12), E et de protéines** (souvent retrouvées sur les prescriptions médicales entrant dans un protocole de sevrage. (31,156,158) **D'autres formules** associant les vitamines du groupe B, des vitamines antioxydantes C, et E pour lutter contre les radicaux libres et le vieillissement cellulaire, ainsi que différents oligo-éléments tels que le zinc, sélénium, chrome peuvent être conseillés. Le conseil d'apport en **magnésium** est aussi pertinent car ce minéral joue un rôle important dans l'équilibre du système nerveux et les besoins du corps lors d'un épisode de sevrage sont augmentés.

Outre un patient aux risques avérés ou en cours de traitement, en officine le pharmacien doit pouvoir également identifier un patient à risque probable et **lui prodiguer des messages clairs et de prévention**. (155) La limite par jour d'alcool est de 2 verres chez l'homme et 3 chez la femme. Au-delà le risque de coma éthylique augmente et peut être létal si aucun soin n'est pratiqué. (160)

Tout comme pour le sevrage tabagique, le pharmacien dispose à l'officine de brochures ou flyers pour que le patient fasse un point sur toutes les notions concernant l'abus d'alcool, qu'il prenne conscience de sa consommation et des possibilités de traitement.

Les autres comorbidités addictives sont nombreuses chez le patient atteint de schizophrénie. Il conviendra de faire attention notamment à tout usage de drogues illicites telles que le cannabis ou autres drogues dures telles que les amphétamines, cocaïne et de rappeler que celles-ci au-delà des risques connus de **dépendance, transmission de maladies selon le mode de consommation et risques mortels**. Pour certaines, de hauts risques de rechute existent car **elles activent la voie dopaminergique** impliquée dans la maladie. Les quelques études publiées montrent en effet que la consommation abusive de substances psychoactives, qu'il s'agisse d'alcool, d'opiacés ou d'autres substances, augmente les symptômes psychotiques. (31) Les rapports sexuels à risque lors de l'imprégnation d'une substance psychoactive sont plus fréquents et les grossesses non désirées, infections sexuellement transmissibles : VIH, VHB, VHC, HPV sont des conséquences auxquelles il faut attirer l'attention du patient. Il faut donc encourager le patient à acheter des préservatifs et inciter à réaliser des tests de dépistages (test du VIH disponible en pharmacie) en expliquant que ces pathologies peuvent être prises en charge d'autant plus qu'elles sont détectées tôt. (156)

**Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD)** sont destinés à accueillir des usagers de drogues. Ils assurent un accueil pour les personnes et leur famille en leur apportant informations, conseils et soutien. Leur but est de prévenir et à réduire les risques sanitaires, sociaux et psychologiques liés à l'usage de substances psychoactives et d'orienter les personnes vers des structures de soins spécialisés ou réinsertion professionnelle. (161)

A ce titre l'organisme Psychom a établi une **brochure** sur les troubles addictifs regroupant toutes les informations sur les drogues illicites consommées ainsi qu'un point sur les **addictions comportementales** (162) qui même si moins souvent décrites sont une réalité et doivent attirer l'attention du pharmacien. C'est pourquoi un rappel sur les pratiques sexuelles à risques et les maladies sexuellement transmissibles sont aussi préconisés et doivent être dans les domaines d'action du pharmacien.

Finalement dans tous les cas d'addictions il faudra :

- Identifier l'usage
- Évaluer l'abus ou la dépendance
- Proposer une prise en charge spécifique
- Traiter la schizophrénie ne tenant compte de l'existence de cette addiction

### 3.3.1.2) Mission de sécurisation

#### **Interactions médicamenteuses avec les antipsychotiques**

Comme pour tout médicament métabolisé les antipsychotiques présentent des précautions d'emploi et ne sont pas à associer avec d'autres médicaments qui pourraient augmenter ou au contraire diminuer leur efficacité.

Comme le métabolisme des antipsychotiques implique le cytochrome P450 3A4, les traitements inducteurs enzymatiques, tels que la **carbamazépine**, la **rifampicine** ou certains **antirétroviraux** (lopinavir, le nelfinavir, la névirapine et le ritonavir) **risquent d'augmenter le catabolisme de l'antipsychotique** et donc de provoquer une baisse d'efficacité du traitement. (64) De même les compléments alimentaires à base de **millepertuis** sont à proscrire car ceux-ci, utilisés pour traiter la dépression légère, ont un effet inducteur enzymatique et par conséquent accélèrent l'élimination de l'antipsychotique entraînant une baisse d'efficacité de celui-ci. (163)

A l'inverse les molécules telles que la **cimétidine**, la **paroxétine**, la **fluoxétine**, les **antifongiques imidazolés** (kétoconazole, miconazole), **certaines fluoroquinolones (cirpofloxacine) et macrolides** (erythromycine, josamycine) sont des molécules **inhibitrices enzymatiques** et risquent de ralentir le métabolisme et donc **d'amener l'antipsychotique à des doses toxiques** dans l'organisme. (64,71) Il faut d'ailleurs noter que le **jus de pamplemousse** inhibe essentiellement l'activité des enzymes du cytochrome P450 3A4 et risque-lui aussi de provoquer une augmentation des concentrations sériques des antipsychotiques et de potentialiser leurs effets indésirables avec l'apparition de somnolence, syndrome extrapyramidal, vertiges, nausées.... (71) Cela n'est problématique cependant qu'en cas de consommations répétées.

L'association avec des médicaments pouvant induire des **troubles du rythme cardiaque** et en particulier des torsades de pointes, une bradycardie, une hypokaliémie est déconseillée. (52) (Cf 2.1.3) Tous les neuroleptiques sont ainsi déconseillés entre eux et avec la liste des médicaments torsadogène ci-dessous. (68,71)

On retrouve des médicaments torsadogènes directs :

- Certains anti-arythmiques : amiodarone, sotalol, disopyramide
- Certains antihistaminiques : mizolastine

D'autres sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT comme :

- Certains antidépresseurs : venlafaxine
- Certains psychotropes : méthylphénidate, méthadone, lithium
- Certains anti infectieux : nivaquine, macrolides, fluoroquinolones
- Certains antihistaminiques : tous y compris Alimemazine et Hydroxyzine
- Certains médicaments antiarythmiques : flécaïnide, propafénonel, nicardipine, isradipine, cibenzoline
- Autres : dompéridone, métoclopramine, métopimazide, indapamide, benzoate de quinine, hexaquine

Tableau 18 : Principales interactions médicamenteuses avec les antipsychotiques et conseil du pharmacien (49,52,64,68,71)

<b>Association</b>	<b>Effet</b>	<b>Rôle/conseil du pharmacien d'officine</b>
<b>Dépresseurs du SNC, antihypertenseurs centraux</b>	Potentialisation de la sédation	Evaluer la consommation d'alcool chez les patients, favoriser l'éducation thérapeutique et saisir l'opportunité de l'instauration d'abstinence
<b>Lait, café, thé, jus de fruits</b>	Modification du pH gastrique avec la précipitation des phénothiazines	Laisser un intervalle de 2h entre l'ingestion des produits et la prise des neuroleptiques
<b>Tabac</b>	Accélération du catabolisme des antipsychotiques	Les doses d'antipsychotiques doivent être augmentées en fonction du niveau de consommation de tabac ou diminuées à l'inverse, en cas de sevrage du tabac ou de l'utilisation de substituts nicotiniques
<b>Anti-acides oraux, topiques gastro-intestinaux, charbon</b>	Inhibition de l'absorption par alcalinisation du bol alimentaire	Administration à distance 2h avant ou après l'antipsychotique
<b>Antidépresseurs tricycliques**</b>	Augmentation de l'incidence des troubles du rythme Inhibition du réciproque du	Adapter la posologie en diminuant les doses d'antidépresseurs et de neuroleptiques

	métabolisme des phénothiazines, halopéridol	
<b>Lithium</b>	Avec les antipsychotiques phénothiaziniques (cyamémazine, chlorpromazine, lévopromazide), et l'halopéridol peut provoquer un syndrome confusionnel, hypertonie, hyperflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithémie.  Diminution de la résorption de l'halopéridol, de la chlorpromazine et de quelques autres molécules	Savoir repérer des signes de surdosage de lithium : faiblesse musculaire, manque de coordination, somnolence, vertiges, ataxie, nystagmus, tremblements, troubles de la vigilance, hyperréflexie, convulsions, coma, troubles digestifs, modifications
<b>Antihypertenseurs</b>	Risque d'hypotension <b>surtout avec les phénothiazines</b>	Surveillance
<b>IMAO</b>	Risque d'hypotension <b>surtout avec les phénothiazines</b>	<b>Contre-indiqués</b>
<b>Agonistes dopaminergiques***</b>	Perte de l'effet antipsychotique voire aggravation des symptômes  Perte de l'effet antiparkinsonien voire aggravation des symptômes parkinsoniens	Normalement <b>contre indiqués</b> Association avec un antipsychotique le moins agoniste D2 comme la clozapine si nécessité de prescription
<b>Insuline, antidiabétiques oraux</b>	Diminution de l'effet hypoglycémiant surtout avec les phénothiazines	Ajuster le traitement antidiabétique  Contrôler plus fréquemment la glycémie

\* *dépresseurs du système nerveux central (SNC) : Alcool, opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antihistaminiques H1*

\*\* *amitriptiline, clomipramine*

\*\*\* *bromocriptine, amantadine, cabergoline, lévodopa, lisuride, pergolide, piribédil, quinagolide et le ropirinole*

## Conduite à tenir devant les effets indésirables

Le pharmacien doit être en mesure de connaître et reconnaître les effets indésirables principaux des traitements antipsychotiques. La plupart de ces effets rencontrés avec cette classe de médicament **peut faire l'objet d'une prise en charge au comptoir** quand d'autres doivent orienter à **consulter immédiatement son médecin**. Dans certains cas ces effets indésirables peuvent même être déclarés afin de faire l'objet d'enquêtes et de constituer une base de données statistiques sur le territoire national et européen. En effet, le pharmacien qui constate un effet indésirable non fréquent dont il soupçonne l'origine médicamenteuse pourra se mettre en lien avec **un centre régional de pharmacovigilance** de sa zone d'exercice afin de savoir s'il est déjà survenu et est connu des autorités de santé.

La reconnaissance du symptôme ne permet pas au pharmacien de poser un diagnostic mais doit le conduire à **inciter le patient à consulter** quand il estime que la prise en charge ne relève pas de ses compétences. (140) La pharmacie constitue le premier lieu d'information pour le patient lorsqu'un effet indésirable se fait ressentir et ainsi tout pharmacien doit être en mesure de prodiguer ces conseils de base. Voir Tableau 19 (*Annexe 5*)

## Surveillance médicamenteuse

La conciliation médicamenteuse est une démarche principalement menée par les médecins et pharmaciens des unités des établissements de santé et médico-sociaux mais qui implique fortement les pharmaciens d'officine. Permettant une analyse de la pertinence des prescriptions et une explication sur les modifications apportées au traitement habituel du patient, la conciliation médicamenteuse n'a de sens que par la **communication entre les professionnels de santé**. Cette analyse pharmaceutique doit être faite en relation avec le maximum d'informations que le patient pourra apporter et s'il n'est pas en mesure de le faire, l'ensemble des informations doivent quand même pouvoir être recueillies.

Les pharmaciens d'officine sont une source précieuse et un **relais d'informations** primordial pour cette démarche.(133) En effet celui-ci dispose d'outils innovants lui permettant d'assurer la continuité de la prise en charge médicamenteuse du patient sur tout son parcours de soins et la collaboration pluri-professionnelle.

L'observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT) sous le contrôle de l'agence régionale de santé (ARS) a établi un **guide** concernant la conciliation médicamenteuse à destination des officinaux et des patients. Elle contient les

explications sur la démarche et précise que la transmission des informations doit se faire de façon sécurisée. (165) **La messagerie sécurisée** dont dispose le pharmacien d'officine lui permet d'échanger de façon sécurisée et rapide des informations avec les autres professionnels de santé. Ainsi, il peut être tenu au courant de l'hospitalisation du patient qu'il voit régulièrement dans sa pharmacie et d'obtenir le bilan médicamenteux optimisé réalisé à l'admission ainsi que la prescription de sortie du patient et sa fiche de liaison dans l'optique d'assurer la continuité des soins.

L'une des grandes avancées en termes de champ d'action de cette analyse pharmaceutique pour les officinaux a été dans la mise en place du **dossier pharmaceutique (DP)**. L'historique médicamenteux sauvegardé dans le logiciel de dispensation et le DP, **uniquement accessible sur présentation de la carte vitale** du patient, sont des atouts indiscutables lors du recueil d'informations. Néanmoins, les informations fournies par le dossier pharmaceutique manquent d'exhaustivité car elles ne mentionnent pas les posologies, les durées de traitement ni les médecins prescripteurs et celui-ci a beaucoup été source de contentieux avec les médecins car ils n'y avaient pas accès.

Aujourd'hui les choses ont évolué vers **le dossier médical partagé (DMP)** qui se définit comme un outil numérique destiné à « favoriser la prévention, la qualité, la continuité et la prise en charge coordonnée des soins des patients » selon la loi de modernisation de 2016. (166) Il permet de créer un dossier médical **complet** pour favoriser la collaboration entre professionnels de santé de l'hôpital comme de la ville. Il regroupe de nombreuses informations tels que les **médicaments délivrés, les pathologies et allergies éventuelles, les antécédents médicaux-chirurgicaux, les données de remboursement de l'Assurance Maladie, les comptes rendus d'hospitalisation et de consultation, les résultats d'examens** et toutes autres informations utiles à la prise en charge.

Les informations peuvent être rendues inaccessibles à la demande du patient et s'il le souhaite il peut aussi accorder ses mêmes droits à tout autre médecin de son choix. L'ouverture des DMP sur présentation de la carte vitale dans les officines a commencé fin 2018 et l'assurance maladie a recensé près de 3,6 millions de DMP désormais ouverts à la mi-janvier 2019. (167)

Tout comme le DP, la création du DPM ne se fait que sur le consentement du patient auquel une attestation de création est remise à la fin de la procédure ainsi que des codes d'accès à son espace personnel. Le pharmacien **doit penser à l'alimenter systématiquement** lors de la délivrance de tout médicament, de prescription médicale ou non, en demandant sa carte vitale au patient afin d'avoir un historique le plus complet possible.

En ce qui concerne le bon usage des APAP la non observance du traitement peut se détecter immédiatement par l'équipe clinique qui peut réagir en conséquence et agir avant que les

symptômes de rechute. Le pharmacien est **le premier maillon de la chaîne d'observance du traitement** puisqu'il doit pouvoir remarquer une interruption dans la délivrance de l'APAP. Son rôle est alors d'en informer **l'équipe de soins** qui s'occupe du patient, et de pallier à une éventuelle interruption de traitement volontaire ou par oubli.

Enfin le bon usage du médicament passe par des pratiques de pharmacovigilance. On entend par cela la **surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion** du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce en permanence, avant et après la commercialisation des médicaments, et constitue un élément essentiel du contrôle de la sécurité des médicaments. (168) Les déclarations de pharmacovigilance peuvent être réalisées via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé ([www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)) et sont transmises automatiquement au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du territoire duquel dépend le professionnel de santé. D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un compte rendu d'hospitalisation, un fax ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé. (168)

Tout professionnel de santé peut la réaliser et les pharmaciens d'officine doivent signaler les effets indésirables graves ou nouveaux dus aux médicaments qu'ils ont délivrés. Leur participation est de l'ordre de 2,5% des notifications validées par les Centres de Pharmacovigilance. (169) Pourtant, le pharmacien d'officine peut apporter une réelle contribution au système national de pharmacovigilance. Il peut détecter et caractériser des risques qui ne sont pas toujours repérés par les autres professionnels de santé de par **sa relation de proximité** avec les patients qui font de l'officine un des premiers lieux de récolte des éventuels effets indésirables d'un médicament. De plus, il peut contribuer à la prévention des erreurs thérapeutiques en signalant des risques de confusion dus par exemple à des dénominations trop ressemblantes, des conditionnements trop similaires, notices insuffisantes, des présentations non adaptées. A ce titre, les nouveaux médicaments font également l'objet de nombreuses notifications (plus de 20% des effets indésirables notifiés). (169)

La sensibilisation précoce des étudiants en pharmacie à la pharmacovigilance devrait renforcer leur participation future à cette mission de santé publique. Elle ne se limite pas à la notification des seuls effets indésirables car le pharmacien d'officine exerce au quotidien une pharmacovigilance préventive par le contrôle des ordonnances qu'il délivre et des conseils de bon usage des médicaments qu'il dispense.

### 3.3.2) Aperçu des attentes des professionnels de santé psychiatres, médecins et pharmaciens

Pour parfaire cette recherche du rôle du pharmacien d'officine et dans le but de récolter les avis des professionnels de santé et des patients concernant les médicaments injectables retards, leur utilisation, leur délivrance et également pour prendre conscience des attentes de chacun, une **enquête de terrain** a été réalisée.

#### 3.3.2.1) Paramètres de l'enquête

Celle-ci s'est déroulée de juin à décembre 2018 et a été diffusée :

- Aux pharmaciens d'officine grâce à des mail, des groupes d'échange sur les réseaux sociaux (groupes de pharmaciens et forums) et des déplacements directs dans les officines
- Aux psychiatres, médecins généralistes et internes par prise de contact avec les établissements de santé mentale de Normandie
- À un panel de patients hospitalisé au service de psychiatrie adulte du CHU de Caen à cette période et bénéficiant d'un traitement par neuroleptique ou antipsychotique **injectable retard**

La majorité des questions étaient communes aux différents professionnels de santé et patients et certaines spécifiques à chacun. (*Annexes 6, 7, 8*)

#### 3.3.2.2) Données sur la population interrogée

Au total il a été récolté :

- 24 réponses de professionnels hospitaliers : 21 de psychiatres hospitaliers et 3 d'internes en psychiatrie
- 59 réponses de pharmaciens officinaux : pharmaciens titulaires ou assistants et une seule réponse par pharmacie (28,88% soit 17 réponses provenant d'officinaux de Normandie)
- 10 réponses de patients âgés de 18 à 63 ans avec une moyenne de 37,7 ans. Cet échantillon était constitué d'autant d'hommes que de femmes sexe et les antipsychotiques utilisés étaient l'Abilify Maintena® (4 patients), Haldol Decanoas® (2 patients), Xeplion® (3 patients), Zypadhera® (1 patient)

Les données sont traitées par le logiciel *Numbers for Mac* pour ce qui concerne la réalisation et le traitement des graphiques.

### 3.3.2.3) Résultats

#### Proportion de patients traités par antipsychotiques d'action prolongée

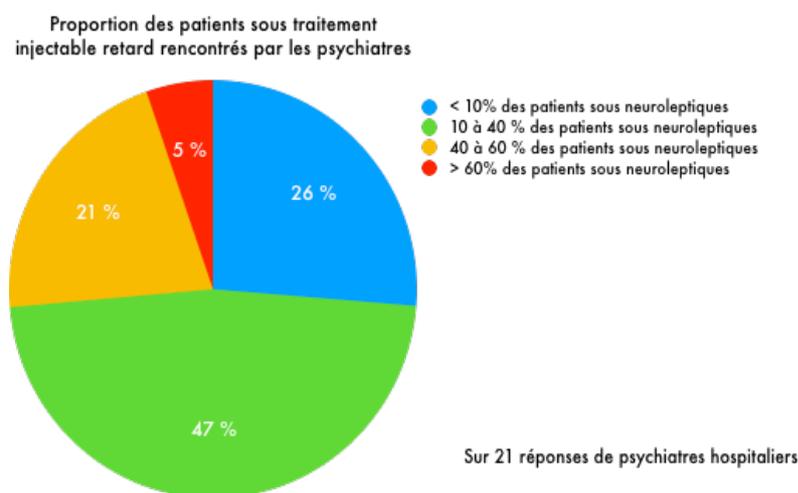


Figure 15 : Représentation de la proportion de patients traités par antipsychotiques d'action prolongée chez les psychiatres hospitaliers

Chez les professionnels de santé hospitaliers, l'utilisation de ces formes retards concernent environ la moitié de leurs patients et cette tendance est à la hausse étant donné les recommandations de prescription des experts. (*Partie 3.1*)

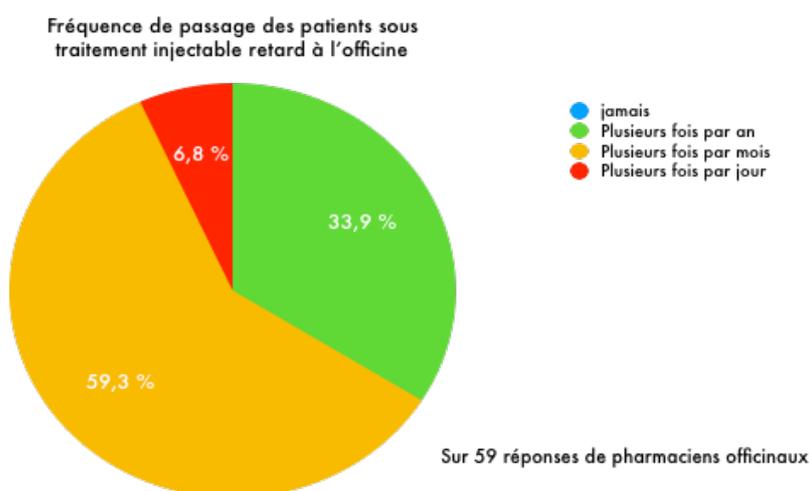


Figure 16 : Graphique représentant de la proportion de patients traités par antipsychotiques d'action prolongée se présentant à l'officine

Ici on remarque globalement que ces traitements sont délivrés **plusieurs fois par mois pour plus de la moitié des officinaux** interrogés (59,3% de l'échantillon) ce qui montre que contrairement à ce que l'on pourrait croire, la part de patients atteints de schizophrénie se rendant dans les officines et bénéficiant de ces thérapeutiques n'est pas négligeable.

Concernant les différents médicaments dispensés on retrouve majoritairement l'Haldol decanoas® chez 76,3% du panel, suivi de l'Abilify Maintena® avec 64,4%, puis du Xeplion® (66,1%) et du Risperdalconsta® (57,6%). Il est aussi retrouvé le Piportil® dans 15,3% des cas ainsi que le Modecate® mais celui-ci fait l'objet d'un arrêt progressif de commercialisation dans le monde entier suite à un communiqué du laboratoire Bristol-Myers Squibb du 13 mars 2018.

## Connaissance des traitements

L'enquête a évalué le niveau de connaissance des pharmaciens officinaux de ces traitements innovants. Cette question englobait plusieurs aspects avec la connaissance des mécanismes d'action, effets indésirables, indications, posologies, fréquence de prescriptions etc....

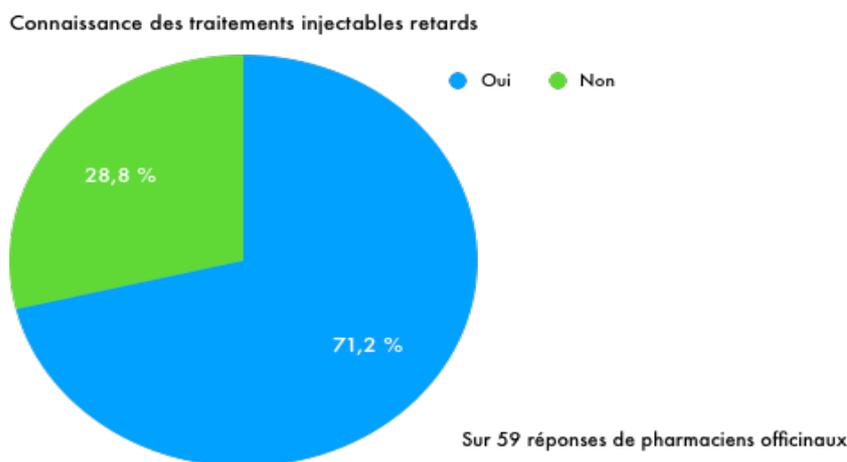


Figure 17 : Graphique représentant la connaissance des traitements retards par les officinaux

Pour plus de la moitié du panel, **les connaissances** pour ces traitements ont été estimées **comme maîtrisées** contrairement à ce qui a été évoqué en *partie 3.3.1.1*. Cela est encourageant quant à l'abord que peuvent avoir ces pharmaciens quand ils sont confrontés à un patient avec une prescription d'antipsychotique injectable retard.

## Apport de ces formes retards par rapport à la forme per os

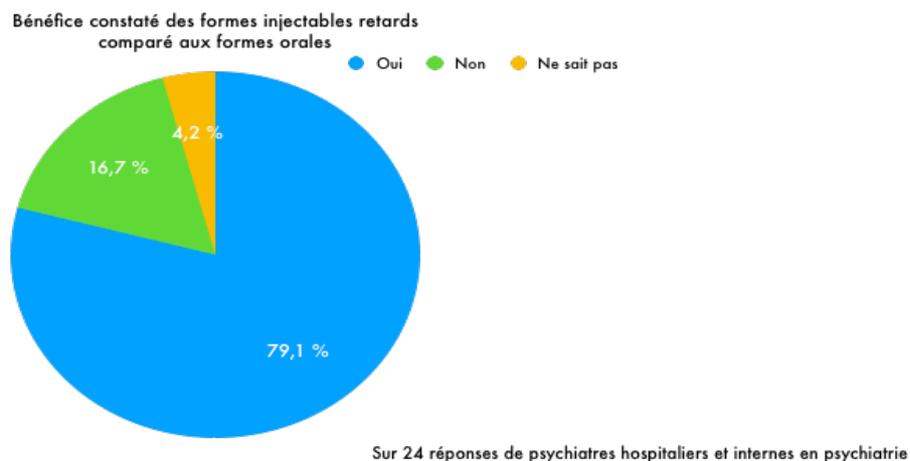


Figure 18 : Graphique représentant l'avis des psychiatres hospitaliers et internes sur le bénéfice des formes retards pour les patients

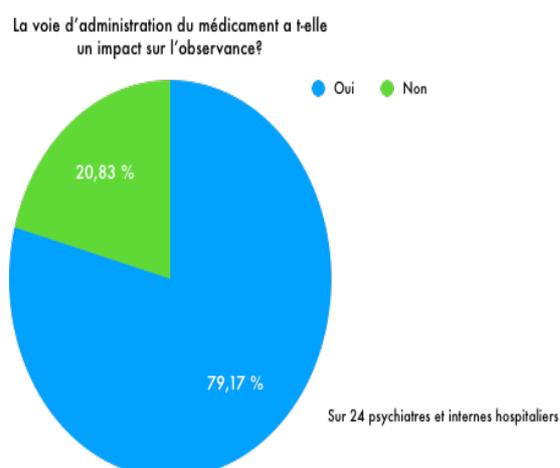


Figure 19 : Graphique représentant l'avis des psychiatres hospitaliers et internes sur l'impact de la voie d'administration sur l'observance médicamenteuse

Les avis des psychiatres et internes hospitaliers concernant la plus-value de ces formes retards par rapport aux formes per os sont sans équivoques. Tout d'abord ces formulations permettent une meilleure stabilisation des symptômes car elles **sont la garantie d'une meilleure observance**. En effet tous s'accordent à dire que si le bénéfice d'un traitement au court terme n'est pas sensiblement différent d'un traitement per os, il devient évident sur le long terme. En effet **l'observance semble meilleure** car le confort de ne pas avoir une prise quotidienne est certain et les prises anarchiques liées à une désorganisation psychique sont limitées.

Néanmoins il faut être vigilant à l'**adhérence médicamenteuse** du patient en général car si celui-ci est réfractaire à une prise orale il le sera également avec un traitement par injection. Il n'existe pas de réseau organisé permettant de « rattraper » un patient qui ne vient plus à ses consultations médicales, qui ne vient plus au CAMP pour se faire faire ses injections, qui ne

vient plus à la pharmacie de proximité acheter ses médicaments. Les officinaux ne suivent pas systématiquement les patients qui ne reviennent pas et qui feront une rechute suite à l'arrêt de la prise des médicaments dont la traçabilité n'est pas assurée par les équipes soignantes en charge des injections.

Il a également été demandé aux professionnels de santé de détailler les améliorations qu'ils constataient grâce à ces traitements ou celles décrites par les patients. Tous s'accordaient à dire que la stabilisation des symptômes psychotiques est plus nette grâce à l'apaisement des angoisses, la diminution des hallucinations et des idées délirantes. Ceci serait en partie dû à l'amélioration directe du psychisme et du relationnel de ces patients par **l'oubli de leur maladie** entre deux injections.

Sur les 10 patients interrogés, 8 estiment un meilleur confort. Les améliorations qui sont décrites sont la « **stabilisation par l'apaisement** », la « **baisse des vagues émotionnelles et des angoisses** » et le « **sentiment d'avoir moins de stress** ». Pour 4 d'entre eux l'amélioration du quotidien en général était relevée, pour 3 d'entre eux c'est l'humeur au travail et les relations avec les autres qui étaient principalement améliorées.

## Effets indésirables

Concernant les effets indésirables, les plus fréquents ont été inclus dans une question à choix multiples et pouvaient être sélectionnés par les psychiatres et internes en psychiatrie. Les choix pouvaient être multiples.

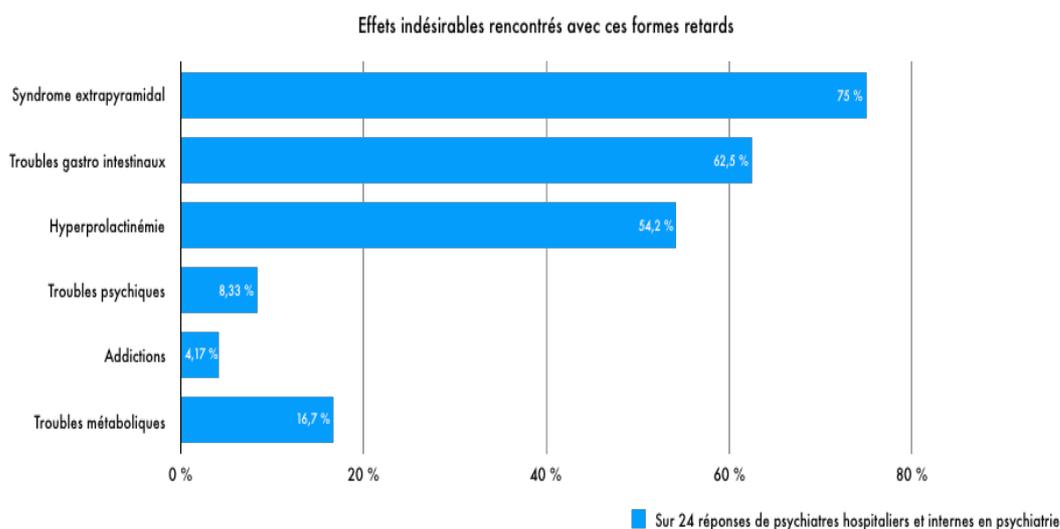


Figure 20 : Graphique représentant les effets indésirables rencontrés avec les formes retardés selon le panel interrogé

Un interne a pu remarquer des nausées après injections.

Concernant les pharmaciens officinaux, la question a été différemment posée et était ouverte car elle avait pour but de rapporter les effets indésirables les plus rapportés au comptoir et non ceux typiquement décrits par la maladie.

Il était rapporté :

- Une prise de poids
- Une sécheresse buccale et oculaire
- Une somnolence et sédation
- Des douleurs musculaires

La moitié des patients ont dit ressentir des effets indésirables liés au traitement parmi lesquels :

- Sédation
- Difficultés de concentration
- Prise de poids
- Douleurs aux jambes
- Tremblements
- Nausées
- Troubles de la libido

Nous remarquons que les patients sont séparés en deux catégories : ceux ayant un bon insight qui auraient tendance à rapporter des bénéfices des traitements (amélioration des symptômes psychotiques et thymiques, réduction des ruminations anxieuses, amélioration de la qualité de leur sommeil et de leur qualité de vie) et ceux qui auraient sans-doute plus de difficultés cognitives ou de difficultés à reconnaître la maladie et l'intégrer dans leur parcours de vie, pour lesquels l'alliance thérapeutique est plus fragile, qui seraient plus sensibles aux effets indésirables et aux contraintes occasionnées par les traitements (la moitié de notre échantillon). Plusieurs psychiatres ont rapporté que l'injection était souvent mal vécue par les patients, parfois diabolisée, ce qui rendait très difficile l'adhésion au traitement.

## Information du patient sur son traitement

Le but était de savoir ici si les patients étaient dans la demande d'informations par rapport à leurs traitements et si les professionnels de santé avaient l'impression que leurs instructions étaient suffisantes.

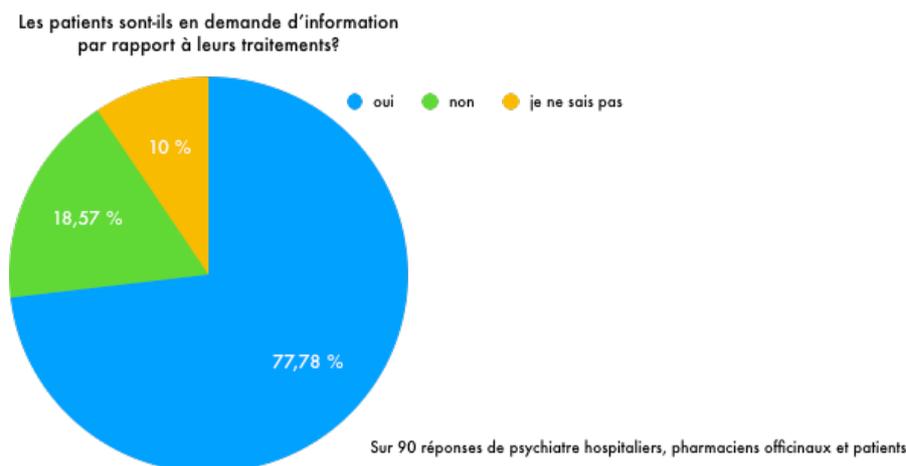


Figure 21 : Graphique représentant les avis du panel interrogé sur le souhait d'informations exprimé par les patients

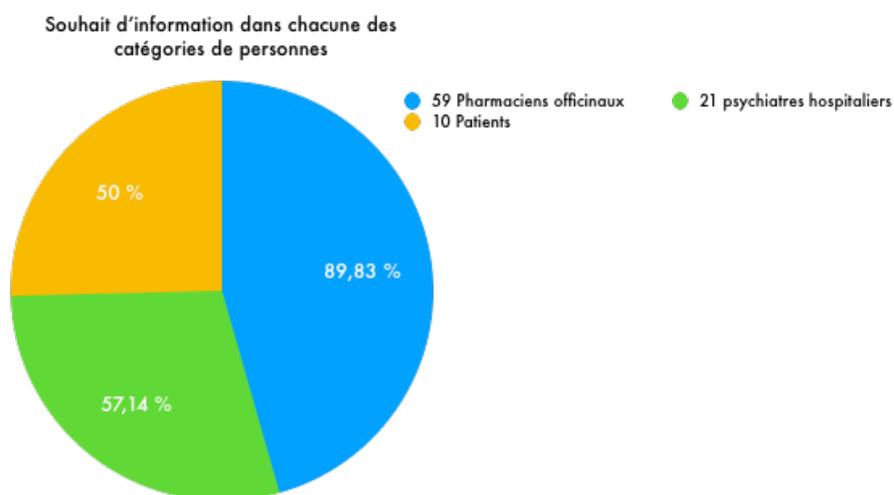


Figure 22 : Graphique représentant la proportion des avis positifs dans chacune des différentes catégories du panel interrogé quant au souhait exprimé d'information par les patients

Près de 80% des professionnels de santé pensent que leurs patients souhaitent d'avantage d'informations concernant leurs traitements. Toutefois, il faut noter que ces réponses émanaient en majorité (89,43%) des pharmaciens officinaux.

Selon eux il serait nécessaire d'apporter les informations suivantes :

- **Des plaquettes explicatives** sur les effets indésirables et notamment métaboliques

- **Une conduite à tenir** sur la gestion des décalages d'injections
- **Les effets propres des médicaments**
- Les conditions de conservation des produits

Les attentes de ces professionnels de santé ne sont pas nécessairement le reflet des attentes des patients mais sans doute de leurs propres attentes et leur frustration à ne pas pouvoir consacrer plus de temps avec chacun de leurs patients, notamment par le biais des entretiens pharmaceutiques.

Les psychiatres hospitaliers eux sont beaucoup plus mitigés et les patients également concernant leur souhait d'obtenir plus d'informations. La moitié d'entre eux pensent que l'information transmise est suffisante et qu'il n'y a pas besoin de plus d'informations.

Les avis sont divergents concernant les patients. Certains font la remarque que les équipes soignantes sont **parfois trop** « **intrusives** » et qu'ils cherchent simplement à ce qu'on les « laisse tranquille », ce qui peut expliquer pourquoi ils ne sont pas tous en demande d'informations face à leur psychiatre. D'autres en revanche trouvent que les informations sont plus à même de venir de leur psychiatre qui prend la place de leur médecin traitant et attendent beaucoup d'eux en général. Ceux-là ne voient pas l'aide que le pharmacien peut leur apporter, ni même leur médecin traitant....

Le décalage des réponses positives entre les officinaux (80%), les psychiatres hospitaliers (57%) et les patients (50%) s'explique par la perception des professionnels de santé qui peut être différente de celle des patients et montre bien la place que le pharmacien peut jouer dans la transmission d'informations dont la demande peut manifestement plus facilement être exprimée au comptoir.

Enfin il est important de noter qu'il a été aussi demandé si les patients venaient chercher leur traitement eux même à la pharmacie et contrairement à ce que l'on pourrait penser (perte d'autonomie, altération du jugement et de la conscience, alitement), c'est en majeure **partie en main propre** qu'ils viennent se présenter à l'officine. La majorité de ces patients sont donc conscients, autonomes et à même de recevoir une information concise comme tout autre patient. Dans le cas où le patient ne vient pas en personne c'est souvent la famille qui se rend à l'officine et les informations peuvent donc encore être pertinentes dans ce cas. En dernier lieu on retrouve les infirmiers ou les tutelles.

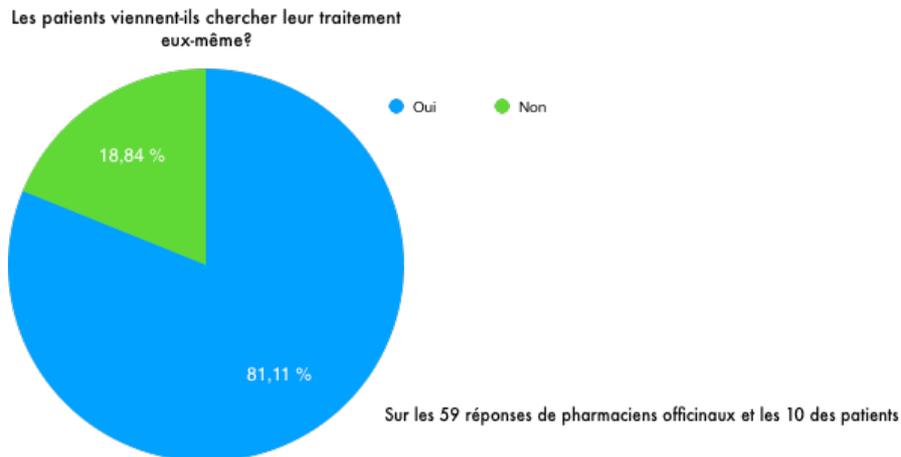


Figure 23 : Graphique représentant la proportion de patients venant chercher son traitement en main propre

La quantité d'informations transmises au patient est souvent médecin-dépendante. Les officinaux précisent que celles-ci doivent être orales et écrites et porter sur :

- **Les indications des traitements**
- **Les effets indésirables** et la conduite à tenir en cas de leur survenue
- **La surveillance** inhérente à la prescription de ces molécules
- **Les risques** encourus en lien avec **un arrêt prématuré** des traitements ou une inobservance ou un mésusage

Les ressources à solliciter en priorité, d'après les psychiatres sont **les pharmaciens**. En effet, le lien avec le médecin généraliste n'est pas toujours évident, beaucoup de patients n'ont même pas de médecin traitant. La consultation des sites internet peut s'avérer périlleuse, surtout sur les sites et les réseaux sociaux qui relayent de fausses informations ou stigmatisent la maladie, ce qui peut induire en erreur les patients.

### **Conciliation médicamenteuse**

Nous voulions aborder avec cette enquête l'utilité de la pratique de **la conciliation médicamenteuse** pour les patients du service de psychiatrie. Généralisée dans la plupart des services de médecine chirurgie obstétrique (MCO) du CHU de Caen, celle-ci n'a pourtant pas encore réussi à s'implanter en psychiatrie. Malgré cela, les psychiatres interrogés de ce même établissement considèrent que la **conciliation aurait son utilité** et les questions soulevées par l'EPP ont amené les équipes à envisager son instauration de façon systématique. (Cf 3.2.4 et 3.3.3)

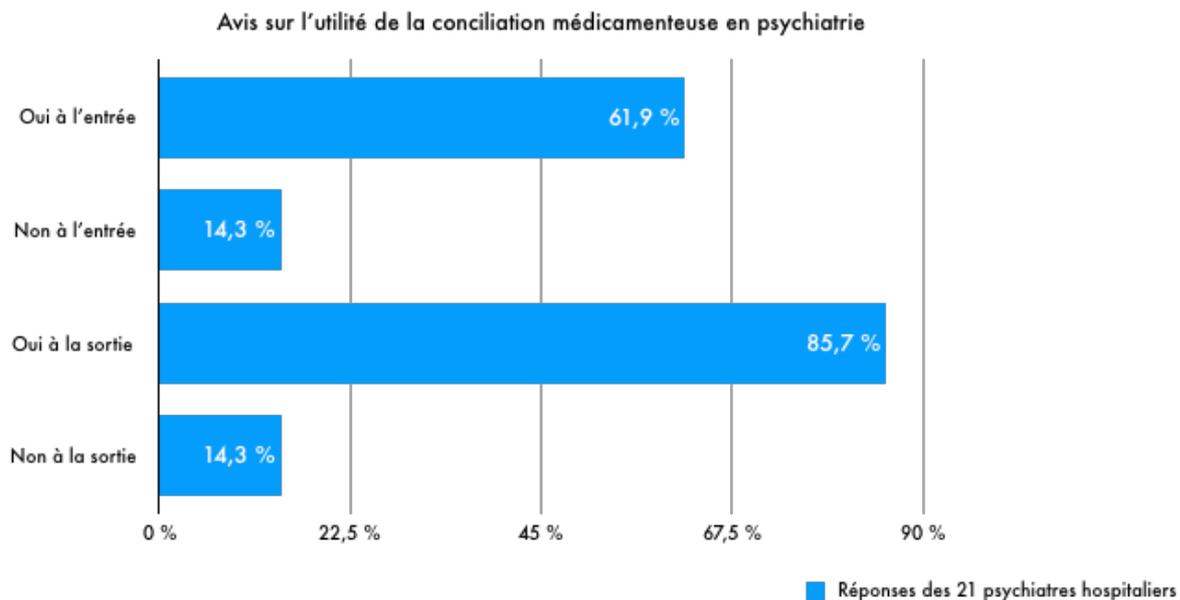


Figure 24 : Graphique représentant l'avis des psychiatres hospitaliers sur l'utilité de la conciliation médicamenteuse

### Elaboration d'un carnet thérapeutique

Enfin, le dernier point abordé avec chacun était l'utilité d'un guide thérapeutique remis à la sortie d'hospitalisation du patient. Ce guide serait édité sous la forme d'un livret qui contiendrait des informations importantes pour aider le patient à gérer au mieux son quotidien avec sa maladie.

A 89% toutes catégories confondues, la tendance **est en faveur de ce guide**, mais si l'on regarde plus en détail, ce sont surtout les pharmaciens d'officine qui s'expriment en faveur de l'élaboration de cet outil éducatif ainsi que **sa présentation par le patient à chaque passage à l'officine**. Seulement 20% des psychiatres hospitaliers le recommandent et seulement 12% des patients semblent le souhaiter. Ce guide n'étant pas encore diffusé, il peut cependant être difficile pour les patients de se le représenter et d'en voir les avantages.

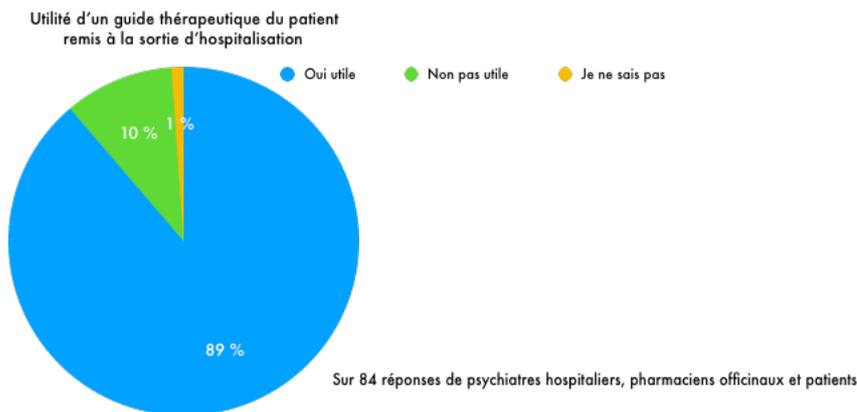


Figure 25 : Graphique représentant les avis du panel interrogé sur l'utilité d'un guide thérapeutique remis au patient

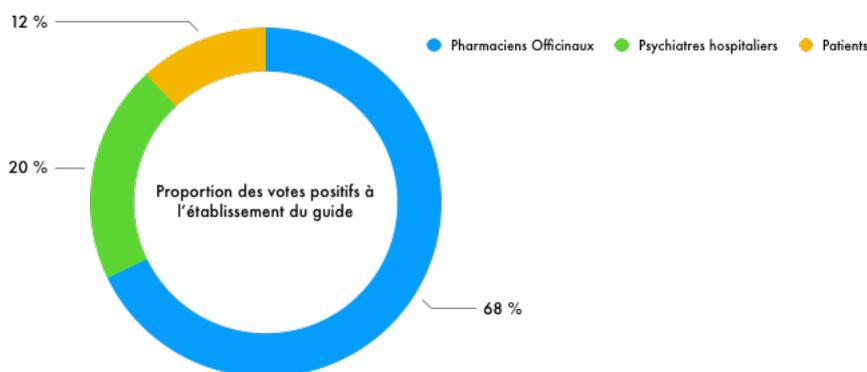


Figure 26 : Graphique représentant la proportion de votes positifs quant à l'utilité du guide thérapeutique selon les catégories de personnes du panel interrogé

Concernant les informations utiles à retrouver, tous s'accordent à inclure **des informations sur les traitements en général avec un plan de prise**. Il semble primordial également d'y inclure des conseils hygiéno-diététiques ainsi qu'une partie propre au patient pour qu'il puisse y noter ses remarques, questionnements...

Un pharmacien a pu faire la remarque qu'il faut inclure également une partie avec les **numéros utiles** pour le patient (associations, médecins, psychologues etc) et les psychiatres ont tous souligné qu'il fallait faire un accent sur les **effets indésirables** les plus souvent rencontrés avec ces traitements ainsi que leur prise en charge.

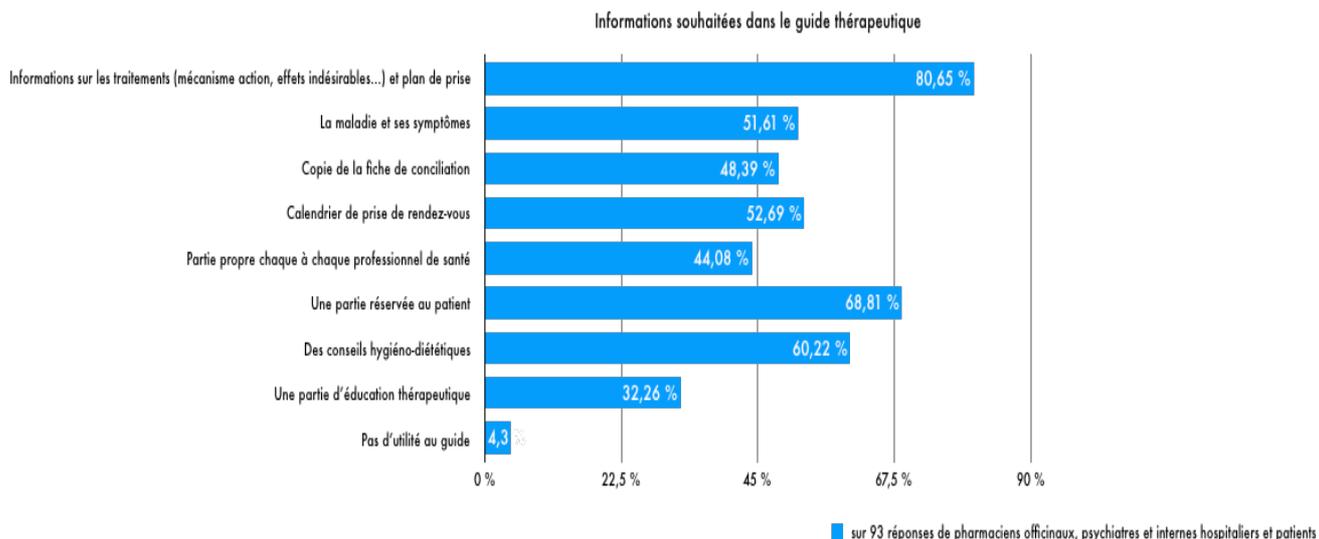


Figure 27 : Graphique représentant les informations souhaitées dans le guide par le panel interrogé

L'ensemble de ces résultats est à **interpréter avec prudence** en raison du **faible nombre de patients interrogés, et des réponses des professionnels de santé non représentatives des besoins au niveau national**. Les modalités de prise en charge diffèrent d'une structure à l'autre et le niveau de sensibilisation des équipes aux actions éducatives, à la conciliation médicamenteuse, à l'éducation thérapeutique est très variable.

Cependant les informations récoltées **sont précieuses** et témoignent de certains souhaits concrets d'optimisation de la prise en charge de ces patients. L'utilisation des antipsychotiques injectables est une véritable source de confort et d'apaisement pour beaucoup de patients et il faut pouvoir les accompagner jusqu'au bout pour que le bénéfice perdure dans le temps.

Il ressort une **volonté nette de la part des pharmaciens officinaux d'améliorer la prise en charge** des patients qui bénéficient de ces thérapeutiques, grâce à une coopération et une communication plus poussée avec les psychiatres, et grâce à l'apport d'une information sur les traitements, même si cette information n'est pas spontanément demandée par les patients.

### 3.3.3) Le guide thérapeutique de sortie : une liaison de l'hôpital avec la ville

Pour conclure sur le sujet, l'élaboration d'un **guide personnalisé** pour les patients bénéficiant de traitement par antipsychotique injectable retard a été proposée. Celui-ci aurait pour but de regrouper les informations essentielles dont chaque acteur du parcours de soin du

patient et lui-même ont besoin. Directement inspiré du guide affection longue durée à l'attention des patients de l'HAS en 2007 (119), et des attentes des patients ainsi que celles des professionnels de santé interrogés, celui-ci serait un support d'informations, de notes, de résultats et d'observations écrit dans un **langage adapté** au patient et **à la première personne**. Certains extraits de ce guide sont représentés à *l'Annexe 9*.

Il comporterait plusieurs parties :

- Une partie d'**explications** de la pathologie, du mécanisme des traitements antipsychotiques et de la stratégie thérapeutique de la pathologie
- Une partie **entièrement personnalisée regroupant le parcours de soin du patient** avec la fiche de conciliation médicamenteuse de sortie d'hospitalisation, un plan de prise, les différents résultats biologiques, et un agenda des rendez-vous médicaux
- Une partie de **conseils et outils** au quotidien avec les bonnes pratiques à privilégier et celles à éviter, les travaux d'ETP éventuellement réalisés en consultation ou à l'officine.
- Une partie d'observations **du patient** où peuvent être notés effets indésirables, progrès constatés, souhaits, attentes
- Une dernière partie de numéros et contacts utiles (médecins, organismes, numéros, centres)

Ce guide est **un outil de liaison** entre l'hospitalisation et les soins ambulatoires, que le patient doit pouvoir amener à chaque consultation ou passage à la pharmacie. Il reprend tous les grands thèmes abordés participant à la prise en charge pluri-disciplinaire du patient atteint de schizophrénie et propose une **synthèse de ce travail** ainsi que de tous les axes de prise en charge à aborder avec les patients.

A destination de tous les patients **sortants d'hospitalisation et qui bénéficient d'un traitement par antipsychotique d'action prolongée** celui-ci doit permettre une coopération étroite entre psychiatres, généralistes, infirmiers psychiatriques et famille ou autres soignants.

#### **3.3.4) L'entretien de sortie d'hôpital**

Le guide n'étant pas encore achevé, celui-ci va faire l'objet d'une présentation à l'équipe médico cadre au cours de l'année 2019 pour que sa réalisation soit validée par le service de communication du CHU et qu'il puisse ensuite être diffusé aux patients. Ce sera d'autant plus l'occasion d'aborder la question de réaliser systématiquement un entretien de sortie grâce à l'externe en pharmacie du service. C'est lors de cet entretien que la **conciliation médicamenteuse de sortie** serait réalisée et remise au patient avec le guide thérapeutique.

Sachant que celle-ci fait déjà l'objet d'une implantation progressive, cette nouvelle perspective de prise en charge ne ferait que **renforcer son application.**

D'autre part, tout en faisant un point sur l'hospitalisation, l'externe explique au patient le contenu du guide et y insert chacun des documents spécifiques au patient :

- La ou les fiches du réseau PIC sur le ou les médicaments prescrits au patient
- La fiche de suivi métabolique
- La fiche de conciliation
- Un plan de prise personnalisé

Face à l'augmentation de notre présence à l'hôpital lors de nos études pharmaceutiques, il est important que **des missions d'accompagnement et de suivi** concrètes nous soient données. Cet entretien clôturerait l'hospitalisation et permettrait au patient de disposer de tous les outils possibles pour améliorer sa prise en charge auprès des différents acteurs de son parcours de soin et **retourner dans les meilleures conditions à des soins ambulatoires.** (136)

## CONCLUSION

Le but premier de la prise en charge d'un patient atteint de schizophrénie doit être la guérison et, le cas échéant, le **contrôle des symptômes** tout en s'assurant d'une qualité de vie optimale. Les traitements pharmacologiques agissent en ce sens et contribuent à augmenter l'autonomie en réduisant ou en éliminant les symptômes de la maladie.

Cependant la prise en charge ne s'arrête pas là et passe également par une approche **psychologique et sociale** pour favoriser un quotidien ponctué d'une bonne insertion sociale et professionnelle. L'efficacité de la prise en charge du patient schizophrène dépend de multiples facteurs : le patient lui-même, son entourage, les services de santé de proximité, la qualité de la relation médecin-patient et **les caractéristiques de la stratégie thérapeutique entreprise**. Il existe une interrelation entre tous ces facteurs, et **l'observance thérapeutique** est le commun dénominateur pour la plupart d'entre eux.

La bonne continuité des soins lors de la sortie d'hospitalisation doit être assurée par tous les professionnels de santé. La contribution du **pharmacien d'officine** doit pouvoir être sollicitée, et doit pouvoir être valorisée car il peut lui aussi aider le patient à vivre au mieux dans son quotidien.

La présentation par le patient de **son** guide thérapeutique personnalisé lors de ses déplacements médicaux est un moyen de le responsabiliser et d'assurer un lien entre les tous les acteurs de son parcours de soin. A termes le but est **d'étendre ce guide à tous les patients atteints de schizophrénie** encore sous traitement per os ou pour qui le traitement par voie injectable n'est pas envisageable.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mathieu S, Varescon I. Schizophrénie et troubles du comportement alimentaire : synthèse de la littérature. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* mars 2018;176(3):231-35.
2. D. Naudin, A. Margat, G. Rolland. Guide de l'éducation thérapeutique du patient. Issy-les-Moulineaux:Elsevier Masson;2016
3. Valladier E, Willard D, Romo L, Hodé Y, Morvan Y. La dépression chez les proches de patients souffrant de schizophrénie : effets longitudinaux sur 8 mois du programme ProFamille. *L'Encéphale.* 1 avr 2018;44(2):128-33.
4. Llorca PM, Miadi-Fargier H, Lançon C, JassoMosqueda G, Casadebaig F, Philippe A, et al. Analyse coût-efficacité des stratégies de prise en charge des patients schizophrènes : place d'un antipsychotique atypique sous forme injectable à libération prolongée. *L'Encéphale.* 1 avr 2005;31(2):235-46.
5. Psychomedia. Schizophrénie : définition, symptômes, diagnostic (DSM-5) [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/dsm-5/2015-10-23/schizophrenie-criteres-diagnostiques>
6. Kocak F, Fagnère C. La schizophrénie, une psychose chronique. *Actual Pharm.* 1 janv 2019;58(582):48-53.
7. Plaze M. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale.* 1 déc 2008;34:S237-41.
8. Covington MA, He C, Brown C, Naçi L, McClain JT, Fjordbak BS, et al. Schizophrenia and the structure of language: The linguist's view. *Schizophr Res.* 1 sept 2005;77(1):85-98.
9. Barch DM, Ceaser A. Cognition in Schizophrenia: Core Psychological and Neural Mechanisms. *Trends Cogn Sci.* 12 Dec 2013;16(1)27-34
10. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ.* 14 juill 2007;335(7610):91-5.
11. Jalenques I, Legrand G, Tourtauchaux R, Galland F, Pontonnier A-L, Vaille-Perret E. Schizophrénie et vieillissement : aspects cliniques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juin 2009;167(5):380-4.
12. Ortega V, Bazile F, Pontonnier A-L, Roblin J, Tourtauchaux R, Vaille-Perret E, et al. Schizophrénie, vieillissement et dépression. *Annales médico-psychologiques.* juin 2009;167(5):385-391
13. Lefebvre N, Chéreau I, Schmitt A, Llorca P-M. Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée. Recommandations actuelles. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* mars 2006;164(2):159-64.

14. Lorabi O, Samalin L, Llorca PM. Comorbidités somatiques et schizophrénie : une interaction multifactorielle complexe. *La lettre du psychiatre* Dec 2010;6(6):200-222.
15. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* juill 2005;187:9-20.
16. Fédération Française de Cardiologie. Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>
17. Vaille C, Védie C, Azorin J-M. Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* mai 2011;169(4):269.
18. Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie : aspects épidémiologiques et cliniques. *L'Encéphale.* 1 juin 2008;34(3):299-305.
19. Moullan M, Denis F. Schizophrénie et santé orale. *Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery.* avri 2017;118(2):115-118
20. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St Sauver J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res.* janv 2008;98(1-3):287-94.
21. Khalil RB. Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques. *La Presse Médicale.* 13 mars 2011;41(5):238-243
22. Kouidrat Y, Amad A, Louhou R, Loas G, Lalau J-D. Schizophrénie : troubles métaboliques et nutritionnels. *Nutr Clin Métabolisme.* sept 2016;30(3):266.
23. Kouidrat Y, Amad A, Renard N, Louhou R, Corneille F, Lalau J-D, et al. P035: Schizophrénie et comportements alimentaires. *Nutr Clin Métabolisme.* déc 2014;28:S86.
24. Winklbaur B, Ebner N, Sachs G, Thau K, Fischer G. Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* mars 2006;8(1):37-43.
25. Filik R, Sipos A, Kehoe PG, Burns T, Cooper SJ, Stevens H, et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* avr 2006;113(4):298-305.
26. Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE, Pugh MJ, Restrepo MI, Dalack GW. Pulmonary disease among inpatient decedents: Impact of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 13 avr 2007;31(3):720-6.
27. APMnews. Des recommandations pour améliorer la prise en charge somatique des patients psychiatriques [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/265150/des-recommandations-pour-ameliorer-la-prise-en-charge-somatique-des-patients-psychiatriques>

28. Vancampfort D, Detraux J, Probst M, De Hert M. L'ostéoporose: un point d'attention dans le traitement de la schizophrénie. *Neurone*. 2014;19(5):14-19.
29. Haute Autorité de Santé - ALD n°23 - Schizophrénies [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_565630/fr/ald-n23-schizophrenies](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies)
30. Thomas P, Amad A, Fovet T. Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. *L'Encéphale*. juin 2016;42(3):S18-22.
31. Lejoyeux M, Embouazza H. Troubles psychiatriques et addictions. In: Lejoyeux M. *Addictologie*. 3<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson SAS;2017
32. Falcheri J-P. Alcool et comorbidités psychiatriques pour le praticien. *Rev Med Suisse*. 2011;7:1462-1465
33. Base de données publique des médicaments. Fiche info - ABILIFY MAINTENA 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60667087>
34. Speranza M. Cognitions sociales et schizophrénie à début précoce. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 1 févr 2009;57(1):14-20.
35. Roubaud F. Théorie de l'esprit et troubles de la communication dans la schizophrénie. :117.
36. Franck N. Remédiation cognitive et insertion professionnelle dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. 1 juin 2014;40:S75-80.
37. Martin B, Franck N. Remédiation cognitive dans la schizophrénie : indications et conditions d'utilisation. *Inf Psychiatr*. 15 mars 2013;Volume 89(1):57-62.
38. Mechri A, El Gharbi I. Évaluation de l'autonomie sociale et de ses facteurs associés chez des patients tunisiens suivis pour schizophrénie. *Ann Méd-Psychologiques*. 22 aout 2018
39. Sartorius N, Leff J, López-Ibor JJ, Maj M, Okasha A, editors. *Families and Mental Disorders: From Burden to Empowerment*. England:John Wiley & Sons;2005
40. Seywert F. Comment psychiatres et entourage familial du schizophrène peuvent-ils vivre et travailler? *Revue Médicale Suisse*. *Rev Med Suisse*. 2000;4:20754
41. Huguelet P. Emotion exprimée et schizophrénie : évolution du concept et conséquences sur la prise en charge des familles. *Revue Médicale Suisse*. 2002;2:2243
42. Dubreucq J-L, Joyal C, Millaud F. Risque de violence et troubles mentaux graves. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 déc 2005;163(10):852-65.
43. Haute Autorité de Santé - Dangersité psychiatrique : étude et évaluation des facteurs de risque de violence hétéro-agressive chez les personnes ayant des troubles schizophréniques ou des troubles de l'humeur [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/portail/jcms/c\_1069220/fr/dangerosite-psychiatrique-etude-et-evaluation-des-facteurs-de-risque-de-violence-hetero-agressive-chez-les-personnes-ayant-des-troubles-schizophreniques-ou-des-troubles-de-l-humeur

44. Charrier N, Chevreur K, Durand-Zaleski I. Le coût de la schizophrénie : revue de la littérature internationale. *L'Encéphale*. 1 mai 2013;39:S49-56.
45. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lançon C, Chanson P, et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'Encéphale*. sept 2009;35(4):330-9.
46. Druais S, Doutriaux A, Cognet M, Godet A, Lançon C, Levy P, et al. Comparaison des bénéfices médico-économiques des antipsychotiques dans la prise en charge de la schizophrénie en France. *L'encéphale*. aout 2017;43(4):311-320.
47. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Historique. In: Franck N, Fromager F, Thibaut F, éditeurs. *Prescrire les antipsychotiques*. Paris: Elsevier Masson; 2015. P. 7-9
48. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. *Prescrire les psychotropes*. Issy-lesMoulineaux:Elsevier Masson; 2014
49. Pr Senon J.L, Université de Poitiers Faculté de Médecine. Les neuroleptiques. [Internet]. [cité 16 mai 2019] Disponible sur <http://senon.pagespersoorange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf>.
50. Sabbah L, éditeur. Neuroleptiques. In: *Méga Guide STAGES IFSI*. 2<sup>e</sup> éd. Paris: Elsevier Masson; 2015. P.1622-1626
51. Sangani A, Saadabadi A. Neuroleptic Medications. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459150/>
52. Site du collège national de pharmacologie médicale. Antipsychotiques : Les points essentiels. [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
53. Nicolas FRANCK, Centre Hospitalier Le Vinatier. Neuroleptiques. [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/5083575/>
54. Site du collège national de pharmacologie médicale. Antiparkinsoniens : Les points essentiels [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiparkinsoniens-les-points-essentiels>
55. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Classifications des antipsychotiques. In: Franck N, Fromager F, Thibaut F, éditeurs. *Prescrire les antipsychotiques*. Paris: Elsevier Masson; 2015. P. 14-23

56. EurekaSanté par VIDAL. MODITEN. [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-omodit01-MODITEN.html>
57. Réseau PIC. Semap® - Acemap® [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.reseau-pic.info/medicaments/fiches/penfluridol>
58. Vidal. PRAZINIL 50 mg comprimé pelliculé (carpipramine): remise à disposition effective mais retrait d'AMM en septembre 2014 [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/13760/prazinil\\_50\\_mg\\_comprime\\_pellicule\\_carpipramine\\_remise\\_a\\_disposition\\_effective\\_mais\\_retrait\\_d\\_amm\\_en\\_septembre\\_2014/](https://www.vidal.fr/actualites/13760/prazinil_50_mg_comprime_pellicule_carpipramine_remise_a_disposition_effective_mais_retrait_d_amm_en_septembre_2014/)
59. EurekaSanté par VIDAL. SYNÉDIL. [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-osyned01-SYNEDIL.html>
60. EurekaSanté par VIDAL. GAOPTOL. [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-ogaopt01-GAOPTOL.html>
61. Scotto JC, Bougerol T. Les schizophrénies: aspects actuels. Médecine-Sciences Flammarion;1997(Psychiatrie)
62. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Effets indésirables des antipsychotiques. In: Franck N, Fromager F, Thibaut F, éditeurs. Prescrire les antipsychotiques. Paris: Elsevier Masson; 2015.P. ????
63. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. 1 nov 2005;2(4):282-99.
64. Tebeka S, Airagnes G, Limosin F. Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? La revue de médecine interne. mai 2017;38(5):328-336
65. Muench J, Hamer AM. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. Am Fam Physician. 1 mars 2010;81(5):617-22.
66. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit. Haldol 2 mg/ml, solution buvable. [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219174.htm>
67. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé publique. Commission de la transparence. Avis du 30 novembre 2011. Commandité par l'HAS
68. Trojak B, Pinoit J-M, André D, Bonin B, Gisselmann A. Risque cardiovasculaire des antipsychotiques, une surveillance nécessaire de l'intervalle QT. Presse Médicale. 1 avr 2006;35(4, Part 2):699-704.
69. ANSM. Interactions médicamenteuses des neuroleptiques donnant des torsades de pointes. [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interactions->

medicamenteuses-des-neuroleptiques-donnant-des-torsades-de-pointes-modification-de-libelle

70. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. juin 2007;21(4):357-73.
71. Frimas V, Roberge C, Perroux D, Dauvillier J-M. Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques : évaluation et évolution d'un protocole hospitalier. *L'Encéphale*. oct2008;34(5):467-476
72. O'Brien JM, Rockwood RP, Suh KI. Haloperidol-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother*. oct 1999;33(10):1046-50.
73. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics*. déc 1995;36(6):541-9.
74. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. nov 2001;158(11):1774-82.
75. Barbui C, Bighelli I, Carrà G, Castellazzi M, Lucii C, Martinotti G, et al. Antipsychotic Dose Mediates the Association between Polypharmacy and Corrected QT Interval. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148212
76. Kim A, Lim KS, Lee H, Chung H, Yoon SH, Yu K-S, et al. A thorough QT study to evaluate the QTc prolongation potential of two neuropsychiatric drugs, quetiapine and escitalopram, in healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(4):210-7.
77. Frommeyer G, von der Ahe H, Brücher B, Dechering DG, Lange PS, Reinke F, et al. Severe proarrhythmic potential of risperidone compared to quetiapine in an experimental whole-heart model of proarrhythmia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. oct 2016;389(10):1073-80.
78. Racine M-È, Boulanger MC, Desharnais K, Côté J-M, Drolet B. Effet de la prise d'antipsychotiques atypiques sur l'intervalle QT des patients du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec. *Pharmactuel*. 2011;44(2)
79. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatr*. 1 nov 2005;2(4):300-39.
80. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Leponex 100 mg, comprimé sécable. [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220251.htm>
81. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *L'Encéphale*. fev 2014;40(1):86-94

82. Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z, Gourevitch R. Antipsychotiques atypiques et syndrome malin des neuroleptiques : brève revue de la littérature. *L'Encéphale*. dec 2008;34(6):618-624
83. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Largactil. [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0218589.htm>
84. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Aripiprazole. [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0259046.htm>
85. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Risperdal. [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232307.htm>
86. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Xeroquel. [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232851.htm>
87. Eap Chin B, Choon E, Solida A, Lechaire C, Conus P. Suivi du syndrome métabolique induit par les antipsychotiques atypiques : recommandations et perspectives pharmacogénétiques. *Rev Med Suisse*. 2008;4:1994-99
88. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of Atypical Antipsychotic Therapy on Leptin, Ghrelin, and Adiponectin. *Schizophr Res*. mars 2008;100(1-3):70-85.
89. Masand PS, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial Adherence to Antipsychotic Medication Impacts the Course of Illness in Patients With Schizophrenia: A Review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(4):147-54.
90. Charpentier A, Goudemand M, Thomas P. L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. févr 2009;35(1):80-9.
91. Tunis SL, Faries DE, Stensland MD, Hay DP, Kinon BJ. An examination of factors affecting persistence with initial antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. janv 2007;23(1):97-104.
92. Impact clinique des rechutes dans la schizophrénie - stratégies de prescriptions. *Inf Psychiatr*. 1 déc 2008;84(10):949-54.
93. Ammouri AE, Kisra H. Étude de l'observance thérapeutique chez une population de patients atteints de schizophrénie au Maroc. *L'Encéphale*. dec 2017;43(6):522-527
94. Aarab C, Elghazouani F, Aalouane R, Rammouz I. Facteurs de risque de l'inobservance thérapeutique chez les patients schizophrènes: étude cas-témoins. *Pan Afr Med J*. mars 2015;20:273
95. Crocq M-A. Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. 1 févr 2015;41(1):84-92.
96. Viala A, Cornic F, Vacheron M-N. Treatment Adherence with Early Prescription of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Recent-Onset Schizophrenia. *Schizophr Res Treat*.

2012;2012:368687

97. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry*. nov 2009;195(S52):s63-7.
98. 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*. 1 janv 2002;53(1):145-59.
99. Feki I, Medhaffar K, Sallemi R, Baati I, Trigui D, Masmoudi J. Observance et effets indésirables des neuroleptiques dans une population de patients âgés atteints de schizophrénie. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 avr 2018;18(104):102-8.
100. Canceil O, Limosin F, Passerieux C. Quels sont les facteurs limitant le recours à un APAP et comment les dépasser ? *L'Encéphale*. 1 janv 2009;35:S101-7.
101. Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, Grignon S, Roy M-A. Les antipsychotiques injectables à action prolongée: Avis d'experts de l'Association des médecins psychiatres du Québec. *Can J Psychiatry*. juin 2011;56(6):367-76.
102. Esposito E, Vanelle J-M. Les neuroleptiques d'action prolongée : quelle actualité ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 sept 2003;161(7):522-7.
103. Guzman F. Long acting injectable antipsychotics : a summary for prescribers. *Psychopharmacology Institute*. janvier 2017:1-5
104. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM, et al. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(suppl 3):1-24.
105. Klugh Kennedy W, PharmD, BCPP, FASHP. When and how to use long-acting injectable antipsychotics. *Current Psychiatry*. Aout 2012;11(8):40-43
106. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Risperdalconsta. [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0241531.htm>
107. Base de données publique des médicaments. Fiche info - XEPLION 150 mg, suspension injectable à libération prolongée. [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64760254#>
108. Haute Autorité de Santé. TREVICTA (palipéridone), antipsychotique. [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2678886/fr/trevicta](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2678886/fr/trevicta)
109. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé publique. Commission de la Transparence. Avis Trevicta. 5 octobre 2016. Commandité par l'HAS
110. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Zyprexa. [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0226144.htm>
111. Guzman F. Long-Acting Injectable Antipsychotics: A Practical Guide for Prescribers

[Internet]. Psychopharmacology Institute. 2016

112. Bartzokis G, Lu PH, Amar CP, Raven EP, Detore NR, Altshuler LL, et al. Long Acting Injection Versus Oral Risperidone in First-Episode Schizophrenia: Differential Impact on White Matter Myelination Trajectory. *Schizophr Res.* oct 2011;132(1):35-41.

113. 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.* 22 sept 2005;353(12):1209-23.

114. McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, Rössler W, et al. The Therapeutic Relationship and Adherence to Antipsychotic Medication in Schizophrenia. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e36080

115. Inserm. Conférence de consensus sur les psychoses schizophréniques. [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf&rm/conf/consensschiz.html>

116. Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale.* dec 2013;39(4):189-203

117. VIDAL - Recherche : neuroleptique [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:neuroleptique/>

118. Haute Autorité Santé. Actes et prestations affections de longue durée-Schizophrénies. Actualisation de Décembre 2017. [Internet]. [cité 15 mai 2019]; Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/en/article/1080659https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_565630/fr/ald-n23-schizophrenies](https://www.em-consulte.com/en/article/1080659https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies)

119. Haute Autorité Santé. Guide affection de longue durée-Schizophrénies. Juin 2007. [Internet]. [cité 15 mai 2019]; Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/en/article/1080659https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_565630/fr/ald-n23-schizophrenies](https://www.em-consulte.com/en/article/1080659https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies)

120. AFSSAPS. Mise au point du suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques. Avril 2010.

121. Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Liorca P.M. Recommandations formalisées d'experts de l'AFPBN: prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale.* dec 2013;39(S4):189-203

122. FFP-CNPP. Recommandations de bonne pratique en psychiatrie: Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique. Juin 2015

123. Nasielski S. Gestion de la relation thérapeutique : entre alliance et distance. *Actual En Anal Trans.* 2012;N° 144(4):12-40.

124. Catana A, Baudoux-Meunier A, Charpeaud T, Chéreau I, Denizot H, Gremeau I, et al.

- Intérêt de l'éducation thérapeutique chez les malades souffrant de schizophrénie : le programme SCHIZ'EDUC. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. fev 2015;173(1):97-100
125. Lang S. La psychoéducation, un projet d'alliance thérapeutique soignants-familles. *Rech Soins Infirm*. 2011;N° 107(4):98-116.
126. Sauvanaud F, Kebir O, Vlasie M, Doste V, Amado I, Krebs M-O. Bénéfice d'un programme d'éducation thérapeutique agréé sur la qualité de vie et le bien-être psychologique de sujets souffrant de schizophrénie. *L'Encéphale*. mai 2017;43(3):235-240
127. Farhat SL, Hochard C, Orens S, Gautier C, Lambert T, Geret L, et al. MODen : programme d'éducation thérapeutique dans la schizophrénie centré sur l'équilibre alimentaire et le plaisir, sollicitant les fonctions cognitives : étude pilote. *L'Encéphale*. oct 2016;42(5):410-4.
128. egifrance. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Article 38. [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article\\_38](https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article_38)
129. Psycho. Psychoéducation et éducation thérapeutique du patient en psychiatrie. [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.psycom.org/Soins-accompagnements-et-entraide/Therapies-Education-therapeutique-ETP/Psychoeducation-et-education-therapeutique-du-patient-en-Psychiatrie>
130. Haute Autorité de Santé - Programmes d'éducation thérapeutique du patient : la HAS publie un guide pour l'auto-évaluation annuelle [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1239136/fr/programmes-d-education-therapeutique-du-patient-la-has-publie-un-guide-pour-l-auto-evaluation-annuelle](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1239136/fr/programmes-d-education-therapeutique-du-patient-la-has-publie-un-guide-pour-l-auto-evaluation-annuelle)
131. Hodé Y, Willard M. Les thérapies de remédiation cognitive font-elles partie des thérapies cognitivo-comportementales ? *J Thérapie Comport Cogn*. 1 sept 2012;22(3):92-6.
132. Réhabilitation psychosociale et remédiation cognitive. Qu'est-ce que la réhabilitation psychosociale [Internet]. [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: <https://centre-ressource-rehabilitation.org/qu-est-ce-que-la-rehabilitation-psychosociale>
133. Haute Autorité de Santé. Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. Février 2018. [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante)
134. Haute Autorité de Santé. L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé Juin 2005. [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_436571/fr/l-evaluation-des-pratiques-professionnelles-dans-le-cadre-de-la-certification-ex-accreditation-des-etablissements-de-sante-juin-2005](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_436571/fr/l-evaluation-des-pratiques-professionnelles-dans-le-cadre-de-la-certification-ex-accreditation-des-etablissements-de-sante-juin-2005)

135. Ameli. Convention nationale. [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>
136. Foppe van Mil JW. Le pharmacien d'officine et la pathologie psychiatrique, une revue. *Pharm Hosp.* 1 juin 2010;45(2):79-84.
137. XXe journée de l'IPCEM. L'entretien pharmaceutique : une action d'ETP. [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <http://ipcem.org/img/journees/interventions/pdf/AJD-LM-presentation-journées-IPCEM-V2-VF.pdf>
138. Ecole de santé publique-Centre "Recherche en système de santé". Place de l'éducation pour la santé en pharmacie d'officine. [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <https://cdn.uclouvain.be/public/Exports%20reddot/reso/documents/dos19.pdf>
139. Rijcken C. Pharmacy data as a tool for assessing antipsychotic drug use: the pharmacists' challenge in schizophrenia care. Groningen: s.n., 2003.P.125-139.
140. Rosset C, Golay A. Le pharmacien d'officine et son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient. *Revue Médicale Suisse.* 2006;2:30863
141. McCreddie RG, Kelly C, Connolly M, Williams S, Baxter G, Lean M, et al. Dietary improvement in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* oct 2005;187(04):346-51.
142. Viala A, Cussey-Jaubert N, Lequy C, Dupin-Hamdi A, Fauque M, Hetier M, et al. Diététique et image du corps : de l'intérêt de la prise en charge multidisciplinaire de la prise de poids en milieu psychiatrique. *Perspect Psy.* 2006;Vol. 45(2):166-71.
143. Favrod J, Nguyen A, Rieker A. Prévenir la prise de poids sous traitement neuroleptique. [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.espace-socrate.com/index.php/socrate-rehabilitation/guides/23-brochures/95-prevenir-la-prise-de-poids-sous-traitement-neuroleptique>
144. Société québécoise de la schizophrénie [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.schizophrenie.qc.ca/nutrition-et-schizophrenie>
145. Trehout M, Dollfus S. L'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : de la neurobiologie aux bénéfices cliniques. *L'Encéphale.* déc 2018;44(6):538-47.
146. Bernard P, Ninot G. Bénéfices des activités physiques adaptées dans la prise en charge de la schizophrénie : revue systématique de la littérature. *L'Encéphale.* sept 2012;38(4):280-7.
147. Hamera E, Goetz J, Brown C, Van Sciver A. Safety considerations when promoting exercise in individuals with serious mental illness. *Psychiatry Res.* 30 juin 2010;178(1):220-2.
148. Firth J, Carney R, Jerome L, Elliott R, French P, Yung AR. The effects and determinants of exercise participation in first-episode psychosis: a qualitative study. *BMC Psychiatry.* 20 févr 2016;16:36.
149. Vancampfort D, Knapen J, Probst M, De Hert M. Activité physique et schizophrénie:

- Preuves scientifiques et directives concrètes. *Neurones*. 2011;16(7):1-5
150. Europe-activ. Health-Enhancing Physical Activity (HEPA). [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.europeactive-euaffaires.eu/programme/HEPA>
151. ANSM. Champix® (tartrate de varénicline) : point d'information. [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Champix-R-tartrate-de-varenicline-point-d-information/\(language\)/fre-FR](https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Champix-R-tartrate-de-varenicline-point-d-information/(language)/fre-FR)
152. VIDAL. CHAMPIX 0,5 mg et 1 mg cp pellic - Pharmacodynamie. [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/champix-77434-pharmacodynamie.htm>
153. Ameli. Substituts nicotiques [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/delivrance-substituts-nicotiques/substituts-nicotiques>
154. Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie : aspects thérapeutiques. *L'Encéphale*. sep 2007;33(4-C1):629-632
155. Pouyet-Poulet É, Sauvant M-P, Pépin D, Planche R. Le pharmacien d'officine face au problème des buveurs excessifs. *Sante Publique (Bucur)*. 2001;Vol. 13(3):237-48.
156. Aline N. L'accompagnement du malade alcoolique à l'officine. [Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Angers: Université d'Angers Sciences Pharmaceutiques et ingénierie de la santé;2012
157. CSAPA. intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé. [Internet] [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/orienter/vers-qui-orienter/csapa/>
158. Kuntzer T. Neuropathies nutritionnelles et alcooliques. *Revue Médicale Suisse*.2003;1:22958
159. Collège des Enseignants de Neurologie. Addiction à l'alcool – Complications neurologiques de l'alcoolisme [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/addiction-lalcool-complications-neurologiques-lalcoolisme>
160. INPES. Guide pratique pour faire le point sur votre consommation d'alcool. [Internet]. [cité 03 mars2019]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr>
161. Action-Sociale. Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues (CAARUD). [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://annuaire.action-sociale.org/etablissements/readaptation-sociale/ctre-accueil-accomp-reduc-risq-usag--drogues--c-a-a-r-u-d--178.html>
162. Psychom. Troubles addictifs - Troubles psychiques. [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.psychom.org/Troubles-psychiques/Troubles-addictifs>
163. ANSM. Risques liés à l'utilisation du millepertuis. [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points->

presse/Risques-lies-a-l-utilisation-du-millepertuis

164. Réseau PIC. Psychiatrie Information Communication. [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.reseau-pic.info/?dest=fiches/nom.php&famille=neuro>

165. Omedit Normandie. Conciliation médicamenteuse formaconcil SFPC. [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/pharmacie-clinique/conciliation-medicamenteuse/conciliation-medicamenteuse,3353,3929.html>

166. Ameli. Tout savoir sur le Dossier Médical Partagé. [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/dossier-medical-partage/tout-savoir-sur-dossier-medical-partage>

167. Cnam. DMP: plus de 3,6 millions de dossiers créés. [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ticsante.com/story/4423/dmp-plus-de-36-millions-de-dossiers-crees-\(cnam\).html](https://www.ticsante.com/story/4423/dmp-plus-de-36-millions-de-dossiers-crees-(cnam).html)

168. Ordre National des Pharmaciens. Bonnes pratiques de pharmacovigilance : l'édition 2018 est en ligne - Communications. [Internet]. [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-l-edition-2018-est-en-ligne>

169. Vigitox. Contribution des pharmaciens d'officine à la pharmacovigilance. [Internet]. [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/24/articles/35>

## ANNEXES

### Annexe 1 : Grilles EPP



## Grille EPP 1<sup>er</sup> tour: Bilan de suivi à 3 mois

N°	CRITÈRES	OUI	NON	NA	Commentaires
1	Glycémie à jeun	2 (13,3%)			
2	Bilan lipidique	2 (13,3%)			
3	Tension artérielle	2 (13,3%)			
4	IMC	2 (13,3%)			
5	Poids	4 (26,7%)			
6	ECG	1 (6,7%)			



## Grille EPP 1<sup>er</sup> tour: bilan pré-thérapeutique

N°	CRITÈRES	OUI	NON	NA	Commentaires
1	Glycémie à jeun	5 (33,3%)			
2	Bilan lipidique	4 (26,7%)			
3	Tension artérielle	9 (60%)			
4	Périmètre abdominal	0			
5	IMC	7 (46,7%)			
6	Poids	14 (93,3%)			
7	NFS	8 (53,3%)			
8	Bilan rénal	7 (46,7%)			
9	Ionogramme	7 (46,7%)			
10	Bilan hépatique	7 (46,7%)			
11	Prolactinémie	2 (13,3%)			
12	ECG	8 (53,3%)			

## Grille EPP 1<sup>er</sup> tour: Bilan de suivi à 1 an

N°	CRITÈRES	OUI	NON	NA	Commentaires
1	Glycémie à jeun	3 (20%)			
2	Bilan lipidique	3 (20%)			
3	Tension artérielle	1 (6,7%)			
4	Périmètre abdominal	0			
5	IMC	1 (6,7%)			
6	Poids	3 (20%)			
7	NFS	3 (20%)			
8	Bilan rénal	3 (20%)			
9	Ionogramme	2 (13,3%)			
10	Bilan hépatique	2 (13,3%)			
11	ECG	0			

## Annexe 2 : Liste des explorations biologiques à effectuer

Les explorations biologiques sont à réaliser à **jeun**

	Pré-thérapeutique	A 3 mois	A 1 an et tous les ans
<b>ECG</b>			
<b>Tension artérielle</b>			
<b>Périmètre abdominal</b>			
<b>Poids - IMC</b>			
<b>Prolactinémie</b>		<i>Si troubles imputables à la prolactine</i>	<i>Si troubles imputables à la prolactine</i>
<b>βHCG</b> (si ♀ en âge de procréer)			
<b>Glycémie</b>			
<b>NFS, plaquettes</b>			
<b>Ionogramme</b>			
<b>Bilan rénal (DFG)</b>			
<b>Bilan lipidique</b>			
<b>Bilan hépatique</b>			
<b>Dosage du neuroleptique</b>		<i>Si doute sur l'observance ou E.I</i>	<i>Si doute sur l'observance ou E.I</i>

**Annexe 3 : Grille de suivi métabolique lors d'un traitement par antipsychotique d'action**

## Grille de suivi métabolique lors d'un traitement par neuroleptique d'action prolongée

Contexte :

- Suivi d'un médicament antipsychotique
- Références : AFPBN 2009 / AFSSAPS 2010 : FFP CNPP 2015 / HAS Schizophrénie 2007-2012-2016

Présence d'autres médicaments neuroleptiques ou allongeant le QT ou intervenant avec le métabolisme glucidique :

.....

.....

	Pré-thérapeutique	A 3 mois	A 1 an
Dates programmées :			
<b>ECG</b>			
<b>Tension artérielle</b>			
<b>Périmètre abdominal</b>			
<b>Poids - IMC</b>			
<b>Glycémie à jeun</b>			
<b>NFS</b>			
<b>Ionogramme</b>			
<b>Bilan rénal (DFG)</b>			
<b>Bilan lipidique</b>			
<b>Bilan hépatique</b>			

*Cocher les cases lors de la réalisation des bilans*

Psychiatre : ..... Signature :

Pôle Biologie et Pharmacie - service de pharmacie

**Annexe 4 : Paramètres du patient tenus à jour par l'externe en pharmacie**

Patient	Lieu de soins		Psychiatre traitant		Traitement	
Nom/Prénom	UF	Service	Nom	E-mail	Molécule	Date de l'introduction
Remarques						
Antécédents médico-chirurgicaux						
Allergies						
Arrêt de traitement						
Switch de molécule						
Effets indésirables						
Date						
Nature						

Surveillance	Date	Bilan biologique	Constantes	ECG
Bilan Pré thérapeutique				
Bilan 3 mois				
Bilan à 1 an				
Bilan annuel				

## Annexe 5 : Effets indésirables pris en charge à l'officine

Tableau 19 : Récapitulatif des principaux effets indésirables détectables au comptoir et conseils associés (inspiré du RCP). (49,164)

Effet indésirable	Manifestation	Conseil	Orientation
<b>Apparition d'un syndrome malin</b>	Fièvre, forte transpiration, pâleur, rigidité musculaire, accélération du cœur	Toute hyperthermie inexpliquée peut faire penser à un syndrome malin	<b>Consultation immédiate</b>
<b>Syndrome extrapyramidal</b>	Tremblements, hypertonie musculaire, hypokinésie		<b>Consultation rapide</b> pour que le médecin adapte le traitement ou corrige ces effets avec un anticholinergique
<b>Syndrome métabolique</b>	Augmentation du poids, apparition d'un diabète, de cholestérol	Dès le début du traitement il faut surveiller le poids (1 fois par semaine le premier mois puis mensuellement) Eviter les sucreries, boissons sucrées, grignotages	Prévenir d'une augmentation d'appétit inhérente au traitement. Consultation diététique si prise de poids > 5 kg
<b>Troubles psychiques</b>	Agitation, anxiété, insomnie, altération de la vigilance,	Prudence si conduite véhicules ou machines Changement d'heure de prise de	Pic maximum dans les 2 à 3 jours suivant la prise, le médecin doit juger si le

	somnolence, fatigue	certains médicaments peut solutionner le problème d'insomnie	traitement est adapté
<b>Hyperprolactinémie/troubles sexuels</b>	Aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie		
<b>Troubles sexuels</b>	Troubles de la libido, impuissance, addictions sexuelles		Consultation médicale, sexologue, psychologue sans caractère d'urgence
<b>Allongement du QT</b>	Arythmies, troubles cardiaques		<b>Consultation immédiate, ECG</b>
<b>Troubles buccaux</b>	Sécheresse buccale, caries	Boire régulièrement, mâcher des chewin gums Surveiller état des dents régulièrement, les laver au moins une fois par jour (ou après chaque repas	Produits oraux ou locaux pour lubrifier la bouche (spray lubrifiant, chewin-gum, probiotiques buccaux à sucer, médicaments sur prescription Sulfarlem® )
<b>Troubles gastro intestinaux</b>	Constipation, diarrhée, douleurs, reflux	Faire une activité pjysique, ne pas rester allongé toute la journée  Manger beaucoup de fruits crus et	Apport de compléments en fibres naturelles, laxatifs doux, probiotiques pour rétablir un équilibre

		légumes verts, boire suffisamment en particulier le matin a jeun	intestinal, déconseiller les laxatifs d'action rapide trop irritants ou dangereux pour la fonction cardiaque
<b>Troubles nerveux</b>	Vertiges, troubles visuels, paresthésies	Se lever doucement, par étapes Ne pas rester debout : s'asseoir les jambes surélevées si sensation de malaise	Vérifier la tension artérielle <b>Si symptômes persistents consultation</b>
<b>Addictions</b>	Jeux, sexe, tabac, alcool, drogue, médicaments....		Consultation addictologue, substituts nicotiques
<b>Douleur, rougeur, induration, gonflement au site d'injection</b>			<b>Consultation médicale immédiate</b>
<b>Photosensibilisation.</b>	Rougeur, douleur, gonflement sur les parties découvertes	S'observe avec le cyamémazine et l'alimémazine Il faut se protéger du soleil car ces molécules sont extrêmement photosensibilisantes	Utiliser un indice 50 même sans exposition, éviter les expositions prolongées

## Annexe 6 : Questionnaire à destination des psychiatres et médecins

- 1) Etes-vous interne, médecin généraliste ou psychiatre ?
  - Interne
  - Médecin généraliste
  - Psychiatre
- 2) Quelle est la proportion de vos patients traités par injections retards parmi ceux recevant des antipsychotiques ?
  - < 10% des patients
  - 10 à 40% des patients
  - 40 à 60% des patients
  - > 60% des patients
- 3) Trouvez-vous que ces formes retards soient plus adaptées que les formes per os ?
  - Oui
  - Non
  - Ne sais pas
- 4) Si oui, en quoi ?
  - Meilleure stabilisation des symptômes
  - Meilleure qualité de vie (quotidien, travail, social)
  - Meilleure pharmacocinétique
  - Garantie d'une meilleure observance
  - Moins d'effets indésirables
- 5) Les patients ou leur famille souhaiteraient-ils plus d'informations par rapport à ces traitements ?
  - Oui
  - Non
  - Ils n'en parlent pas
- 6) Selon vous de quelle(s) source(s) bénéficient le plus les patients ?
  - Psychiatre
  - Médecin traitant
  - Pharmacien d'officine
  - Association de patients
  - Internet
  - Applications smartphone
  - Autres :
- 7) La(les) quelle(s) est(sont) le plus à développer selon vous ?

- 8) Les patients ressentent-ils des améliorations grâce à leur traitement ? (quotidien, travail, social)
- Souvent
  - Rarement
  - C'est très fluctuant
  - Ils n'en parlent pas
- 9) Si oui, lesquelles ?
- 10) Les patients se plaignent-ils d'effets indésirables ?
- Très régulièrement
  - Parfois
  - Rarement
  - Jamais
- 11) De quel ordre sont ces effets ?
- Syndrome extrapyramidal (tremblement, hypertonie plastique, hypokinésie)
  - Troubles psychiques associés (agitation, anxiété, insomnie)
  - Troubles gastro intestinaux (sécheresse buccale, constipation, douleurs, reflux)
  - Hyperprolactinémie (troubles sexuels ou de la libido, aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie)
  - Addictions
  - Autres :
- 12) Les problèmes d'observance sont-ils très différents selon la voie prescrite ? (per os/injectable)
- Oui
  - Non
- 13) Préciser à court et long terme
- 14) Observez-vous régulièrement des interruptions de traitement de la part de ces patients ?
- Très régulièrement
  - Parfois
  - Rarement
  - Jamais
- 15) Pensez-vous qu'un renforcement du lien entre le psychiatre hospitalier, le médecin traitant et le pharmacien d'officine qui dispense le traitement permettrait d'optimiser le parcours de soins du patient et d'améliorer son observance ?
- Oui
  - Non
- 16) Est-ce qu'une conciliation médicamenteuse à l'hôpital pourrait contribuer à l'amélioration de la prise en charge du patient ?
- Oui à l'entrée
  - Non à l'entrée

- Oui à la sortie
- Non à la sortie

17) Est-ce qu'un guide thérapeutique complet remis la sortie d'hospitalisation du patient sous forme d'un carnet vous semblerait utile ?

- Oui
- Non

18) Si oui, quelles informations souhaiteriez-vous y retrouver ?

- Des informations sur la maladie en général
- Des informations sur les traitements et les plans de prise
- Une copie de la fiche de conciliation médicamenteuse d'entrée/sortie d'hospitalisation
- Des conseils hygiéno diététiques
- Un calendrier de prise de rendez-vous
- Une partie réservée au patient (effets indésirables ou difficultés rencontrées, remarques...)
- Une partie réservée à chaque professionnel de santé
- Une partie d'éducation thérapeutique propre
- Autres :

## Annexe 7 : Questionnaire à destination des patients

- 1) Quel est l'antipsychotique qui vous a été prescrit par voie injectable et depuis combien de temps ?
- 2) Pourquoi bénéficiez-vous d'une voie injectable ?
  - J'avais des difficultés à prendre mon traitement régulièrement
  - Je ne supportais pas bien mon traitement par voie orale
  - Je ne sais pas
  - Autres :
- 3) Qu'est-ce que cette voie injectable vous apporte par rapport à une voie orale ?
  - Meilleur confort
  - Suivi régulier avec l'équipe soignante
  - Meilleur équilibre des symptômes
  - Je ne sais pas
  - Autres :
- 4) Contexte des rechutes si vous en avez eu ? « J'ai interrompu mon traitement car... »
  - Je ne voyais pas d'amélioration de mes symptômes
  - J'avais trop d'effets indésirables
  - J'avais peur du produit/ de l'injection
  - Je n'avais pas envie d'aller faire l'injection
  - Je ne sais pas
  - Pas de rechute
  - Autres :
- 5) Ressentez-vous des effets positifs à ce traitement ?
  - Oui
  - Non
- 6) Si oui, lesquels ?
- 7) En quoi celui-ci vous aide-t-il dans votre vie de tous les jours ?
  - Quotidien
  - Relations avec les autres
  - Travail
  - Confiance en soi
  - Je ne sais pas
  - Autres :
- 8) Ressentez-vous des effets indésirables à ce traitement ?
  - Oui
  - Non
- 9) Si oui, lesquels ?

- 10) Aimeriez-vous que quelqu'un vous donne plus d'informations sur vos traitements ou réponde à vos questions/inquiétudes par rapport à votre traitement ?
- Oui
  - Non
  - Pas d'avis
- 11) Si oui, quel serait selon vous le professionnel de santé le mieux placé pour vous aider à répondre à ces questions ?
- Psychiatre
  - Médecin traitant
  - Pharmacien de l'hôpital
  - Pharmacien de ville
  - Je ne sais pas
  - Autres :
- 12) Allez-vous chercher votre(vos) traitements vous-même à la pharmacie ?
- Oui
  - Non
- 13) Si non, qui va le chercher ?
- 14) Est-ce qu'un entretien individuel avec un étudiant en pharmacie vous semblerait utile ou intéressant juste avant votre sortie d'hospitalisation ?
- Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
- 15) Est-ce qu'un guide thérapeutique complet contenant cette fiche et remis à votre sortie d'hospitalisation sous la forme d'un carnet de suivi vous semblerait utile ?
- Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
- 16) Quelles autres informations aimeriez-vous retrouver dans ce guide ?
- Des informations sur la maladie en général (mécanisme, symptômes)
  - Des informations sur vos traitements et le plan de prise
  - Des conseils hygiéno-diététiques (vie au quotidien, activités)
  - Un calendrier de prise de rendez-vous
  - Une partie sur les effets indésirables ou difficultés rencontrées
  - Une partie sur vos remarques personnelles
  - Je ne sais pas
  - Autres

## Annexe 8 : Questionnaire à destination des pharmaciens d'officine

- 1) Dans quelle région exercez-vous ?
- 2) Dispensez vous des traitements neuroleptiques ou antipsychotiques injectables retards dans votre pharmacie ?
  - Oui
  - Non
- 3) Si oui, lesquels ?
  - Abilify Maintena®
  - Risperdalconsta®
  - Xeplion®
  - Haldol decanoas®
  - Modecate®
  - Piportil®
- 4) A quelle fréquence ?
  - Jamais
  - Plusieurs fois par an
  - Plusieurs fois par mois
  - Plusieurs fois par jour
- 5) Connaissez-vous ces nouvelles thérapeutiques ? (Action, posologie, effets indésirables)
  - Oui
  - Non
- 6) Les patients ou leurs accompagnants se plaignent-ils d'un manque d'information par rapport à leur traitement ou demandent-ils spontanément des informations ?
  - Oui
  - Non
  - Non concerné par la question
- 7) Si oui, de quels éléments auraient-ils besoin selon vous ?
- 8) Les patients se plaignent-ils d'effets indésirables suite à ces traitements retards ?
  - Oui
  - Non
  - Non concerné par la question
- 9) Si oui lesquels, et que peut proposer le pharmacien pour les prendre en charge ?
- 10) Est-ce qu'un guide thérapeutique complet remis à la sortie d'hospitalisation du patient sous forme de carnet vous semblerait utile ?

- Oui
- Non
- Non concerné

11) Si oui quelles informations devraient-on selon vous retrouver dans ce guide ?

- Des informations sur la maladie en général
- Des informations sur les traitements et les plans de prise
- Une copie de la fiche de conciliation médicamenteuse d'entrée/sortie d'hospitalisation
- Des conseils hygiéno-diététiques
- Un calendrier de prise de rendez-vous
- Une partie réservée à chaque professionnel de santé
- Une partie d'éducation thérapeutique propre
- Autres :

## **Annexe 9 : Extraits du guide thérapeutique du patient bénéficiant d'un traitement par antipsychotique injectable retard**

### **Page de garde**

Ce livret est un outil d'informations, d'organisation et de synthèse de mon parcours de soin pour faciliter mon quotidien avec mes traitements et leur suivi. Il m'est conseillé de l'emporter à chacun de mes rendez-vous avec un professionnel de santé (médecin traitant, psychiatre, psychologue, pharmacien...) pour que celui-ci sache où j'en suis avec mes traitements et me permette de bénéficier de la meilleure prise en charge médicamenteuse possible.

Ce livret m'appartient. En cas de perte, je vous remercie de bien vouloir de me restituer :

Nom Prénom

Téléphone :

Adresse :

Personne de confiance à contacter en cas d'urgence :

### **Sommaire**

Qu'est-ce que la schizophrénie ?

Quels sont les symptômes de cette maladie ?

Moi et mon parcours de soins

Moi et mon traitement

Ma qualité de vie

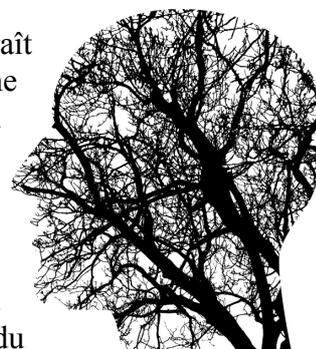
Moi et mon suivi somatique

Mes observations personnelles (*bénéfices du traitement, effets gênants ressentis, vécu avec mon traitement, questions à ne pas oublier de poser, addictions, fiches médicaments...*)

Mes ressources

### **Qu'est-ce que la schizophrénie ?**

La schizophrénie est un trouble psychotique chronique, qui apparaît en général chez l'adulte jeune. Elle se caractérise par une désorganisation de la pensée et une perception altérée de la réalité. C'est le déséquilibre de neuromédiateurs du cerveau et plus particulièrement de la dopamine et de la sérotonine qui est responsable des différents symptômes de l'épisode psychotique. Les symptômes sont très variables d'un individu à l'autre et également chez une même personne. Sans traitement, la schizophrénie entraîne une détérioration majeure du fonctionnement socio-professionnel et une altération importante de la qualité de vie. Elle est composée de différents symptômes, variables d'un individu à un autre.



## Les symptômes de la maladie

Les symptômes peuvent se manifester de manière aiguë, lors d'un premier épisode psychotique et entraîner la mise en place d'un traitement pour laisser place à une **phase de stabilisation** pour permettre de retrouver une vie quotidienne normale.

Selon les personnes il y aura une diversité des tableaux cliniques avec des prédominances de certains symptômes, et une intensité variable. Chaque personne est différente et c'est pourquoi la prise en charge doit être strictement individualisée et adaptée à chacun.



## **Moi et mon traitement**

Aucun médicament ne peut actuellement guérir la schizophrénie, qui reste une maladie chronique comme le diabète, la maladie de Parkinson ou d'autres pathologies. Les médicaments mis sur le marché sont en revanche très efficaces pour diminuer les symptômes de ma maladie et en éviter les conséquences pour moi et mon entourage. Ils doivent me permettre de retrouver une qualité de vie acceptable.

Les médicaments qui permettent de corriger les symptômes de ma maladie sont appelés antipsychotiques. Parmi les antipsychotiques, les médicaments de la classe des neuroleptiques sont les plus souvent prescrits. Mon psychiatre connaît bien tous ces médicaments et me prescrit en fonction de mes besoins du moment celui qui me convient le mieux. Le neuroleptique choisi et la quantité à prendre dépendent de mon état et de l'évolution de ma maladie, ils peuvent donc évoluer dans le temps.

D'autres médicaments peuvent m'être nécessaires en cas de pathologie associée (diabète, hypercholestérolémie, problèmes cardiaques...).

C'est moi seul qui ressens les effets du traitement et qui peux en parler aux professionnels de santé. Il est important que **je note toutes les questions** que je souhaite poser dans ce livret pour ne rien oublier lors de mes consultations.

### **Mon traitement neuroleptique et son utilité**

Les neuroleptiques sont capables de **rétablir l'équilibre psychique et cognitif**. Ils agissent en **régulant** la transmission et la quantité de molécules appelées **neuromédiateurs** au niveau des voies dopaminergiques du cerveau.

Dans la schizophrénie, c'est le déséquilibre de ces neuromédiateurs parmi lesquels la dopamine et dans une moindre mesure la sérotonine, qui est responsable des différents symptômes de l'épisode psychotique.

Dans l'organisme, la dopamine influence beaucoup le comportement et la motivation. C'est elle que l'on retrouve dans le système de récompense et de plaisir mais aussi dans les comportements à risque et les épisodes psychotiques. Elle joue aussi un rôle important au niveau de la motricité.

Dans l'organisme, la sérotonine agit sur l'humeur, les émotions et le sommeil. Elle est très impliquée dans les phénomènes de dépression, d'agressivité et dans les troubles de l'alimentation.

Les neuroleptiques jouent un rôle majeur dans l'épisode aigu, mais surtout dans **le traitement à long terme**. Il s'agit avant tout d'un traitement **symptomatique** qu'il est nécessaire de poursuivre **au long cours** pour arriver à une réelle **stabilisation** psychique.

### **Mon traitement est-il adapté à mes besoins ?**

Les symptômes ressentis par chaque patient sont uniques et doivent être pris en charge de manière strictement individuelle. Il existe de nombreux neuroleptiques, qui possèdent chacun des effets qui lui sont propres et des indications qui peuvent varier. La prescription d'un neuroleptique, le choix de la molécule, son mode d'administration, sa posologie, est adaptée à chaque personne, et peut donc varier dans le temps en fonction de l'évolution de la maladie et des besoins.

C'est pourquoi ce qui est bon pour moi ne l'est peut-être pas pour une autre personne atteinte de la même maladie car ses symptômes sont différents, son état de santé de même que ses besoins.

## Plan de prise personnalisé

*Emplacement prévu pour une pochette contenant les plans de prise*

### Semaine type du lundi au dimanche

Plan de prise

 Médicaments	Matin	Déjeuner	Gôûter	Dîner	Coucher	Nuit	Durée du traitement	Remarques particulières
Heure de prise								



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**U.F.R. Santé**  
**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

---

## TITRE

La schizophrénie et les antipsychotiques injectables à action prolongée : optimisation et coordination de la prise en charge de l'hôpital à l'officine

---

## Résumé

La schizophrénie est une maladie chronique complexe qui nécessite une prise en charge pluri disciplinaire. Elle représente un enjeu de santé publique en raison de sa prévalence et de ses conséquences en termes de morbi-mortalité pour les patients, mais aussi pour leurs proches et pour la société.

Le parcours de soins du patient atteint de schizophrénie intègre à la fois un traitement pharmacologique et des mesures non médicamenteuses : prise en charge psychologique, éducation thérapeutique, mesures d'accompagnement et de soutien social. La stratégie médicamenteuse actuelle de cette maladie a beaucoup évolué et est désormais optimisée grâce à la mise sur le marché de traitements injectables retards qui, administrables tous les 15 jours, tous les mois voire tous les 3 mois selon les principes actifs, facilitent l'observance médicamenteuse et réduisent le risque de rechutes. Si cette démarche thérapeutique globale permet un retour à l'ambulatoire rapide et une amélioration de la qualité de vie des patients, ceux-ci doivent bénéficier d'un suivi bio-psycho social régulier et adapté individuellement à chaque patient. La prise en charge fait intervenir tous les professionnels de santé acteurs du parcours de soin du patient et le pharmacien d'officine a un rôle crucial à jouer dans le bon déroulement des soins en tant que premier professionnel de recours pour le patient de par sa proximité et son accessibilité. Ses missions sont d'ordre éducatives autant que sécuritaires. Elles sont conduites dans le cadre de la continuité de la prise en charge du patient et de la coordination ville-hôpital.

---

## **TITLE**

SCHIZOPHRENIA AND LONG-ACTING INJECTABLE ANTIPSYCHOTICS:  
OPTIMIZATION AND COORDINATION PATIENT CARE TO THE HOSPITAL AT THE  
PHARMACY

---

### **Summary**

Schizophrenia is a complex chronic disease that requires multidisciplinary care. It represents a public health issue because of its prevalence and its consequences in terms of morbidity and mortality for patients, but also for their families and society.

The care pathway of the patient with schizophrenia integrates both pharmacological treatment and non-drug measures: psychological management, therapeutic education, accompanying measures and social support. The current drug strategy of this disease has evolved considerably and is now optimized thanks to the marketing of late injectable treatments which, administered every 15 days, every month or every 3 months according to the active ingredients, facilitate compliance and reduce the risk of relapse. If this global therapeutic approach allows for a quick return to the outpatient clinic and an improvement in the quality of life of the patients, they must benefit from a regular bio-psycho social follow-up, adapted individually to each patient. The management requires all the health professionals involved in the patient care pathway and the pharmacist has a crucial role to play in the smooth running of care as the first referral professional for the patient because of its proximity and its accessibility. Its missions are educational as well as safety. They are conducted as part of the continuity of patient care and hospital-city coordination.

---

### **Mots-clés**

Schizophrénie, parcours de soins, neuroleptique, coordination ville-hôpital, pharmacien d'officine