



HAL
open science

Étude des facteurs associés à la dose cumulée d'antipsychotiques dans la schizophrénie

Aurélia Crescenzi

► **To cite this version:**

Aurélia Crescenzi. Étude des facteurs associés à la dose cumulée d'antipsychotiques dans la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02957971

HAL Id: dumas-02957971

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02957971>

Submitted on 5 Oct 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement
Par

Aurélia CRESCENZI

le 14 décembre 2018

Titre :

**ÉTUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS À LA DOSE CUMULÉE
D'ANTIPSYCHOTIQUES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE**

Directrice de thèse : **Madame le Docteur Stéphanie MIOT**

JURY

Madame le Professeur Delphine CAPDEVIELLE - Présidente

Madame le Professeur Amaria BAGHDADLI - Assesseur

Monsieur le Professeur Jorge LOPEZ-CASTROMAN - Assesseur

Monsieur le Professeur Pierre PETIT - Assesseur

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement
Par

Aurélia CRESCENZI

le 14 décembre 2018

Titre :

**ÉTUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS À LA DOSE CUMULÉE
D'ANTIPSYCHOTIQUES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE**

Directrice de thèse : **Madame le Docteur Stéphanie MIOT**

JURY

Madame le Professeur Delphine CAPDEVIELLE - Présidente

Monsieur le Professeur Pierre PETIT - Assesseur

Madame le Professeur Amaria BAGHDADLI - Assesseur

Monsieur le Professeur Jorge LOPEZ-CASTROMAN - Assesseur

Madame le Docteur Stéphanie MIOT - Assesseur

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri

MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELLISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHFORT Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Héléne
SANY Jacques
SEGARNBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques

MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHEH Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIÈRE Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIÈRES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

Au Professeur Pierre PETIT,

Qui m'a inspiré cette thèse en partageant son étonnement quant aux équivalents chlorpromazine de toutes les thèses auxquelles nous avons été conviés.

Tel un néphrologue qui ne peut s'empêcher de regarder le ionogramme et la fonction rénale lorsqu'on lui parle d'un dossier psychiatrique ou dermatologique, le Professeur Petit, pharmacologue dans sa formation et dans son âme, avait toujours la moyenne des équivalents chlorpromazine de l'étude présentée dans ses notes de soutenance. C'est son étonnement itératif devant des moyennes « élevées » qui m'a conduit à la préparation de cette étude.

Au Professeur Delphine CAPDEVIELLE,

Qui m'a fait une confiance absolue pour mener à bien un projet sur les équivalents chlorpromazine.

Qui nous a permis de réaliser notre étude à partir de données du Service Universitaire de Psychiatrie Adulte (protocole « Apathie » : PHRC multicentrique). Je ne pensais pas arriver au bout de mes longues études, mais Delphine savait que ce mémoire finirait par voir le jour.

Nous lui témoignons une gratitude certaine et lui apportons tout notre soutien.

Au Docteur Stéphanie MIOT,

Qui a sauvé mon projet, me co-dirigeant l'année dernière. Son insatiable curiosité intellectuelle m'a permis de lui donner une place prépondérante dans sa réalisation.

Qui s'est portée volontaire pour me co-diriger alors que tout me semblait désespéré.

Notre amitié n'engage en rien la rigueur scientifique avec laquelle nous avons concrétisé ce projet d'étude.

En souhaitant la bienvenue à Appoline, je réalise que Septembre 2018 sera, pour nous deux, le mois d'une délivrance amplement méritée.

Aux équipes de recherche des trois centres du PHRC « Apathie », sans qui je n'aurais pas pu accomplir ce travail.

Au Professeur Stephen M. Stahl,

Pour l'amabilité et la rapidité avec et à laquelle il répond aux mails d'une étudiante à l'autre bout du monde ; pour la pédagogie de ses livres et sa transmission du goût pour la psychopharmacologie.

A mes amis,

Pour leur soutien indéfectible ces dernières années, pour la confiance qu'ils placent en moi, pour leur aide inestimable, pour les moments passés ensemble et pour leur compréhension.

Spéciale dédicace bien sûr à Amélie Frangeul et Alexandra Macgregor, sans qui ce travail n'aurait jamais pu aboutir, mais surtout sans qui ces dernières années n'auraient jamais eu la même saveur ;

Sébastien Hervouet, Sandra Ratchel, Hanan Yazbek, Mary-Ann Nicolas, Virginie Jaffard, Christophe Pradeilles, Fabien Hervouet, Aude Lasserre, Mara Martina, Brigitte Hervouet, Agnès, Marie-Ange, Sébastien, Guillaume, Mathilde et Matthieu, et les petits loulous Paul et Olivier,...

A l'équipe médicale et paramédicale

Qui m'entoure et me soigne ces dernières années, oubliant les méchants et incompetents, remerciant les gentils.

Docteur Olivier Durand, Professeur I. Laffont, Docteur C. Mann, Docteur Virginie Lachiche, Mallory Giovinnazo, Nadège Bresson, Sensation Pilates et Révolution Santé.

Ainsi qu'au Docteur K. Khouri qui m'a sauvée à deux reprises et chez qui j'aurais dû aller la troisième fois.

A Voltaire, pour ce précieux conseil « J'ai décidé d'être heureux parce c'est bon pour la santé » (Lettre à l'Abbé Trublet, 27 avril 1761).

Aux équipes hospitalières des services où j'ai été interne,

CHS de Thuir, Unité des Troubles Anxio-Dépressifs de Montpellier, Service Universitaire de Psychiatrie Adulte de Montpellier, Clinique Mairet de la Colombière, Unité Petite Enfance de Peyre Plantade, Unité pour Jeunes Adultes de Montpellier, Service d'Addictologie du Grau du Roi.

A l'UFR de Médecine de l'Université Paris 6,

Hôpital Saint-Antoine, Hôpital Tenon, Hôpital Trousseau et Hôpital Rothschild de l'AP-HP

A mes maîtres de stage, mes premiers patients qui m'ont tant appris et mes compagnons d'études.

A l'UFR de Psychologie clinique de l'Université Paris 7,

Et mes compagnons d'études, qui ont cru en moi quand je me suis donnée l'improbable mission de « faire médecine ».

A tous ceux qui m'ont blessée,

Physiquement ou verbalement, me poussant bien involontairement à me surpasser...

ÉTUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS À LA DOSE CUMULÉE D'ANTIPSYCHOTIQUES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

Remerciements 9

Liste des abréviations utilisées 16

REVUE DE LA LITTÉRATURE 17

1. La schizophrénie 18

A. Généralités18

B. Clinique de la schizophrénie, une approche dimensionnelle20

C. Etiopathogénie : un trouble neurodéveloppemental24

D. Physiopathologie, une vision historique26

1. De la découverte des premières molécules antipsychotiques à la première version de l'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie

2. Des antipsychotiques atypiques à la deuxième version de l'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie

3. Au delà de l'antagonisme D2 : l'agonisme partiel D2 de l'aripiprazole

4. Au delà de la dopamine : l'hypothèse du glutamate dans la schizophrénie

E. Physiopathologie : l'hypothèse intégrée de la dopamine et du glutamate dans la schizophrénie32

F. Prise en charge de la schizophrénie36

1. Traitements pharmacologiques

2. Traitements non médicamenteux

2. Les antipsychotiques 39

A. Mécanismes d'action des antipsychotiques, efficacité et iatrogénie39

1. L'antagonisme D2

2. L'antagonisme 5-HT_{2A}

3. L'agonisme partiel D2

B. Classifications des antipsychotiques45

1. Les antipsychotiques typiques ou First Generation Antipsychotics (FGA)

2. Les antipsychotiques atypiques ou Second Generation Antipsychotics (SGA)

C. Les effets secondaires des antipsychotiques47

D. Le choix de l'antipsychotique et de sa dose.....	51
---	----

3. La dose cumulée d'antipsychotiques-----53

A. Les équivalences de dose.....	53
----------------------------------	----

1. Le concept d'équivalence de dose
2. Utilité des équivalences de dose
3. Les différentes équivalences de dose

B. Les équivalents chlorpromazine	60
---	----

1. Définition
2. Détermination des équivalents chlorpromazine
3. Les tables d'équivalence chlorpromazine

C. Limites des équivalences de dose.....	66
--	----

1. Limites du concept d'équivalence de dose
2. Limites des équivalents chlorpromazine

D. Fortes doses et polythérapie.....	69
--------------------------------------	----

1. Définitions
2. Données épidémiologiques
3. Facteurs impliqués dans la prescription d'une forte dose
4. Justifications de la prescription d'une forte dose
4. Justifications de la prescription d'une polythérapie
5. Une balance bénéfices-risques négative
6. Recommandations

ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES A LA DOSE CUMULEE D'ANTIPSYCHOTIQUES DANS LA SCHIZOPHRENIE _____80

I. Hypothèses -----81

II. Matériel et méthodes -----84

1. Objectifs -----84

- (1) Objectif principal
- (2) Objectifs secondaires

2. Critères de jugement -----84

- (1) Critère de jugement principal
- (2) Critères de jugement secondaires
 - Les caractéristiques générales
 - Les caractéristiques pharmacologiques

Les comorbidités psychiatriques et symptômes associés
La symptomatologie schizophrénique
L'apathie
La qualité de vie

3. Population étudiée -----86

- (1) Critères d'inclusion
 - Critères non spécifiques
 - Critères spécifiques à l'étude
- (2) Critères d'exclusion
- (3) Critères de sortie d'étude
- (4) Stratification

4. Protocole de l'étude -----88

- (1) Lieux de la recherche
- (2) Recueil du consentement
- (3) Contenu des visites patients
- (4) Échelles utilisées
 - a) SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms
 - b) PANSS : Positive And Negative Symptoms Scale
 - c) SUMD : Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder
 - d) LARS : Lille Apathy Rating Scale
 - e) BMQ : BIRT Motivation Questionnaire
 - f) Subtest vocabulaire de la WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale - 3e édition)
 - g) CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia
 - h) CRSAS : Chapman Revised Social Anhedonia Scale
 - i) S-QoL : Quality of Life questionnaire in Schizophrenia
 - j) DAI-10 : Drug Attitude Inventory-10
- (5) Les équivalences utilisées

5. Analyses statistiques -----96

6. Aspects réglementaires -----96

- (1) Coordination
- (2) Règles d'arrêt de la recherche
- (3) Vigilance de l'essai

III. Résultats -----99

1. Recrutement et effectifs réels99

2. Description de la population totale : hétérogénéité et effet centre99

3. Une distribution atypique de la dose cumulée d’antipsychotiques au CHU de Montpellier	105
4. Analyses univariées des facteurs associées aux doses cumulées d’antipsychotiques au CHU de Montpellier	106
<i>Plus le score au QI vocabulaire baisse, plus la dose cumulée d’antipsychotique croît.</i>	
<i>Les associations de plusieurs antipsychotiques et l’usage d’antipsychotiques typiques sont positivement corrélées aux doses cumulées d’antipsychotiques.</i>	
<i>Les symptômes dépressifs sont significativement associés aux doses cumulées d’antipsychotiques.</i>	
<i>L’apathie est significativement associée aux doses cumulées d’antipsychotiques.</i>	
5. Analyses multivariées des facteurs associés aux doses cumulées d’antipsychotiques au CHU de Montpellier : des modèles prédictifs hétérogènes	108
6. Les patients avec de fortes doses d’EqCPZ ou BNF bénéficient de traitements par neuroleptiques typiques, d’associations de neuroleptiques, d’hypnotiques, et présentent un score d’anhédonie sociale élevé	109
Figures	111
IV. Discussion	121
1. Population totale (trois centres)	121
<i>a. Des populations hétérogènes : en lien avec les antipsychotiques ?</i>	
<i>b. Des prescriptions d’antipsychotiques hétérogènes : pratique et recommandations</i>	
2. Centre 3 - Montpellier	129
<i>a. Les polythérapies et les antipsychotiques classiques augmentent la dose</i>	
<i>b. Le score du subtest vocabulaire est altéré par l’augmentation des doses</i>	
<i>c. Les fortes doses favorisent les troubles du sommeil</i>	
<i>d. La sévérité de l’apathie varie avec la dose</i>	
<i>e. Le groupe forte dose n’a pas de symptômes dépressifs différents</i>	
<i>f. La qualité de vie ne varie pas avec la dose</i>	
<i>g. Des modèles prédictifs sans facteur clinique</i>	
<i>h. Des modèles prédictifs marqués par l’estimation de la dose</i>	
3. Limites et Perspectives	136
Annexes	141
Annexe 1 : Antipsychotic Dosage Ready Reckoner - Version 6	142
Annexe 1 suite : Antipsychotic Dosage Ready Reckoner - Version 6	143
Annexe 2a : « High Dose Antipsychotic Therapy Checklist »	144
Annexe 2b : « High Dose Antipsychotic Therapy Monitoring Sheet »	145

Annexe 3 : Tableaux d'EqCPZ utilisés _____	146
Annexe 4 : Synthèse des visites du PHRC Apathie et l'étude _____	150
Bibliographie -----	151
Serment d'Hippocrate -----	170
Permis d'Imprimer -----	171
Résumé -----	172

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

%BNF : Pourcentage du BNF

AP : Antipsychotiques

BMQ : Birt Motivation Questionnaire

CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia

CRSAS : Chapman Revised Social Anhedonia Scale

CZP : Clozapine

DAI-10 : Drug Attitude Inventory

DS : Déviation Standard

EI : Effets Indésirables

EqCPZ : Equivalents Chlorpromazine

FGA : First Generation Antipsychotic

IM : Intra-musculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

LARS : Lille Apathy Rating Scale

PANSS : Positive And Negative Symptoms Scale

SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SGA : Second Generation Antipsychotic

S-QoL : Quality of Life questionnaire in Schizophrenia

SUMD : Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder

THC : delta-9-Tétra-Hydro-Cannabinol pour le cannabis

WAIS-III : Wechsler Adult Intelligence Scale, 3e édition

REVUE DE LA LITTERATURE

1. LA SCHIZOPHRÉNIE

L'essor de la chimiothérapie des psychoses a si profondément modifié l'évolution de la psychiatrie, qu'il est pratiquement impossible d'imaginer ce qu'elle était auparavant »

Pierre Deniker (1917-1998)

A. GÉNÉRALITÉS

En 2016, la schizophrénie touchait environ 21 millions de personnes dans le monde (Charlson et al., 2018). Ce trouble psychiatrique est présent dans tous les pays, indépendamment des cultures, religions ou modèles sociaux (Jablensky et al. 1992). Sa prévalence moyenne est située autour de 1% sur la vie entière et en 2016, sa prévalence globale normalisée à l'âge était estimée à 0,28% (Charlson et al., 2018). La prévalence estimée peut cependant varier selon le pays ou l'environnement local de la personne malade (van Os et al. 2009 ; Kirkbride et al., 2006 et 2007).

L'espérance de vie des patients est réduite par rapport à la population générale (Saha et al., 2007). Ces morts prématurées sont imputables à une prévalence des suicides supérieure (Hor et Taylor, 2010 ; Palmer et al., 2005), à la prévalence des addictions et comorbidités psychiatriques (Buckley et al., 2009), à la survenue plus précoce de maladies cardiovasculaires (Ringén et al, 2014 ; Correll et al., 2017) et à la complexité de prise en charge médicale pour les pathologies somatiques (Montejo, 2010).

La schizophrénie est une maladie sévère responsable d'1% du total des DALYs mondiaux (Disability-Adjusted Life Years qui représentent le nombre d'années perdues par maladie,

handicap ou mort prématurée - Picchioni et Muray, 2007 ; Murray et al., 2012). Huitième cause de handicap chez les 15-44 ans, l'Organisation Mondiale de la Santé classe la schizophrénie parmi les dix maladies les plus invalidantes de par :

- son caractère chronique, alors que le début est précoce (chez l'adolescent ou le jeune adulte),
- son évolution par poussées avec des rechutes (épisodes psychotiques aigus) et des rémissions, plus souvent partielles que complètes,
- des troubles neurocognitifs et des symptômes hétérogènes qui touchent les compétences sociales et professionnelles,
- une capacité fonctionnelle significativement réduite,
- un manque d'acceptabilité sociale, jusqu'à la stigmatisation,
- une faible conscience des troubles (insight),
- une compliance et une adhésion aux soins faibles.

Après un premier épisode psychotique, une prise en charge précoce pourrait soutenir une évolution favorable (Singh, 2010 ; McGorry et al., 2008). Mais pour la grande majorité des personnes ayant présenté des épisodes psychotiques, la maladie persiste, soit sous forme rémittente avec un bon fonctionnement entre les épisodes, soit avec des symptômes chroniques qui répondent plus ou moins bien aux interventions thérapeutiques.

Ces caractéristiques en font une maladie dont les coûts directs et indirects sont colossaux : les coûts pour le système sanitaire représentent en moyenne 1,1 % de la dépense nationale de santé ou 12 p.1000 du produit intérieur brut (PIB), les coûts associés à la perte de productivité correspondent en moyenne à 23,5p.1000 du PIB (Charrier et al., 2013).

B. CLINIQUE DE LA SCHIZOPHRÉNIE, UNE APPROCHE DIMENSIONNELLE

La schizophrénie se caractérise par une clinique très hétérogène. Le diagnostic ne peut être posé qu'en considérant l'évolution des troubles dans la durée et qu'après avoir éliminé certains troubles organiques, iatrogènes ou toxiques d'expression psychotique. Aucun symptôme n'est pathognomonique.

En psychiatrie, deux approches diagnostiques sont possibles : l'approche catégorielle et l'approche dimensionnelle.

Le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) est un système de catégorisation diagnostique qui sert de référence internationale pour la recherche clinique (uniformisation des critères diagnostiques). Les critères diagnostiques de la schizophrénie de la dernière version du DSM sont les suivants (DSM 5, American Psychiatric Association, 2013) :

- Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes chacune pendant une partie significative du temps durant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement à un traitement).

Au moins un des symptômes doit être (1), (2) ou (3) :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (c'est à dire coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs (par exemple : émoussement affectif ou perte de volonté)

- Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels, sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre).

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

En pratique clinique, une approche dimensionnelle des symptômes est plus fréquemment utilisée afin d'améliorer la compréhension de l'individualité du patient et d'adapter sa prise en charge thérapeutique. En effet, ce type d'approche peut servir à la fois de modélisation de l'hétérogénéité clinique des troubles schizophréniques et de pont entre la physiopathologie des symptômes, la dimension considérée et les mécanismes d'action du traitement envisagé (Stahl, 2010).

Ainsi, à partir du modèle à cinq dimensions proposé par Lindenmayer, on peut distinguer (Lindenmayer et al., 1994) :

- les symptômes positifs : idées délirantes, hallucinations, distorsion du langage et de la communication, désorganisation du discours, comportement désorganisé, comportement catatonique, agitation psychomotrice
- les symptômes négatifs : alogie, pensée stéréotypée, difficultés de pensée abstraite, émoussement affectif, retrait émotionnel, anhédonie, absence de spontanéité, pauvreté relationnelle, asocialité, passivité, apathie, aboulie
- les symptômes cognitifs : dysfonctionnements exécutifs (difficultés à répartir , concentrer et maintenir son attention ; difficultés à se représenter et à poursuivre des objectifs; difficultés à évaluer son fonctionnement, à suivre ses performances, à établir des priorités ; difficultés dans les apprentissages en série et dans la résolution de problèmes), altération de la fluence verbale, altération des compétences sociales (difficultés à adapter son comportement aux indices sociaux) , altération des cognitions sociales (troubles de la reconnaissance des émotions et des capacités d'attribution d'intention à autrui)
- les symptômes affectifs : humeur dépressive, anxiété, irritabilité, tension psychique
- les symptômes agressifs : impulsivité, destruction de matériel, hostilité (verbale ou physique), conduites auto-agressives, conduites suicidaires.

Il existe un chevauchement symptomatique entre ces cinq dimensions. Par exemple, les symptômes négatifs se chevauchent avec la dimension cognitive et affective. Et des altérations cognitives peuvent être les symptômes d'un dysfonctionnement cognitif réel ou d'un trouble de l'humeur. Par ailleurs, les symptômes négatifs peuvent être d'ordre primaire (état déficitaire inhérent au processus morbide) ou d'ordre secondaire résultant d'autres facteurs : secondaires à la symptomatologie primaire paranoïde, secondaires à un état dépressif, secondaires au syndrome extra-pyramidal iatrogène ou secondaires à un appauvrissement des contacts sociaux et de l'environnement.

Sur le plan évolutif, le pronostic est corrélé au fonctionnement du patient dans son environnement (social, familial et professionnel). Même en l'absence de symptômes positifs entravant le patient, son fonctionnement serait lui même conditionné par :

- l'importance du syndrome dysexécutif
- ses compétences et cognitions sociales
- les symptômes négatifs, qu'ils soient primaires ou secondaires (Joseph et al., 2017 ; Fervaha et al., 2014 ; Green et al., 2000).

Ces éléments sont donc primordiaux à évaluer et ils nécessitent une prise en charge et un suivi spécifiques. Les symptômes négatifs primaires restent encore peu accessibles au traitement (Leucht et al., 2009 et 2013). Ils sont fréquemment persistants malgré un traitement bien conduit, pouvant constituer un « syndrome déficitaire » selon certains auteurs (Millan et al., 2014). Le traitement des symptômes négatifs secondaires doit être spécifique de leur cause : choix de l'antipsychotique, réduction ou majoration de la dose de l'antipsychotique, interventions psychosociales associées à l'antipsychotique, traitement de la dépression, ou encore étayage environnemental.

Enfin, d'une façon simpliste mais utile pour appréhender les thérapeutiques disponibles, l'approche dimensionnelle permet également de mettre en lien les symptômes considérés et les voies cérébrales supposées être impliquées dans l'étiopathogénie et la physiopathologie de ceux-ci (Stahl, 2010).

C. ÉTIOPATHOGÉNIE : UN TROUBLE NEURODÉVELOPPEMENTAL

Les causes de la schizophrénie sont multiples et complexes. De nombreux facteurs de risque d'un trouble schizophrénique ont été identifiés par des études génétiques et épidémiologiques : divers gènes de vulnérabilité (gènes de régulation de la connectivité cérébrale et de la formation des synapses) augmentent le risque de voir se développer une schizophrénie sans pour autant causer la maladie à eux seuls, ainsi que divers facteurs environnementaux (stress périnataux, vie urbaine, population migrante, abus de substances psychogènes comme le cannabis,...) statistiquement liés à l'apparition des troubles (van Os et al., 2010 ; Brown, 2011).

Le modèle étiopathogénique le plus intégré pour cette maladie multifactorielle serait celui d'un trouble neurodéveloppemental, résultant de l'interaction entre un état de vulnérabilité neurobiologique prédisposant – associant facteurs génétiques, périnataux et épigénétiques - et des facteurs environnementaux précipitants (Weinberger, 1987 ; Owen et al., 2011). Selon ce modèle, l'apparition des symptômes psychotiques à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte constituerait finalement une étape tardive du processus pathologique qui se distinguerait par plusieurs phases : une période de vulnérabilité, suivie de prodromes, puis une phase de maladie psychotique, lit d'un handicap chronique (Insel, 2010).

Un trouble neurodéveloppemental se caractérise par un défaut ou une anomalie au cours du développement cérébral. Il s'agit donc d'un trouble dont la genèse prendrait ses origines dès l'embryogenèse. On observe d'ailleurs un chevauchement clinique et biologique entre la schizophrénie et des troubles neurodéveloppementaux généralement diagnostiqués plus précocement dans l'enfance tels que le trouble du spectre autistique, la déficience

intellectuelle, le trouble hyperactif avec déficit attentionnel ou encore l'épilepsie, comorbidité fréquente dans la schizophrénie (Vissers, 2016). L'hypothèse d'une dysconnectivité neuronale et d'un défaut de plasticité synaptique a été évoqué dans la schizophrénie, touchant notamment les voies glutamatergiques et plus spécifiquement les récepteurs NMDA (Harrison, 2005). Les études génétiques, moléculaires et neuropathologiques mettent donc actuellement en évidence une étiopathogénie précoce et complexe (cf figure 1), ce qui n'a pas toujours été le cas lors des premières descriptions de cas de schizophrénie.

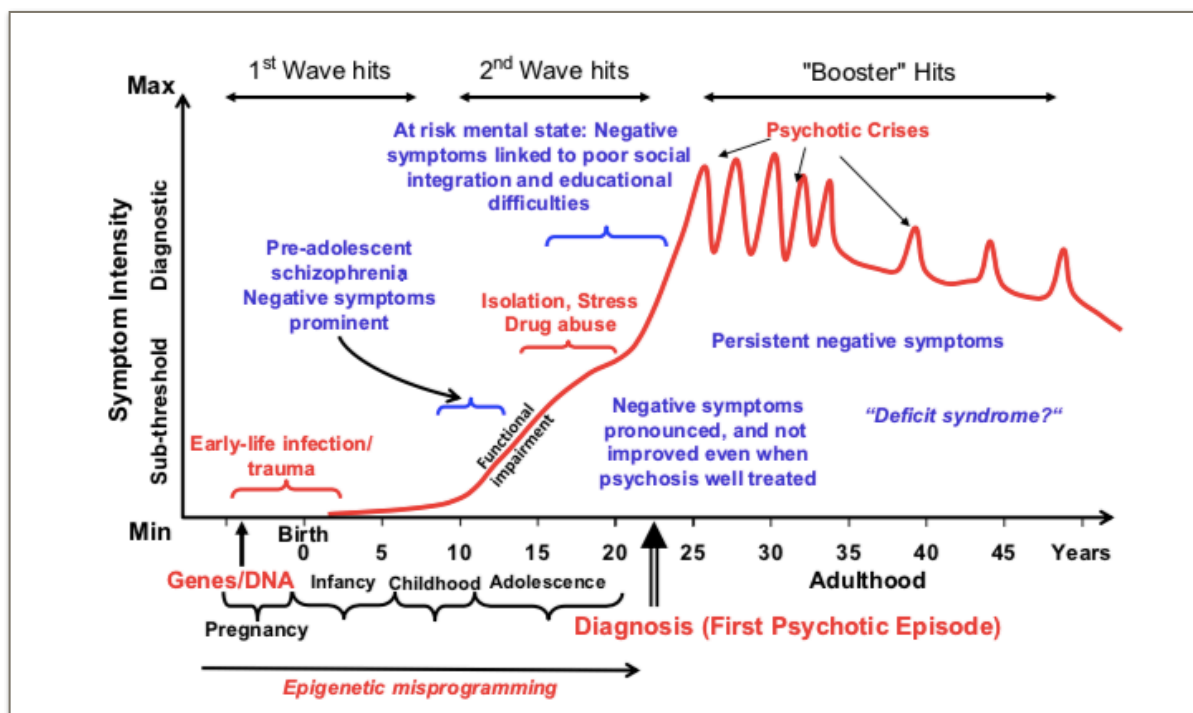


Figure 1 : Illustration de la théorie neurodéveloppementale et l'évolution symptomatologique : la maladie suit une évolution fluctuante ponctuée d'épisodes psychotiques alors que les symptômes négatifs persistent. Figure issue de Millan et al, 2014, « Negative symptoms of schizophrenia », in European Neuropsychopharmacology.

D. PHYSIOPATHOLOGIE, UNE VISION HISTORIQUE

(Baumeister et Francis, 2002 ; Hood et Nutt, 2004 ; Franck et Thibaut, 2005 ; Hood et al., 2007 ; Gründer et al., 2009 ; Howes et Kapur, 2009).

Dans le champ des psychoses, avant la découverte des premières molécules antipsychotiques, les stratégies thérapeutiques pharmaceutiques se limitaient à l'administration de psychotropes sédatifs végétaux (pavot, mandragore, jusquiame, belladone, camphre,...) puis de synthèse (laudanum, chloral, barbituriques,...)

La découverte des antipsychotiques a révolutionné les soins psychiatriques et les modalités de prise en charge des troubles schizophréniques : transformation des conditions et des durées d'hospitalisation ; développement de prises en charge neuropsychologiques et sociales. La clinique même des troubles schizophréniques a également profondément évolué grâce à des profils évolutifs différents : une plus grande fréquence des formes atténuées ou résiduelles et une diminution des formes déficitaires ou catatoniques initialement décrites.

1. De la découverte des premières molécules antipsychotiques à la première version de l'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie

Le premier agent antipsychotique fut le 4560RP, alias la chlorpromazine, antihistaminique chloré découvert en 1951 au cours de recherches en anesthésiologie. Cette molécule a tout d'abord été prescrite comme anti-émétique, mais ses effets psychotropes ont rapidement été observés chez des patients avec des symptômes psychotiques (Hamon et al., 1952 ; Delay et Deniker, 1952a et 1952b). L'halopéridol est ensuite découvert en 1958 au cours de travaux sur l'analgésie. Son effet antipsychotique s'est révélé être bien plus puissant, avec une efficacité à des doses bien inférieures à celles de chlorpromazine nécessaires.

La recherche pharmacologique s'est alors penchée sur les mécanismes d'action de ces molécules. Ces traitements avaient comme caractéristique commune un apaisement émotionnel, une indifférence affective et un ralentissement psychomoteur pouvant aller jusqu'à une indifférence comportementale totale (absence de mouvement, ou catatonie selon les critères diagnostiques actuels). Leurs effets secondaires ont donné le nom de cette classe médicamenteuse découverte : les « tranquillisants majeurs » à cause de la sédation observée ou les « neuroleptiques » pour leurs effets neurologiques (« *qui prend les nerfs* »).

En 1963, l'activité des neuroleptiques via le blocage de récepteurs aux monoamines est suggérée par Carlsson et Lindqvist (blocage des récepteurs à la dopamine, à la noradrénaline et à la sérotonine - Carlsson et Lindqvist, 1963).

En 1966, s'appuyant sur les hallucinations provoquées par des drogues dopaminergiques et sur la rigidité extrapyramidale des patients sous neuroleptiques, van Rossum a formulé l'hypothèse selon laquelle les délires et les hallucinations schizophréniques seraient la traduction d'un hyperfonctionnement du système dopaminergique (van Rossum, 1966).

En 1974, une équipe de recherche trouve des preuves directes pour un blocage sélectif des récepteurs à la dopamine (Seeman et al., 1976).

Enfin, en 1975, la même équipe publie sur la corrélation entre la puissance antipsychotique des molécules et leur affinité pour ces récepteurs dopaminergiques (Seeman et Lee, 1975 ; Creese et al., 1976).

La première version de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie s'est alors développée : la symptomatologie schizophrénique serait principalement due à une activité dopaminergique accrue. Les antipsychotiques agissent par blocage sélectif des récepteurs dopaminergiques D₂. Cet antagonisme D₂ devient la caractéristique des molécules antipsychotiques (Matthysse, 1973 ; Snyder, 1976).

2. Des antipsychotiques atypiques à la deuxième version de l'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie

C'est avec la découverte des antipsychotiques atypiques que les bases neurobiologiques pour expliquer les troubles schizophréniques vont se complexifier. Ils représentent une seconde révolution dans le champ de la schizophrénie, peut-être pas en terme d'efficacité mais en termes de tolérabilité du traitement et de physiopathologie de la schizophrénie.

La clozapine peut être considérée comme le prototype de la classe des antipsychotiques atypiques. Ce dérivé tricyclique, synthétisé en 1959, ne sera exploité que bien plus tard. Alors qu'on s'attendait à des effets antidépresseurs, c'est un effet antipsychotique remarquable qui fut observé lors des expérimentations, tout en n'ayant pas d'effet secondaire extrapyramidal. Le concept d'atypicité naît de ces observations jugées paradoxales par le dogme de l'époque qui attribuait les effets antipsychotiques d'une molécule à son antagonisme D₂.

En 1975, des cas mortels d'agranulocytose sous clozapine ont freiné sa diffusion, ou ont conduit au retrait rapide du traitement dans les pays l'administrant. Et la chasse pharmaceutique pour trouver un antipsychotique atypique aussi efficace mais plus sécuritaire fut lancée.

Des recherches pharmaceutiques initiées à cette époque, des molécules telles que la rispéridone, l'olanzapine ont vu le jour dans les années 90. Par ailleurs, l'attrait pour la clozapine ne s'était pas éteint aux Etats-Unis et, en l'absence d'avancées décisives dans le traitement de la schizophrénie, certains essais cliniques se poursuivaient. Les résultats d'une étude comparant la chlorpromazine et la clozapine chez des patients réfractaires aux traitements (étude de Kane et al., 1988) ont bouleversé les courants de pensée de l'époque. En effet, la supériorité d'efficacité de la clozapine met à mal la notion d'équivalence des neuroleptiques des anglo-saxons. Et l'idée française que l'effet extrapyramidal est un critère intangible de la définition des « neuroleptiques » tombe en désuétude de par l'absence de

parkinsonisme induit . Ce sera à la suite de cette étude que la clozapine obtiendra l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) en 1989 aux Etats-Unis, et l'autorisation de mise sur le marché français en 1991 (pour des patients strictement définis et sous surveillance hématologique étroite).

Le profil réceptologique de la clozapine est complexe, ce qui a compliqué la recherche d'antipsychotiques de type « clozapine-like-drug ». Et, la clozapine a une plus grande affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} à la sérotonine que pour les récepteurs D₂ à la dopamine. Il semblerait que l'antagonisme de la sérotonine et de la dopamine (en particulier des ratios 5-HT₂/D₂ élevés) soient nécessaires pour une action antipsychotique atypique (Meltzer, 1992). Le ratio 5-HT₂/D₂ de la clozapine étant le plus élevé, ceci pourrait expliquer les effets singuliers de la molécule.

On peut donc aisément dire et comprendre que l'étude de la clozapine et de ses propriétés a transformé l'état d'esprit général, le paradigme des antipsychotiques, la recherche pharmaceutique, les traitements à venir ainsi que l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.

La seconde version de l'hypothèse dopaminergique a été proposée par Davis et al. en 1991 en intégrant à la première version de l'hypothèse l'efficacité paradoxale de la clozapine et d'autres données scientifiques disponibles (distribution des récepteurs dopaminergiques différente selon les régions cérébrales, hypofrontalité dans les études de tomographie par émission de positons (TEP), faibles taux de métabolites de la dopamine dans le liquide céphalo-rachidien). Cette version différencie deux fonctionnements dopaminergiques selon les régions cérébrales impliquées : les symptômes négatifs de la schizophrénie résulteraient d'une hypodopaminergie frontale alors que les symptômes positifs résulteraient d'une

hyperdopaminergie striatale. De plus, l'hyperdopaminergie striatale serait la conséquence de l'hypodopaminergie frontale (Davis et al., 1991).

L'hypothèse que la sérotonine jouerait également un rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie est issue, entre autres, de l'étude de la clozapine et apparentés, des études post-mortem de patients schizophrènes chez qui on retrouvait une densité corticale élevée des récepteurs à la sérotonine, et des observations cliniques d'hallucinations chez l'homme après de la prise de certains agonistes des récepteurs 5-HT_{2A} (psychédéliques tels que le LSD et la mescaline) (Cunnigham et Appel, 1987).

L'hypothèse de la sérotonine dans la schizophrénie propose qu'il existerait un déséquilibre cortico-sous-cortical sérotoninergique (Meltzer, 1989 ; Kapur et Remington, 1996) : un hyperfonctionnement sérotoninergique sous-cortical et un hypofonctionnement sérotoninergique cortical. Malgré la connaissance d'interactions étroites entre les systèmes dopaminergique et sérotoninergique, il n'est cependant pas possible de dire si les perturbations constatées au niveau du système sérotoninergique sont une cause ou une conséquence du dysfonctionnement dopaminergique dans la schizophrénie (Stahl, 2010).

3. Au delà de l'antagonisme D₂ : l'agonisme partiel D₂ de l'aripiprazole

Par la suite, la découverte de l'aripiprazole a remis en cause l'axiome selon lequel l'antagonisme D₂ (couplé ou non à l'antagonisme 5HT_{2A}) était essentiel pour l'effet antipsychotique. L'aripiprazole est en effet le premier antipsychotique à ne pas être un antagoniste des récepteurs D₂. Il présente un mode d'action unique : une activité agoniste partielle sur les récepteurs D₂ et 5-HT_{1A} et une activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A} (Milan, 2000). Ce serait théoriquement un traitement efficace des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie en présentant un antagonisme fonctionnel dans les régions

d'hyperactivité dopaminergique (symptômes positifs) ainsi qu'un agonisme fonctionnel dans les régions d'hypoactivité dopaminergique (symptômes négatifs) sans effets secondaires extrapyramidaux significatifs concomitants (Burris, 2002). Les éventuelles nausées iatrogènes témoignent du cet agonisme dopaminergique.

Son profil pharmacologique si particulier lui vaut parfois le nom d'antipsychotique de troisième génération. Cependant, les essais et la pratique n'ont pas toujours donné la preuve de toute sa potentialité thérapeutique (Harrisson et Perry, 2004 ; Azorin 2007).

4. Au delà de la dopamine : l'hypothèse du glutamate dans la schizophrénie

Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur principal du système nerveux central. Il agit sur deux types de récepteurs post-synaptiques : les récepteurs ionotropiques AMPA et NMDA, et les récepteurs métabotropiques (couplées aux protéines G) mGluR (Kew, 2005).

L'implication du glutamate dans la schizophrénie fut évoquée dès 1949 devant une amélioration clinique de patients atteints de schizophrénie sous acide glutamique (Kintzinger, 1949). Et, l'administration d'antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA (tels que la phénylcyclidine ou la kétamine) induit des symptômes proches de ceux observés dans la schizophrénie : symptômes positifs, émoussement affectif, repli social, et dysfonctionnement exécutif (Howes, 2015).

L'hypothèse du glutamate dans la schizophrénie propose qu'il y aurait une altération du fonctionnement des récepteurs NMDA du glutamate, et que l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA pourrait expliquer l'ensemble des symptômes de la schizophrénie.

Plusieurs gènes de susceptibilité codant pour le fonctionnement des récepteurs NMDA ont été mis en évidence (Harrisson et Weinberger, 2004).

Des modulateurs des récepteurs NMDA seraient potentiellement efficaces sur toute la symptomatologie schizophrénique et sont en cours de développement (Howes, 2015).

E. PHYSIOPATHOLOGIE : L'HYPOTHÈSE INTÉGRÉE DE LA DOPAMINE ET DU GLUTAMATE DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

Les croissantes données scientifiques ainsi que la discordance de certains résultats ont façonné les hypothèses théoriques physiopathologiques. Une hypothèse qui intègre la dopamine et le glutamate dans cette pathologie a émergé ces dernières décennies (Jentsch et Roth, 1999 ; Baumeister et Francis, 2002 ; Howes et Kapur, 2009 ; Stahl, 2010).

Plusieurs circuits dopaminergiques sont impliqués dans la schizophrénie (cf figure 2 et tableau 1) :

- 1) Une hyperdopaminergie mésolimbique serait responsable de la symptomatologie positive. Les voies impliquées s'étendraient du tegmentum ventral du tronc cérébral vers des aires limbiques.
- 2) Un hypofonctionnement dopaminergique des voies impliquées dans le circuit de la récompense expliquerait certains symptômes négatifs liés à la motivation et au système de récompense ainsi que l'incidence élevée des addictions ou abus de substances chez les patients souffrant de schizophrénie (nucleus accumbens des aires limbiques).
- 3) Un hypofonctionnement dopaminergique des voies mésocorticales régulant la cognition, les fonctions exécutives, les émotions et les affects serait responsable des symptômes négatifs, cognitifs, affectifs et agressifs. Ces voies mésocorticales s'étendendraient du

tegmentum ventral du tronc cérébral vers le cortex préfrontal dorsolatéral (cognition et fonctions exécutives) et vers le cortex préfrontal ventromédian (émotions et affects).

- 4) Les voies dopaminergiques nigrostriée (contrôle de la motricité) et tubéro-infundibulaire (contrôle de la sécrétion de prolactine) seraient relativement préservées chez les patients non traités. Lors d'un syndrome catatonique, la voie nigrostriée pourrait cependant être fonctionnellement inhibée (Northoff, 2002). Le blocage des récepteurs à la dopamine dans ces voies entraîne des symptômes parkinsoniens, une akathisie ou une hyperprolactinémie, comme c'est le cas avec l'antagonisme D₂ des antipsychotiques.

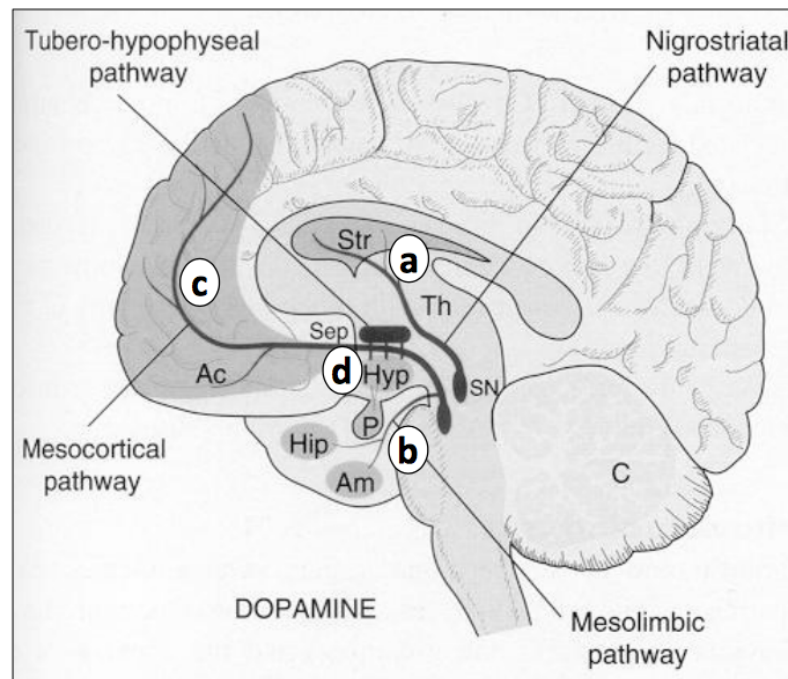


Figure 2 : Schéma des voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie. a = voie nigrostriée, b = voie mésolimbique, c = voie mésocorticale, d = voies tubéro-infundibulaires. Ac : noyau accumbens, Am : amygdale, Hip : hippocampe, Hyp : hypothalamus, P : hypophyse, SN : substance noire, Str : striatum, Th : thalamus.

Le glutamate est ubiquitaire au niveau cérébral, mais certaines voies glutamatergiques seraient spécifiquement impliquées dans les troubles schizophréniques, en particulier certaines voies descendantes (du cortex préfrontal vers le tronc cérébral). Ces voies

réguleraient la libération de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline au niveau du tronc cérébral, se situant donc en amont des voies dopaminergiques précédemment décrites.

Sur les voies dopaminergiques mésolimbiques, le système glutamatergique agirait comme un frein par l'intermédiaire d'un inter-neurone GABAergique. Le blocage des récepteurs NMDA entraînerait la levée de ce frein et une hyperactivité dopaminergique de la voie mésolimbique.

Sur les voies dopaminergiques mésocorticales en revanche, en l'absence de l'intervention du GABA, les voies glutamatergiques descendantes joueraient un rôle excitateur. Le blocage des récepteurs NMDA entraînerait alors la suppression de ce tonus excitateur sur les voies dopaminergiques mésocorticales et expliquerait ainsi la symptomatologie négative, cognitive et affective de la schizophrénie.

Au total, **l'hypothèse intégrée dopaminergique** de la schizophrénie est la suivante : il existerait dans la schizophrénie une dysrégulation des voies dopaminergiques mésolimbique et mésocorticale (cf tableau 1). Cette dysrégulation pourrait être expliquée par un hypofonctionnement des récepteurs NMDA du système glutamatergique, sur le modèle neuropharmacologique de la phénylcyclidine (Jentsch et Roth, 1999), ce qui placerait ainsi le système dopaminergique en bout de chaîne (Howes et Kapur, 2009).

Symptômes motivationnels liés au centre de la récompense					
	Symptômes positifs	Syptomes négatifs primaires		Symptômes cognitifs	Symptômes affectifs
CIRCUITS IMPLIQUÉS	Voies mésolimbiques	Voies mésolimbiques (nucleus accumbens)	Voies mésocorticales Cortex préfrontal Dorsolatéral et ventromédian	Voies mésocorticales Cortex préfrontal dorsolatéral	Voies mésocorticales Cortex préfrontal ventromédian
FONCTIONNEMENT DOPAMINERGIQUE SUPPOSÉ	Hyperactivité		Hypoactivité relative (déficit en dopamine)	Hypoactivité relative (déficit en dopamine)	Hypoactivité relative (déficit en dopamine)
MODULATION PAR L'HYPONFONCTIONNEMENT GLUTAMATERGIQUE SUPPOSÉ	Levée de l'inhibition glutamatergique sur les voies dopaminergiques (via le GABA)		Absence du tonus exciteur glutamatergique sur les voies dopaminergiques	Absence du tonus exciteur glutamatergique sur les voies dopaminergiques	Absence du tonus exciteur glutamatergique sur les voies dopaminergiques

Tableau 1 : Fonctionnement dopaminergique supposé, selon la dimension des symptômes, et modulation par le système glutamatergique.

Ce modèle est bien évidemment simpliste et réductionniste. On suppose ici que les différentes dimensions sémiologiques de la schizophrénie sont régulées par des régions cérébrales spécifiques (Stahl, 2010). Or, chaque région possède plusieurs fonctions et chaque fonction est certainement répartie sur plusieurs aires cérébrales. Et l'hypothèse d'une dysconnectivité des réseaux neuronaux dans la schizophrénie vient compléter cette théorie et la complexifier (Uhlhaas, 2013).

Pour conclure, nous pouvons dire que la découverte des agents antipsychotiques a donné accès à la connaissance des neurotransmetteurs et circuits neuronaux impliqués dans la schizophrénie. Et que, ces connaissances ont permis et permettront le développement de traitements plus ciblés.

F. PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

La prise en charge des patients souffrant de schizophrénie doit être globale, pluridisciplinaire, individualisée et adaptée aux symptômes et aux besoins du patient. On distingue les traitements pharmacologiques des thérapies non médicamenteuses.

1. Traitements pharmacologiques

Traitement des symptômes psychotiques : il s'agit du traitement des épisodes psychotiques aigus et du traitement de fond. Les antipsychotiques ont ici toute leur place. Ils font l'objet du chapitre suivant, dans lequel nous verrons que les options médicamenteuses actuelles sont encore loin d'être idéales.

Traitement des effets secondaires des antipsychotiques : il s'agit des traitements correcteurs des symptômes parkinsoniens, de la prise en charge des troubles digestifs, du traitement contre la sécheresse buccale, de la prise en charge du syndrome métabolique et de la surveillance cardio-vasculaire, ...

Traitement des comorbidités psychiatriques : il s'agit de la prise en charge des troubles thymiques et des troubles anxieux, de la prise en charge des addictions ou abus de substances.

2. Traitements non médicamenteux

C'est avec la réduction de la symptomatologie positive par des antipsychotiques efficaces, sans « neuroleptisation » massive, qu'a émergé la possibilité d'envisager des prises en charge spécifiques en ambulatoire et des possibilités de réinsertion, jusque-là inenvisageables.

Des avancées significatives dans le domaine psycho-social sont à noter depuis les années 2000, notamment sur le plan de l'amélioration du fonctionnement quotidien et de la qualité de vie du patient.

Psychoéducation : Les troubles de l'insight concernent environ deux tiers des personnes affectées de schizophrénie ; cette dernière représentant ainsi la pathologie mentale où les patients ont le moins conscience de leurs troubles (Amador et al., 1994). Or, un faible insight entraîne un frein majeur à la prise en charge. La psychoéducation vise à améliorer les compétences des patients et de l'entourage à faire face à leurs troubles. La prise en charge en groupe est à privilégier car le partage d'expériences favorise les prises de conscience. Elle aurait un impact positif sur le nombre de rechutes, la qualité de vie et le niveau d'insight (Petitjean, 2011).

Thérapies cognitivo-comportementales (TCC) : L'indication principale des TCC dans la schizophrénie est la prise en charge de symptômes résiduels (idées délirantes, hallucinations). Il serait possible de réduire les intensité et fréquence des hallucinations persistantes en dépit d'un traitement bien conduit (Mazmanian et al., 2015). Mais, ce sont essentiellement les conséquences émotionnelles et comportementales engendrées par les symptômes que vise la thérapie (diminution de la charge anxieuse, comportement plus rationnel face à ces symptômes).

Remédiation cognitive : Les troubles cognitifs dans la schizophrénie expliquent en grande partie le handicap psychique de ces patients. Les méta-analyses d'essais contrôlés sont en faveur d'une efficacité de la remédiation cognitive dans la réduction des symptômes cognitifs et de leur impact (Péneau et Franck, 2015).

Sociothérapie : Même en l'absence de symptômes positifs, une altération importante des capacités de communication et des compétences sociales est fréquemment observée. L'objectif des prises en charge sociales est de développer ces capacités, en groupe, par des

jeux de rôle de situations de la vie quotidienne (entraînement aux habilités sociales, réadaptation sociale et professionnelle).

Lutte contre la stigmatisation : La schizophrénie est le trouble mental le plus stigmatisé, les représentations sur cette pathologie touchant la population générale, les malades (phénomènes d'auto-stigmatisation), leur entourage mais également les professionnels de santé. Or, ces représentations erronées ont un retentissement direct sur l'accès aux soins, la qualité de vie et le fonctionnement au quotidien des patients souffrant de schizophrénie (Gerlinger, 2013).

Stimulation cérébrale : il s'agit de l'électroconvulsivothérapie et de la stimulation transcrânienne (magnétique ou à courant direct). L'électroconvulsivothérapie (ECT) est indiquée dans la schizophrénie en cas d'intolérance ou de contre-indication aux antipsychotiques, de symptômes psychotiques sévères résistants au traitement médicamenteux, de syndrome catatonique, de comorbidité dépressive sévère et résistante au traitement médicamenteux, d'urgence thérapeutique avec nécessité d'un appauvrissement symptomatologique rapide, ou de syndrome malin des neuroleptiques. L'action thérapeutique de l'ECT dans la schizophrénie est cependant transitoire (Taryan et Adams, 2005).

2. LES ANTIPSYCHOTIQUES

« Dans les maladies de l'esprit, ce n'est pas un art de peu d'importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c'est un art d'une plus grande difficulté que de savoir quand les arrêter ou ne pas les prescrire »

Philippe Pinel (1745-1826)

A. MÉCANISMES D'ACTION DES ANTIPSYCHOTIQUES, EFFICACITÉ ET

IATROGÉNIE

1. L'antagonisme D₂

- Réduction des symptômes positifs

Comme décrit précédemment, l'hypodopaminergie relative de la voie mésolimbique induite par les antipsychotiques serait à l'origine de la réduction des symptômes positifs, effet principal recherché lors de la mise en place d'un tel traitement.

Il existe, par contre, un cortège d'effets secondaires à cet antagonisme D₂.

- Symptômes extrapyramidaux iatrogènes

Le blocage des récepteurs à la dopamine dans la voie nigrostriée est responsable de troubles moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson. Au niveau de la voie nigrostriée, l'antagonisme D₂ est responsable d'une rigidité extrapyramidale, une akinésie ou bradykinésie, de tremblements, d'une akathisie ou de dystonie. Le blocage chronique des récepteurs D₂ par une utilisation d'un antagoniste D₂ au long cours serait responsable de mouvements hyperkinétiques ou dyskinésies tardives induites (Stahl, 2010). Les études de neuro-imagerie révèlent que le risque d'avoir des symptômes extrapyramidaux augmenterait

avec le taux d'occupation des récepteurs D₂ striataux, ces symptômes apparaissant avec un taux supérieur à 80% (Nyberg, 1998).

L'akinésie induite participe à la symptomatologie négative secondaire.

- **Aggravation des symptômes négatifs**

Le cortex préfrontal impliqué dans la symptomatologie négative ne possédant pas une densité élevée de récepteurs D₂, ce serait la régulation de la dopamine dans la voie mésolimbique qui serait responsable de l'aggravation des symptômes négatifs (Bonnet-Brilhault, 2001), notamment ceux liés au système motivationnel (Stahl, 2010). On parle de symptômes négatifs secondaires.

- **Sécrétion de prolactine**

L'hyperprolactinémie est liée à la baisse du tonus dopaminergique de la voie tubéro-infundibulaire, les neurones dopaminergiques actifs inhibant la sécrétion de prolactine à l'état basal. L'antagonisme D₂ entrainerait la sécrétion de prolactine par levée de cette inhibition (Franck et Thibaut, 2005).

L'hyperprolactinémie a pour conséquence une galactorrhée, une aménorrhée, une baisse de la libido, une impuissance érectile....

2. *L'antagonisme 5-HT_{2A}*

La sérotonine est impliquée dans la modulation de la libération de dopamine directement ou indirectement via une modulation de la libération de glutamate.

- **Participation à la réduction des symptômes positifs**

Il s'agirait d'un modèle pharmacologique à trois neurones : les neurones sérotoninergiques issus du raphé activeraient les neurones pyramidaux corticaux glutamatergiques ; au niveau de l'aire tegmentale ventrale, la libération de glutamate activerait à son tour les neurones dopaminergiques mésolimbiques d'aval, ce qui libèrerait de la dopamine au niveau limbique. L'antagonisme 5-HT_{2A} pourrait inhiber indirectement l'hyperactivité dopaminergique mésolimbique par réduction de la libération glutamatergique par les neurones corticaux, participant ainsi à la réduction des symptômes positifs (Stahl, 2010).

- **Réduction des symptômes extrapyramidaux induits par l'antagonismes D₂**

Au niveau des terminaisons axonales des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée, l'antagonisme D₂ serait responsable d'un blocage des récepteurs D₂ post-synaptiques, alors que l'antagonisme 5-HT_{2A} bloquerait les récepteurs 5-HT_{2A} pré-synaptiques du neurone dopaminergique, entraînant la libération de dopamine par ce dernier. Au niveau synaptique, la compétition entre la dopamine libérée et la molécule antagoniste D₂ permettrait de réduire le blocage des récepteurs D₂ post-synaptiques par le double antagoniste (cf figure 3). La neuro-imagerie confirmerait cette hypothèse, les taux d'occupation des récepteurs D₂ striataux diminuant pour les antipsychotiques atypiques (Kapur, 1999).

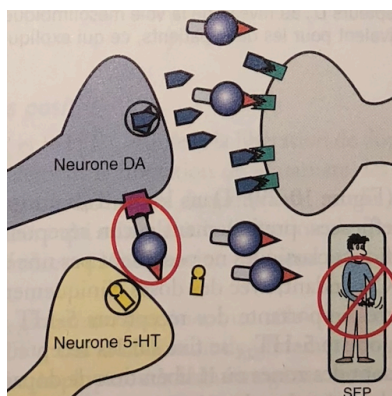


Figure 3 : Schéma d'une synapse au niveau du striatum (voie nigrostriée dopaminergique)

L'agent antipsychotique bloque à la fois les récepteurs à la dopamine post-synaptiques et les récepteurs à la sérotonine présynaptiques. Le neurone dopaminergique libère alors de la dopamine par levée du frein sérotoninergique et la dopamine libérée réduit la iatrogénie pyramidale. (Stahl, 2010, figure 10-26B p. 357)

- **Réduction des l'hyperprolactinémie provoquée par l'antagonisme D₂**

La sérotonine stimule la sécrétion de prolactine au niveau des cellules galactophores hypophysaires. Le blocage des récepteurs 5-HT_{2A} inhiberait cette sécrétion, contre-balançant l'excès de sécrétion de prolactine liée à l'antagonisme D₂ (Stahl, 2010).

- **Amélioration des symptômes négatifs, cognitifs et affectifs**

L'amélioration des symptômes négatifs et cognitifs par les antipsychotiques atypiques est sujette à débat (Murphy, 2006) et pourrait dépendre de l'antipsychotique atypique considéré. Les méta-analyses d'essais cliniques révèlent des résultats discordants sur la réduction des symptômes négatifs ou cognitifs sous antipsychotiques atypiques en comparaison aux neuroleptiques classiques (Davis, 2003 ; Leucht, 2009). Enfin, plusieurs études auraient démontré l'efficacité des antipsychotiques antagonistes 5-HT_{2A} sur les symptômes dépressifs dans la schizophrénie (Myers, 2001 ; Spielmans, 2013).

Pour certains, les différences visibles de la sévérité de la symptomatologie négative entre les deux groupes de patients sont attribuées à la baisse de la prévalence et de l'intensité des symptômes négatifs secondaires : symptômes négatifs secondaires à l'antagonisme D₂ au niveau du système de la récompense, symptômes négatifs secondaires à l'akinésie induite par l'antagonisme D₂ sur la voie nigrostriée et symptômes négatifs liés aux symptômes dépressifs (Franck et Thibault, 2005b ; Stahl, 2010).

Mais d'un point de vue théorique, il se pourrait que l'antagonisme 5-HT_{2A} atténue le déficit dopaminergique préfrontal primaire, en augmentant la libération de dopamine au niveau du cortex préfrontal. Cela améliorerait les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs dans la schizophrénie (Williams, 2002 ; Franck et Thibault, 2005a et b).

L'effet sur les symptômes affectifs pourrait être également médié par la modulation indirecte du système noradrénergique, mais à faibles doses uniquement (Blier, 2011).

3. L'agonisme partiel D2

L'activité agoniste partielle sur les récepteurs D₂ constituerait un traitement efficace des symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie sans parkinsonisme induit (Azorin, 2007).

Dans les aires cérébrales où le tonus dopaminergique est supposé élevé, l'activité serait antagoniste sur les récepteurs D₂ post-synaptiques, réduisant les symptômes positifs. Dans les situations où le tonus dopaminergique est supposé faible, l'aripiprazole à faibles doses se comporterait comme un agoniste D₂ à activité modérée, réduisant le déficit relatif de dopamine. Cet agonisme partiel permettrait ainsi la réduction des symptômes négatifs, cognitifs et affectifs attribués à un hypofonctionnement dopaminergique préfrontal (Franck et Thibault, 2005 ; Stahl, 2010). Les données de neuro-imagerie suggèrent que cette activité agoniste D₂ partielle permettrait également de contre-balancer les effets extrapyramidaux de l'antagonisme D₂ car, à des doses élevées d'aripiprazole, les taux d'occupation des récepteurs D₂ striataux seraient bien supérieurs à 80% (plus de 90% - Yokoi, 2002) sans parkinsonisme observable.

Les principaux mécanismes d'action des antipsychotiques sur les différentes dimensions cliniques de la schizophrénie sont résumés dans le tableau 2.

Symptômes motivationnels liés au centre de la récompense					
	Symptômes positifs	Symptômes négatifs primaires		Symptômes cognitifs	Symptômes affectifs
CIRCUITS IMPLIQUÉS	Voies mésolimbiques	Voies mésolimbiques (nucleus accumbens)	Voies mésocorticales Cortex préfrontal Dorsolatéral et ventromédian	Voies mésocorticales Cortex préfrontal dorsolatéral	Voies mésocorticales Cortex préfrontal ventromédian
FONCTIONNEMENT DOPAMINERGIQUE SUPPOSÉ	Hyperactivité		Hypoactivité relative (déficit en dopamine)	Hypoactivité relative (déficit en dopamine)	Hypoactivité relative (déficit en dopamine)
MODULATION PAR L'HYPOFONCTIONNEMENT GLUTAMATERGIQUE SUPPOSÉ	Levée de l'inhibition glutamatergique sur les voies dopaminergiques (via le GABA)		Absence du tonus exciteur glutamatergique sur les voies dopaminergiques	Absence du tonus exciteur glutamatergique sur les voies dopaminergiques	Absence du tonus exciteur glutamatergique sur les voies dopaminergiques
MÉCANISME D'ACTION THÉRAPEUTIQUE SUPPOSÉ	Antagonisme D ₂ thérapeutique	Aggravation par l'antagonisme D ₂	-	-	-
	Antagonisme 5-HT _{2A} thérapeutique via le système glutamatergique	Antagonisme 5-HT _{2A} réduit l'aggravation par l'antagonisme D ₂	Antagonisme 5-HT _{2A} thérapeutique	Antagonisme 5-HT _{2A} thérapeutique	Antagonisme 5-HT _{2A} thérapeutique
	Antagonisme D ₂ thérapeutique	Agonisme D ₂ partiel thérapeutique	Agonisme D ₂ partiel thérapeutique	Agonisme D ₂ partiel thérapeutique	Agonisme D ₂ partiel thérapeutique

Tableau 2 : Mécanismes d'action supposés des antipsychotiques, selon la dimension des symptômes dans la schizophrénie.

B. CLASSIFICATIONS DES ANTIPSYCHOTIQUES

Les classifications ont été nombreuses à se succéder et/ou à co-exister. On retrouve notamment :

- L'école américaine : distinction par leur degré d'affinité pour le récepteur D₂ qui reflète la puissance antipsychotique (High and Low Potency)
- L'école française avec entre autres : la classification de Delay et Deniker (1961 - histogramme des trois types d'action : excitation, délire et hallucinations, inertie), de Bobon (1972 - étoile à six branches pour les six effets : anti-délirant, anti-autistique, ataraxique, anti-maniaque, adrénolytique et extrapyramidal), de Simon, Lecubrier et Puech (1983 - trois dimensions : sédatif, antiproductif, antidéficitaire)
- La classification chimique (phénothiazine, thioxanthène, butyphénone, benzamide)
- Et depuis la naissance du concept d'atypicité : opposition entre antipsychotique typique et agent atypique (soit l'opposition entre les molécules dites de première génération et celles dites de seconde génération : FGA vs. SGA)

1. Les antipsychotiques typiques ou First Generation Antipsychotics (FGA)

Les antipsychotiques dits classiques, conventionnels ou encore typiques sont caractérisés par :

- Un antagonisme des récepteurs post-synaptiques D₂ à la dopamine (dont on a vu les effets sur les différentes voies dopaminergiques précédemment)
- une efficacité et une iatrogénie corrélées à l'affinité pour ces récepteurs (correspondant à la « puissance » de l'antipsychotique dans la littérature),
- Des profils réceptologiques hétérogènes pour les autres systèmes monoaminergiques - sérotoninergique, histaminergique, noradrénergique, cholinergique, adrénérgique (avec pour effet une variation des effets secondaires selon la molécule considérée).

En tant que classe, leur efficacité est variable selon la symptomatologie considérée :

- Sur la symptomatologie positive, l'efficacité est supérieure pour des troubles aigus et les hallucinations (comparativement aux troubles évoluant de façon chronique et les idées délirantes).
- Une efficacité sur les symptômes positifs alors que les symptômes négatifs sont à risque d'aggravation (Stahl, 2010).

2. Les antipsychotiques atypiques ou Second Generation Antipsychotics (SGA)

L'atypicité d'un antipsychotique n'a pas de définition uniformément admise en dehors d'un profil psychopharmacologique semblable à celui de la clozapine, ce qui a pu porter à interprétations diverses. Par exemple, Seeman propose que l'atypicité relève plus de la dissociation rapide de la molécule thérapeutique des récepteurs D₂ que du double antagonisme sérotoninergique et dopaminergique suggéré par Meltzer (Seeman, 2002 ; Meltzer et al., 1992). Mais la plupart des auteurs se retrouvent sur trois caractéristiques essentielles pour l'atypicité :

- Efficacité sur la symptomatologie positive
- Incidence faible des symptômes extrapyramidaux secondaires
- Antagonisme 5-HT_{2A} et antagonisme D₂ (avec en particulier des rapports d'affinité 5-HT₂/ D₂ élevés : c'est à dire une faible affinité pour les récepteurs D₂, responsable de la dissociation rapide que Seeman utilise comme critère d'atypicité) (Kapur et Seeman, 2001 ; Seeman, 2002)

C. LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIPSYCHOTIQUES

Au cours de ces dernières décennies, cliniciens et patients ont de moins en moins toléré les effets indésirables des antipsychotiques. Et la prise en charge ayant quitté l'asile, la stigmatisation par la neuroleptisation n'est plus acceptable et ce d'autant que certains effets secondaires pourraient être plus stigmatisants que la maladie elle-même (Novak et Svab, 2009). Jusqu'à 50% des patients chroniques ne respectent pas leur prescription après 6 mois (World Health Organization, 2003). L'observance au long cours est connue pour être conditionnée, entre autres, par les effets indésirables (Kane, 2013).

Pour la recherche actuelle, maximiser l'effet antipsychotique tout en minimisant la iatrogénie reste un objectif majeur. En pratique clinique, maximiser l'observance du traitement antipsychotique l'est tout autant. Il est donc essentiel d'évaluer au cas par cas la tolérance du traitement proposé. Nous avons peu d'actions possibles contre les effets indésirables ou leur prévention :

- Baisser la dose d'antipsychotique (c'est la notion de la dose minimale efficace),
- Changer d'antipsychotique pour une molécule dont la tolérance est supposée meilleure,
- Traiter le patient avec un correcteur, des laxatifs, ... ,
- Éduquer et prescrire des règles hygiénico-diététiques.

La iatrogénie des antipsychotiques est de deux ordres : les effets dits « de classe » liés à l'antagonisme D₂ ou au double antagonisme 5-HT_{2A} et D₂ (ce que nous avons déjà développé) et les effets spécifiques, liés aux autres systèmes monoaminergiques avec lesquels les antipsychotiques interagissent. On distingue, les effets indésirables :

- Neurologiques (antagonisme D₂) : dystonies aiguës, syndrome parkinsonien, syndrome hyperkinétique, dyskinésies tardives, abaissement du seuil épileptogène avec un risque d'épilepsie ;
- Neurovégétatifs : effets anticholinergiques (hypostasie, constipation, troubles de l'accommodation, troubles mictionnels) ou alpha-adrénergiques (hypotension orthostatique) ;
- Endocriniens : hyperprolactinémie, prise de poids, troubles lipidiques et glucidiques, baisse de la libido ;
- Hématologiques (risque d'agranulocytose sous clozapine) ;
- Psychiques (pour la classe des phénothizines) : somnolence, indifférence psychomotrice, dépression, confusion ;
- Autres : syndrome malin des neuroleptiques, accidents cardio-vasculaires, accidents occlusifs, manifestations cutanées et oculaires, voire tératogénicité (discutée).

Comme précédemment décrit, les symptômes extrapyramidaux secondaires sont expliqués par le blocage des récepteurs D₂, qui est plus ou moins modulé par l'activité agoniste 5-HT_{2A} ou l'activité agoniste D₂ partielle. Ces effets indésirables sont donc dépendants de l'antipsychotique mais également de la dose administrée ; ce qui est confirmé par les données de neuro-imagerie (Nyberg, 1998 ; Kapur, 1999 ; Yokoi, 2002).

Les dyskinésies tardives, possiblement induites par le blocage chronique des récepteurs D₂, ont posé la question de la pertinence d'un traitement antipsychotique au long cours. Elles sont moins fréquentes avec les antipsychotiques atypiques (Seigneurie, 2016) mais doivent rester une préoccupation importante des prescripteurs (Frank et Thibault, 2005b) .

L'amélioration de la tolérance neurologique apportée par les antipsychotiques atypiques a constitué une petite révolution dans le traitement pharmacologique de la schizophrénie. Ils

représentent aujourd'hui la première option thérapeutique recommandée dans les différents algorithmes de prescription (NICE, 2014 ; Galletly, 2016 ; Remington, 2017 ; Pringsheim, 2017...).

Cependant, cette amélioration n'est pas sans revers : prise de poids, perturbations métaboliques et allongement de l'intervalle QT. Et la relative sécurité neurologique qu'apporte leur utilisation a été remise en cause par la prévalence du syndrome métabolique dans une population déjà soumise à une morbi-mortalité importante sur le long terme (Meyer et Koro, 2004 ; Bushe et Holt, 2004 ; Franck et Thibault, 2005).

La prise de poids sous antipsychotique fait l'objet de nombreuses études de par son implication dans l'inobservance et l'arrêt du traitement (Stroup, 2006). De plus elle participe à une autre stigmatisation. D'un point de vue médical, l'obésité (définie par un indice de masse corporel supérieur à 30 kg/m²) est un facteur de risque pour les troubles ostéo-articulaires et les troubles métaboliques, ces derniers étant eux-même des facteurs de risques cardio-vasculaires. La prise de poids est variable selon l'antipsychotique considéré, pouvant être un facteur important dans le choix de l'antipsychotique (Nasrallah, 2003).

La prise de poids sous antipsychotiques aurait plusieurs mécanismes, intriqués et synergiques. On retrouve la sédentarité, la diminution du métabolisme de base et l'augmentation de l'apport calorique (Franck et Thibault, 2005b). Outre les facteurs environnementaux et génétiques, l'administration d'antipsychotiques peut jouer un rôle sur chacun de ces mécanismes : majoration de la sédentarité par sédation ou symptômes extra-pyramidaux, augmentation de l'appétit par l'antagonisme histaminergique H₁ des antipsychotiques classiques et par l'antagonisme sérotoninergique 5-HT_{2C} des antipsychotiques atypiques, réduction du métabolisme de base par la prise de poids elle-même et l'augmentation du taux de leptine avec certains antipsychotiques (Franck et Thibaut, 2005b).

Les troubles métaboliques observés sous antipsychotiques atypiques ont une prévalence importante (De Hert, 2006), alors que la population touchée par la schizophrénie aurait un risque accru de développer un syndrome métabolique (Thakore, 2002). Le syndrome métabolique correspond à une obésité tronculaire androgène, une dyslipidémie athérogène, une hypertension et une résistance à l'insuline. Depuis 2004, il existe des recommandations pour le suivi métabolique des patients sous antipsychotiques ainsi que différents protocoles de détection et de suivi clinique (American Diabetes Association, 2004 ; Rydèn, 2007 ; Cooper, 2016), mettant ainsi le psychiatre au centre de l'évaluation globale des risques métabolique et cardio-vasculaire des patients atteints de schizophrénie (Correll, 2007).

Alors que la population schizophrénique cumule plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires (comme le tabagisme, la sédentarité, une mauvaise hygiène alimentaire, le syndrome métabolique et les troubles endocriniens), l'utilisation d'antipsychotiques exposerait les patients à un risque cardiaque supplémentaire en favorisant l'allongement de l'intervalle QT (Reilly 2000 ; Straus 2004 ; Ray, 2009). C'est cet ensemble de risques qui expliquerait la surmortalité d'origine cardiovasculaire dans cette population (Franck et Thibaut, 2005).

Un intervalle QT long est associé au risque de survenue d'arythmies cardiaques (les torsades de pointes) qui peuvent se compliquer de fibrillation ventriculaire ou de mort subite par arrêt cardiaque (Reilly 2000 ; Straus 2004 ; Ray, 2009). Un QT prolongé est un facteur de risque cardiaque à part entière (Zürcher, 2013). Les antipsychotiques favoriseraient l'allongement de cet intervalle sous l'influence de plusieurs facteurs : co-prescription de traitements qui favorisent également l'allongement du QT, l'âge élevé, le syndrome du QT long familial, l'hypomagnésémie et l'hypokaliémie (ou les médicaments favorisant ces troubles ioniques), la bradycardie, l'insuffisance cardiaque congestive, ou encore le sexe féminin. La recherche de facteurs associés au risque d'allongement du QT et la réalisation d'un

électrocardiogramme (avec mesure du QT corrigé) sont recommandées avant l'instauration du traitement.

D. LE CHOIX DE L'ANTIPSYCHOTIQUE ET DE SA DOSE

Optimiser la prescription en termes de rémission symptomatique et d'effets indésirables est un enjeu pour toute prescription. En Psychiatrie, contrairement à d'autres pratiques médicales standardisées, le choix du traitement et le choix de la dose se font par le prescripteur et sont guidés par la recherche de cet équilibre.

L'observance d'un traitement au long cours est fragile et dépendante entre autres facteurs de l'efficacité thérapeutique, de la stigmatisation de la maladie, de l'acceptabilité de la iatrogénie ou de la complexité des schémas de prescription (World Health Organization, 2013). Certains effets secondaires sont plus à risque d'altérer l'acceptabilité d'un traitement, notamment ceux qui entravent le patient dans son fonctionnement social .

Pour la schizophrénie et les antipsychotiques, l'efficacité clinique et la tolérance sont, comme nous l'avons vu précédemment, dépendants des mécanismes d'action de la molécule prescrite. Donc, outre des connaissances neurobiologiques et cliniques, de solides connaissances psycho-pharmacologiques sont donc essentielles pour guider la prescription. Le choix de l'antipsychotique se fera en fonction de la présentation clinique du patient, de ses facteurs de risques cardio-vasculaires, des effets secondaires prévisibles et ceux engendrés par les traitements antipsychotiques antérieurs.

Minimiser les effets néfastes sur la vigilance, le fonctionnement cognitif, la motivation et le fonctionnement sexuel permet de maximiser l'acceptabilité du traitement et son observance par le patient (Correll, 2007 ; Ascher-Svanum, 2010).

Par ailleurs, nous avons vu que cette population présente une morbidité plus importante par l'accumulation de divers facteurs de risques (risques cardio-vasculaires, additions et abus de substances, obésité), alors que l'accès au soins généraux est inférieure (Smith, 2013 ; Moore, 2015). Donc, outre la promotion d'un mode de vie sain et l'éducation à certaines règles hygiénico-diététiques, le psychiatre et sa prescription participent grandement à l'état de santé général des patients atteints de schizophrénie. Minimiser les effets néfastes des antipsychotiques sur la santé cardio-vasculaire et sur le poids pourrait permettre de réduire les comorbidités associées aux troubles schizophréniques (Correll, 2007 ; Heald, 2010).

La prescription d'antipsychotiques peut être considérée par certains comme un art (Antai-Otong, 2005). C'est avant tout un processus dynamique et continu car la schizophrénie est une maladie chronique et fluctuante, nécessitant d'ajuster les doses ou de changer de traitement . Le patient peut prendre part à ce processus en indiquant ses préférences (effets indésirables gênant l'insertion professionnelle, la vie affective, compatibilité des formes retard au mode vie).

La recherche de la dose minimale efficace guide la prescription, ce qui correspond à rechercher un effet thérapeutique maximal pour une iatrogénie minimale.

Chez les patients non résistants au traitement, la dose du traitement antipsychotique recommandée en phase d'entretien se situe entre 300 et 600 mg/jour équivalents chlorpromazine. Alors que pour le traitement d'un épisode psychotique aigu, cette fourchette de dose s'étend jusqu'à 1000 mg/jour d'équivalents chlorpromazine (Schizophrenia PORT Treatment Recommendations : Buchanan, 2010 et Kreyenbuhl, 2010).

3. LA DOSE CUMULÉE D'ANTIPSYCHOTIQUES

*Comme un «sale petit secret [...],
«la polypharmacie semble être quelque chose que tout le monde fait et que personne n'admet.»
Stephen M. Stahl (Stahl, 1999).*

A. LES ÉQUIVALENCES DE DOSE

1. Le concept d'équivalence de dose

Le concept des équivalences de dose d'antipsychotiques est important mais difficile à définir. Dans la majorité des cas, l'équivalence de dose est pensée comme l'équivalence d'efficacité plutôt que comme l'équivalence de tolérance et de sécurité (Patel, 2013).

La définition de l'efficacité d'un antipsychotique est donc nécessaire au concept des équivalences de doses. Or celle-ci n'est pas standardisée. L'efficacité est définie comme une réduction des symptômes supérieure à un certain seuil ; ce seuil varie au sein de la littérature entre 20 à 50% selon le type d'étude (Patel, 2013). Par exemple, dans les essais cliniques, l'efficacité d'un antipsychotique est généralement définie par une réduction du score total à la PANSS de 20% (Lepping, 2011) alors que cela ne représente qu'une amélioration minimale à la Clinical Global Impression - CGI (Patel, 2013).

Le deuxième pré-requis au concept des équivalences de dose concerne la notion d'égalité entre antipsychotiques : peut-on comparer les antipsychotiques si leur efficacité est différente ?

L'arrivée des antipsychotiques atypiques et leurs promesses thérapeutiques ont failli renverser le dogme d'une efficacité équivalente des antipsychotiques (ce dogme perdurerait depuis 1969, année d'une publication influente de Klein et Davis) (Kane et Correll, 2010). Les méta-

analyses sont en faveur d'une différence d'efficacité modeste (à l'exception de la clozapine), bien que les antipsychotiques soient hétérogènes avec des profils réceptologiques variables (Leucht, 2009a et b ; McCue, 2006). En effet, il existe un consensus général pour dire que la clozapine est la seule substance nettement plus efficace, notamment dans les cas de résistances aux autres traitements (Lewis, 2006 ; Asenjo Lobos, 2010).

Ainsi, une équivalence de dose entre deux antipsychotiques correspondrait hypothétiquement à la dose de chacun d'entre eux supposée produire la même baisse de symptômes, quantitativement (définition de l'efficacité) et qualitativement (équivalence d'efficacité des antipsychotiques).

2. Utilité des équivalences de dose

Etablir des équivalences de dose permet la comparaison des antipsychotiques. Elles sont indispensables dans le domaine de la recherche mais leur utilité en pratique clinique est souvent discutée.

En recherche, dans les études pharmacologiques épidémiologiques, les essais cliniques comparatifs et plus particulièrement les essais randomisés contrôlés, la comparaison d'antipsychotiques doit se faire à la meilleure dose à laquelle deux traitements peuvent être comparés sur un pied d'égalité (Andreasen, 2010). Identifier cette dose est un défi important, aussi bien pour la construction du design d'études comparatives équitables que pour l'interprétation critique de tous les résultats. On retrouve dans la littérature plusieurs exemples où, les doses comparées n'étant pas équivalentes, les résultats ont été compromis (biais de dose à l'interprétation des résultats) :

- Des études comparatives entre l'olanzapine et la rispéridone ont fournies des résultats contradictoires (études de Tran (1997) et de Conley (2001)). Cette contradiction

proviendrait de la non équivalence des doses auxquelles ont été comparées ces molécules (Buckley, 2005).

- Les conclusions tirées des données de l'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) ont également porté à confusion. L'étude CATIE portait sur le taux d'arrêt de traitement, l'efficacité et la tolérance de quatre molécules atypiques (olanzapine, ziprasidone, rispéridone et quétiapine) et d'un antipsychotique typique (perphénazine) chez 1493 patients atteints de schizophrénie. Les posologies élevées d'olanzapine et les faibles doses de rispéridone pourraient avoir partiellement perturbé les interprétations de l'efficacité de ces molécules (Rosenheck, 2009) .

Pour éviter les biais de dose dans les études observationnelles, il est possible d'ajuster les résultats à la dose en intégrant une équivalence de dose dans les modèles d'analyses de régressions multivariées (Baldessarini, 2011).

Le suivi des pratiques de prescription dans certaines études descriptives pharmacologiques (audit) requièrent elles aussi des équivalences de dose. (Centorrino, 2002).

En clinique, on retrouve deux utilisations possibles des équivalences de dose : définir la dose cible lors d'un changement d'antipsychotique et identifier les fortes doses d'antipsychotiques, notamment dans les associations d'antipsychotiques.

1) Le changement d'antipsychotiques est courant en pratique clinique (Bitter, 2008 ; Taylor, 2008). La dose cible du nouvel antipsychotique peut être définie de deux façons : soit par titration de cet antipsychotique, soit par une équivalence de dose (ce sera alors une estimation). Cette deuxième solution permettrait de minimiser les effets indésirables tout en maximisant la probabilité de réussite (Lambert, 2007).

En effet, à l'exception des traitements qu'un médecin manipule de façon régulière, il serait facile pour lui d'avoir une vision erronée de la puissance antipsychotique d'une molécule. Cela serait particulièrement vrai pour les antipsychotiques classiques à cause d'une confusion

fréquente entre l'activité antipsychotique et les effets sédatifs de ceux-ci, notamment si le praticien les utilise peu (Mullen, 1994 ; Atkins, 1997). En pratique clinique, après la prise en compte de la réponse au traitement du patient, les équivalences de dose pourraient ainsi guider les stratégies de dosage (Rey, 1989).

2) Un autre intérêt des équivalences de dose correspond à l'identification des fortes doses cumulées d'antipsychotiques. Tout en respectant les doses maximales autorisées, prescrire plusieurs antipsychotiques peut conduire à une dose d'antipsychotiques totale élevée, sans que cela soit volontaire ni clairement identifié. Pour permettre la surveillance adéquate des patients à fortes doses d'antipsychotiques, le Royal College of Psychiatrists du Royaume-Uni préconise l'identification des fortes doses cumulées grâce aux équivalences de dose (Royal College of Psychiatrists, 2006 et 2014).

3. Les différentes équivalences de dose

En 2013, Patel et al. ont publié une revue de la littérature exhaustive et critique des méthodes permettant de comparer les doses d'antipsychotiques. Il y a onze équivalences de dose différentes, issues de deux types de méthodologie : les équivalences de dose obtenues par calcul et les équivalences de dose estimées par consensus d'expert. Toutes ces équivalences ayant leurs propres points forts et leurs propres limites, aucun modèle n'est à privilégier (Patel, 2013).

- Les méthodes par calcul

(1) Les équivalents chlorpromazine (EqCPZ), ils seront développés à la suite dans ce chapitre.

(2) Le pourcentage de BNF (%BNF)

Le BNF correspond à la dose journalière maximale autorisée pour une indication ; cette dose est publiée dans le British National Formulary (BNF). L'accès au BNF se fait sur internet sur le site du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/about/nice-communities/medicines-and-prescribing>) ou sur le site du Royal College of Psychiatrists (RCP).

Le BNF peut être utilisé de différentes façons et sous différentes formes :

- Utilisation comme dénominateur pour le ratio de dose proposé par Milton : dose prescrite / dose journalière maximale autorisée (Milton, 1995). Ce ratio varie alors de 0 à 1.
- Utilisation sous forme d'un pourcentage : le pourcentage de la dose maximale autorisée (ou %BNF) qui correspond à $(\text{dose prescrite} / \text{BNF}) \times 100$ (Yorston et Piney, 1997).
- Utilisation pour estimer la dose cumulée d'antipsychotiques lors des associations d'antipsychotiques, en additionnant les différents %BNF (Mace et Taylor, 2005 ; Barnes, 2006).

Une table des %BNF selon la dose envisagée est disponible sur le site du Royal College of Psychiatrists (www.rcpsych.ac.uk/pomh). Cet « Antipsychotic Dosage Ready Reckoner » est en Annexe (annexe 1).

(3) La dose efficace quasi-maximale (« the near-maximal effective dose » ou ED)

La dose efficace quasi-maximale correspond à la dose-seuil nécessaire pour produire la totalité ou la quasi-totalité de la réponse clinique avec le moins d'effets indésirables (Davis et Chen, 2004). Elle est établie à partir de la courbe dose/réponse de l'antipsychotique. Ces courbes sont des sigmoïdes (tracé de la réponse par rapport au logarithme de la dose). Davis et Chen les ont construites à partir des données d'essais randomisés contrôlés à doses fixes versus placebo. Pour quelques molécules, il existe très peu d'études contre placebo et à dose fixe, donc certaines de ces courbes ont été construites par extrapolation car le nombre de

données était insuffisant. Pour ces molécules, cela pourrait compromettre la validité de la courbe dose/réponse (Patel et al., 2013).

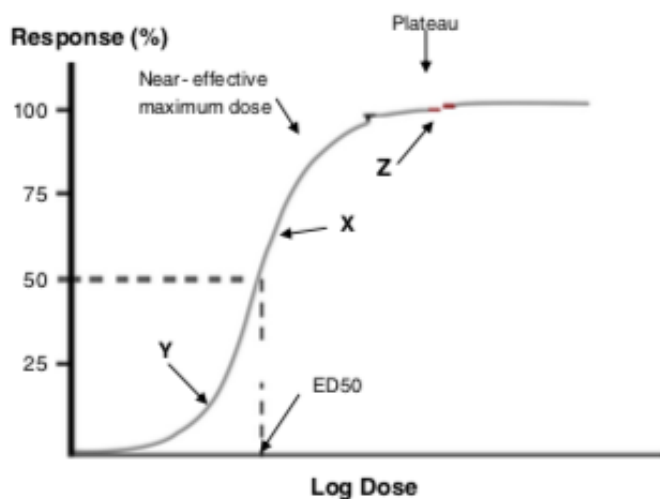


Illustration de la courbe dose-réponse et de l'équivalence de dose basée sur la dose efficace quasi-maximale. ED50 correspond à la dose efficace médiane (c'est-à-dire la dose qui obtient une réponse au traitement pour la moitié de la population).
Figure issue de Patel et al, 2013 (en anglais).

(4) La « Daily Defined Dose » (DDD)

La DDD correspond à « la dose d'entretien moyenne supposée par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte » (World Health Organization, 2017). Le terme « supposée » indique que cette dose est théorique : ce n'est ni une dose moyenne observée, ni la dose habituellement prescrite.

En tant que dose-étalon propre à la molécule pour laquelle elle est définie, elle a initialement servi d'outil statistique dans les publications sur la consommation des médicaments. Par la suite, elle a aussi été utilisée comme mesure de l'équivalence de dose pour les antipsychotiques (Rijcken, 2003 ; Roh, 2015 ; Leucht, 2016)

Sa valeur est attribuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization) et reflète un compromis entre les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et les données d'une revue systématique de la littérature concernant ce traitement. L'accès aux DDD est gratuit via le site internet de la WHO (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/).

- Les méthodes par consensus

Lors de ces consensus, il est demandé aux participants (ou « experts ») d'estimer les équivalences de différents antipsychotiques pour une ou plusieurs doses du comparateur (molécule utilisée comme référence). C'est principalement la rispéridone qui est utilisée comme standard de comparaison, les cliniciens n'étant plus familiers avec l'utilisation de la chlorpromazine. On retrouve dans la littérature quatre consensus :

- Kane et al., 2003 : 47 experts des Etats-Unis, équivalences pour cinq doses fixes d'halopéridol et rispéridone,
- Buckley, 2005 : 375 participants d'une assemblée de l'American Psychiatric Association, équivalences pour 4 mg de rispéridone,
- Simpson et al., 2006 : 7 experts de Jansen, équivalents rispéridone (méthodologie non communiquée)
- Gardner et al., 2010 : 46 participants de 18 pays, équivalences pour 20mg d'olanzapine per os et 5mg d'halopéridol en intra-musculaire ; pour guider les participants, un scénario clinique (phase de la maladie, sévérité des symptômes, résistance au traitement) était décrit.

Les équivalences fournies par consensus sont basées sur les connaissances et l'expérience clinique des participants, ce qui pourrait refléter de façon plus fidèle les équivalences de dose au sein des populations particulières, exclues des études cliniques sur lesquelles les méthodes par calcul se basent (Gardner, 2010).

B. LES ÉQUIVALENTS CHLORPROMAZINE

1. Définition

Un équivalent chlorpromazine est la dose d'un antipsychotique nécessaire pour produire une réduction de symptômes psychotiques similaire à celle obtenue avec 100 mg de chlorpromazine.

Dans la littérature, il est souvent attribué la paternité des équivalences chlorpromazine à Davis. Mais il faut préciser que le terme existait bien avant sa première publication sur le sujet en 1974.

C'est en 1963 que l'expression « équivalence chlorpromazine » est employée, dans un article de Haase qui établit la puissance relative des antipsychotiques en fonction des symptômes extrapyramidaux secondaires observés chez les patients (Rey, 1989).

En revanche, Davis a effectivement été le premier à publier une méthodologie reproductible et vérifiable pour calculer ces équivalences. Il souhaitait « offrir une équivalence de dose entre les différents antipsychotiques empiriquement déterminée, sans l'influence de la littérature promotionnelle des compagnies pharmaceutiques ou de décisions médico-légales » (Davis, 1974).

2. Détermination des équivalents chlorpromazine

Obtenir des valeurs d'équivalences chlorpromazine se fait soit par calcul, soit par « avis d'expert ».

Chronologiquement, on distingue :

1963-1974 : Avant Davis

Avant 1974, les équivalences de doses retrouvées dans la littérature correspondent à des puissances relatives (établies cliniquement par l'observation des symptômes parkinsoniens) ou aux données pharmaceutiques commerciales (qui servaient à informer le public lors de la mise sur le marché d'une nouvelle molécule antipsychotique) (Rey, 1989).

Pour Davis, les équivalences de cette époque ont un statut d' « opinion d'expert », en ce sens qu'elles ne sont pas issues des données scientifiques fondées sur les preuves mais relèvent du sens clinique du (ou des) auteur(s). De plus, elles seraient trop influencées par l'industrie pharmaceutique et par les fourchettes de doses recommandées dans le 'Physician's Desk Référence' (Davis, 1976).

1974 : Equivalences de Davis - (Davis, 1974)

Davis entend fournir des équivalences basées sur des preuves. Il établit ses équivalences chlorpromazine à partir d'essais cliniques en double aveugle, à doses flexibles où la chlorpromazine était le comparateur standard (6 ou 7 études comparatives par antipsychotiques). Pour chaque antipsychotique, il a calculé la dose moyenne utilisée, puis le ratio de dose comparativement à la valeur arbitraire de 100 (ratio des doses moyennes) obtenant la puissance relative d'un antipsychotique comparée à la chlorpromazine :

Puissance relative de A = $(X \text{ mg/jour de A}) / (Y \text{ mg/jour de CPZ}) \times 100$; ou X représente la dose moyenne de A et Y la dose moyenne de la chlorpromazine (CPZ) (formule issue de Wyatt et Torgow, 1976).

Cette méthode sera appelée par la suite la « méthode de la dose moyenne » (« the classical mean dose method » - Leucht, 2015).

1974-2003 : Entre Davis et Woods

Dans la littérature scientifique, diverses estimations sont proposées pour les antipsychotiques ultérieurs à la publication de 1974 de Davis, mais leur fondement scientifique n'est que très rarement explicité. Des tables d'équivalences ont régulièrement été publiées dans les manuels de psychiatrie ou de psychopharmacologie mais très peu d'auteurs citent leurs sources ou leur méthode de calcul.

Centorrino et al. utilisent par exemple comme base d'équivalence la dose moyenne recommandée (ratio de doses avec une dose moyenne recommandée de la chlorpromazine à 400 mg/jour) (Centorrino, 2002).

2003 : Les équivalences de Woods - (Woods, 2003)

Il faut attendre 2003 pour la publication d'une table d'équivalences empiriquement déterminées et applicable aux antipsychotiques de seconde génération. Woods décrit ce qui sera appelé « la méthode de la dose minimale efficace » (« the minimum effective dose method » - Leucht, 2014). Pour chaque antipsychotique, il a calculé la dose minimale efficace, en se basant sur un ou deux essai(s) clinique(s) contre placebo à doses fixes (essais randomisés et en double aveugle). La dose minimale efficace est définie comme la dose qui est significativement supérieure au placebo. Puis pour chaque molécule, il a déterminé leur équivalent halopéridol en utilisant le ratio des doses minimales efficaces de la molécule et de l'halopéridol. Et, à partir de l'hypothèse (tirée d'une récente convention) que 2 mg d'halopéridol sont d'efficacité équivalente à 100 mg de chlorpromazine (American Psychiatric Association, 1997), les équivalents halopéridol ont ensuite été convertis en équivalents chlorpromazine.

2010 : Equivalences d'Andreasen et al. - (Andreasen, 2010)

Andreasen et al. développent un système métrique pour le calcul des équivalences de doses à partir des équivalences fournies par Kane et al. en 2003. Ce système métrique est basé sur l'hypothèse de la linéarité des équivalences de dose, avec des « équations de puissance » : $y = a + bx$ où x représente la dose de l'antipsychotique X et y sa dose équivalente ; a et b sont des variables déterminées pour l'équivalence considérée. Par exemple pour l'halopéridol, $a = (-0,73359)$ et $b = (+0,0230)$. L'équivalent halopéridol y d'une dose x d'antipsychotique X serait déterminée par l'équation suivante $y = (-0,73359) + x (0,0230)$, avec un équivalent dont la distribution suivrait une loi normale.

2014 - 2016 : Les équivalences de Leucht et al. - (Leucht, 2014 ; 2015 ; 2016)

Cette équipe de recherche réunit Davis, Woods, Patel et Leucht (ainsi que Heres et Samara). Ils ont publié à partir de 2014 plusieurs tables d'équivalences établies à partir de trois méthodologies différentes, précédemment décrites dans la littérature : la méthode de Davis (dose moyenne), la méthode de Woods (dose minimale efficace) et la méthode des DDD (Daily Dose Defined). Ces tables d'équivalences comprennent quatre types d'équivalents (les équivalences à 1 mg d'olanzapine, 1 mg de rispéridone, 1 mg d'halopéridol et 100 mg de chlorpromazine).

En 2014, ils publient des équivalences avec la méthodologie de Woods, en augmentant la puissance des calculs par l'ouverture des critères d'inclusion des essais cliniques pris en compte (par exemple, inclusion des résultats d'essais contrôlés randomisés portant sur une dose qui était initialement présumée inefficace). Et la conversion en équivalents chlorpromazine ne s'est pas basée sur la même hypothèse que Woods en 2003 (2 mg d'halopéridol pour 100 mg de chlorpromazine) : ils ont repris l'équivalence que Davis avait calculé en 1974, à savoir '1,6 mg/jour d'halopéridol équivaut à 100 mg/jour de chlorpromazine', ce qui a modifié les équivalences calculée par Woods avec cette méthode.

En 2015, ils utilisent la méthodologie de Davis pour calculer les équivalences de tous les antipsychotiques mis sur le marché après 1974.

En 2016, ils proposent l'utilisation de la DDD car c'est une donnée internationalement reconnue et qu'elle est disponible pour tous les antipsychotiques (ou presque), alors que les sources peuvent être insuffisantes lors des calculs des deux autres méthodes. Les équivalents sont calculés grâce à un ratio de dose : DDD de la molécule considérée/DDD de l'antipsychotique comparateur. Si ce comparateur est la chlorpromazine, le ratio est multiplié par 100 pour obtenir l'équivalent à 100 mg de chlorpromazine (cf figure 4).

Table 2. Minimum Effective Doses of Second-Generation Antipsychotic Drugs and Dose Equivalents

Drug	Minimum Effective Dose	OLA 1 mg Equivalent	RIS 1 mg Equivalent	HAL 1 mg Equivalent	CPZ 100 mg Equivalent
Amisulpride	–	–	–	–	–
Aripiprazole	10	1.33 (1)	5 (2.5)	2.5 (2.2)	4 (3.6)
Asenapine	10	1.33 (1)	5 (2.5)	2.5 (2.2)	4 (3.6)
Clozapine	300?	40 (30)	150 (75)	75 (67)	120 (107)
Haloperidol	4 (4.5)	0.53 (0.45)	2 (1.13)	1	1.6
Iloperidone	8 ^a (12)	1.07 ^a (1.2)	4 ^a (3)	2 ^a (2.7)	3.2 ^a (4.3)
Lurasidone	40	5.33 (4)	20 (10)	10 (8.9)	16 (14.2)
Olanzapine	7.5 (10)	1	3.75 (2.5)	1.88 (2.2)	3 (3.6)
Paliperidone	3 (6)	0.4 (0.6)	1.5 (1.5)	0.75 (1.3)	1.2 (2.1)
Quetiapine	150 (250)	20 (25)	75 (62.5)	37.5 (55.6)	60 (88.9)
Risperidone	2 (4)	0.27 (0.4)	1	0.5 (0.9)	0.8 (1.4)
Sertindole	12 (16)	1.60 (1.6)	6 (4)	3 (3.6)	4.8 (5.7)
Ziprasidone	40 (80)	5.33 (8)	20 (20)	10 (17.8)	16 (28.4)
Zotepine	–	–	–	–	–

Note: We present the minimum effective doses and the doses in milligrams that are equivalent to 1 mg/d olanzapine (OLA), 1 mg/d risperidone (RIS), 1 mg/d haloperidol (HAL), and 100 mg/d chlorpromazine (CPZ). Numbers in parentheses are the results of the sensitivity analysis (2 positive trials). The results of the sensitivity analysis are only shown if they deviated from the primary analysis. (–): means that no recommendation could be made. (?): the result is very questionable because it is based on

^aExcluding patients with schizoaffective disorder, the minimum effective iloperidone dose based on the primary criterion is 12 mg/d; the resulting equivalence doses (mg/d) are: olanzapine 1.6, risperidone 6, haloperidol 3, and chlorpromazine 4.8.

Figure 4 : Exemple d'une table d'équivalences, qui concerne ici les antipsychotiques atypiques disponibles sur le marché américain en 2013. Tableau issu de Leucht, 2014.

3. Les tables d'équivalence chlorpromazine

La recherche d'équivalents chlorpromazine peut s'avérer complexe.

En effet, la grande majorité des études sur la schizophrénie comprennent le relevé des traitements prescrits à l'échantillon de population considéré. Pour s'assurer de l'homogénéité

de cet échantillon et donc de la validité des résultats, une des variables prises en compte correspond à la dose d'antipsychotiques prescrite, exprimée à l'aide d'équivalences de doses. Utiliser des équivalences de dose est donc une pratique courante et les doses d'antipsychotiques sont généralement exprimées en équivalents chlorpromazine. Il est ainsi raisonnable de penser qu'il est facile d'en trouver les références.

Pourtant, les tables d'équivalences chlorpromazine sont rarement entièrement satisfaisantes, aussi bien celles des publications portant spécifiquement sur ce sujet que celles des manuels de psychiatrie.

Tout d'abord, lorsqu'une telle recherche est initiée, la surprise du lecteur porte sur la variation de l'équivalent chlorpromazine d'un antipsychotique : plusieurs valeurs sont disponibles, selon la méthodologie de calcul, l'année de publication ou l'auteur. Les revues systématiques des différentes tables disponibles révèlent que ces variations sont considérables : du simple au triple pour l'analyse des tables de neuf auteurs entre 1974 et 1983 (Rey, 1989), et du simple au quintuple pour l'analyse des tables de dix-huit manuels publiés entre 1980 et 1990 (Dewan et Koss, 1995). Or, pour des différences pouvant être considérées comme mineures de premier abord, les résultats du calcul de dose équivalente sont bien différents. Avec l'exemple de l'halopéridol, le traitement équivalent à 500 mg/jour de chlorpromazine peut varier entre 5 et 25 mg/jour d'halopéridol selon la table considérée (calculs réalisés avec '1 mg/jour d'halopéridol équivaut à 100 mg/jour de chlorpromazine' et '5mg/jour d'halopéridol équivaut à 100 mg/jour de chlorpromazine'). Ces variations de résultats sont d'autant plus importantes que la puissance relative de l'antipsychotique est basse (Dewan et Koss, 1995). Pour la quétiapine, on retrouve les équivalences '66 mg/jour de quétiapine équivaut à 100 mg/jour de chlorpromazine' et '75 mg/jour de quétiapine équivaut à 100 mg/jour de chlorpromazine' mais, le traitement équivalent à 500 mg/jour de chlorpromazine ne varie qu'entre 330 et 375 mg, ce qui représente une fourchette de doses nettement plus restreinte.

D'autres éléments compliquent la recherche d'une table d'équivalence. Concernant les premières tables d'équivalence : la lecture des articles de cette époque est parfois confusiogène car ils fournissent soit une dose (en mg/jour), soit une puissance relative, soit un ratio de dose, bien qu'ils expriment la même chose. Cela tient de la concomitance de la découverte de l'activité antipsychotique, des puissances relatives et des équivalences chlorpromazine. Si on reprend l'halopéridol en exemple, on retrouve les présentations suivantes : 2 mg (dose aussi efficace que 100 mg de chlorpromazine), 50 (puissance relative entre les deux molécules = $100 \div 2$) et 0,02 ou '2:100' (ratio de doses équivalentes).

Pour les tables actuelles, la recherche de l'équivalent chlorpromazine de certains antipsychotiques n'est pas plus facile car les antipsychotiques référencés par l'auteur (ou les auteurs) sont ceux que son pays utilise. Or, des différences de pharmacopée existent entre les pays. Ainsi, sur les 22 antipsychotiques de première génération disponibles en France, il n'en resterait que 11 aux Etats-Unis, donc les tables d'équivalence n'en font plus cas.

C. LIMITES DES ÉQUIVALENCES DE DOSE

1. Limites du concept d'équivalence de dose

Le concept d'équivalence de dose est principalement débattu pour les hypothèses sous-jacentes qu'il implique. Ces critiques portent sur (Patel, 2013 ; Andreasen, 2010) :

- L'hypothèse d'une efficacité similaire des antipsychotiques. Or, au cours de l'évolution de la pharmacopée des antipsychotiques, ce principe (ou dogme) a souvent été controversé. De plus, la non-supériorité d'un antipsychotique par rapport aux autres ne serait pas à confondre avec la preuve d'une équivalence entre eux (Kraemer, 2009).

- L'hypothèse d'une linéarité de la réponse antipsychotique. Or, d'un point de vue pharmacologique, cette hypothèse est irréaliste car il existe un plateau dans l'efficacité d'un traitement. Un fois que la dose rejoint ce plateau, la réponse antipsychotique n'augmente plus, malgré l'augmentation de la dose. C'est pourquoi Davis et Chen ont construit des courbes sigmoïdes pour la relation dose-réponse (Davis et Chen, 2004).
- L'hypothèse d'une stabilité de l'équivalence de dose au sein de la population et plus particulièrement au sein des différentes phases de la maladie, des différents groupes de patients et des différentes indications (Patel, 2013 ; Leucht, 2014). Or, il existe des différences pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques interindividuelles qui influenceraient la réponse au traitement (Rey, 1989). L'équivalence de dose pourrait ne pas être la même chez un patient résistant aux traitements sachant qu'au sein de ce groupe de patients, les antipsychotiques n'ont pas la même réponse au traitement.

Une autre limite concerne l'utilisation des équivalences de dose pour les associations d'antipsychotiques. Quelque soit le modèle d'équivalence considéré, calculer une dose cumulée d'antipsychotique revient à faire l'addition des équivalences de chacun des antipsychotiques prescrits. Or, d'un point de vue pharmacologique, l'effet de médicaments prescrits ensemble résulte plus d'une synergie entre eux que de l'addition de leurs effets propres (interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) (Burton, 2005 ; Royal College of Psychiatrists, 2014).

2. Limites des équivalents chlorpromazine

La littérature scientifique de la fin des années 90 et de la première décennie des années 2000 est marquée par de nombreuses critiques sur l'utilisation d'équivalences chlorpromazine. Cela correspond à l'arrivée des antipsychotiques atypiques, dont l'efficacité ne reposait pas sur

l'antagonisme D₂. Pour nombre d'auteurs et de recommandations internationales, l'atypicité des nouveaux antipsychotiques faisait tomber en désuétude les équivalences chlorpromazine, dont les fondements originaux portaient sur l'antagonisme dopaminergique (puissances relatives des antipsychotiques déterminées in vitro dans des études chez l'animal - Creese 1976 et Seeman. 1976). Les autres systèmes d'équivalences cités précédemment ont été développés à cette époque dans le but de remplacer les équivalents chlorpromazine, jugés « vieille école » (Rijcken, 2003). Mais, tant qu'aucun système d'équivalence n'arrivera à saisir toute la complexité du large spectre de fixation des antipsychotiques aux récepteurs cérébraux, aucun ne pourra être entièrement satisfaisant (Rijcken, 2003).

Outre ces critiques, d'autres limites sont rapportées. Elles concernent le manque d'uniformité des tables d'équivalence, et l'opacité de certaines tables constituées d'équivalences propres aux auteurs (probable modification des équivalences existantes selon leur sens clinique - Rey, 1989). Les méthodologies par calcul qui se veulent fondées sur les preuves sont également critiquées pour :

- Le petit nombre d'études sur lesquelles les auteurs s'appuient ;
- Le manque de données pour établir les équivalences de certains antipsychotiques ;
- Le manque d'uniformité de la définition de l'efficacité et donc du critère principal pour le choix de doses équivalentes ;
- Le manque de représentativité de différentes populations de patients dans les essais cliniques (premier épisode psychotique, résistance au traitement, sujets âgés) ;
- Et enfin, l'hypothèse d'une stabilité de la puissance relative. La relation entre deux antipsychotiques pourrait varier selon la dose considérée et ne être vérifiée pour des doses inférieures ou supérieures à celle du ratio (Atkins, 1997 ; Davis et Chen, 2004 ; Baldessarini, 2005). N'avoir qu'une seule puissance relative (déterminée pour une unique dose du comparateur) pourrait donc être problématique. C'est pourquoi certains consensus

portent sur l'estimation de plusieurs équivalences pour différentes doses du comparateur (Kane, 2003 ; Gardner, 2010).

D. FORTES DOSES ET POLYTHÉRAPIE

1. Définitions

Les fortes doses d'antipsychotiques sont définies par le Royal College of Psychiatrists comme étant (Royal College of Psychiatrists, 2014) :

- en monothérapie, une dose d'antipsychotique supérieure à la dose maximale recommandée pour cette molécule (en fonction de l'âge et de l'indication traitée), c'est-à-dire supérieure à 100% de son BNF, ou
- en polythérapie, une dose cumulée d'antipsychotiques supérieure à 1000 mg d'équivalents chlorpromazine ou supérieure à 100% pour la méthode des pourcentages de BNF.

'Polypharmacie' ou 'polythérapie' sont les termes utilisés dans la littérature pour désigner la prescription de deux (ou plus) antipsychotiques (MeSH term : 'polypharmacy') .

On retrouve l'expression 'polypharmacie complexe' ou 'excessive' lorsque le nombre de psychotropes au total est supérieur ou égal à quatre (antipsychotique(s) associé(s) à un traitement thymorégulateur, antidépresseur, anxiolytique et/ou hypnotique) .

2. Données épidémiologiques

Les études pharmacologiques sur l'évolution des prescriptions révèlent que dans les années 70 et 80, les doses moyennes d'antipsychotiques étaient bien plus élevées que celles des pratiques actuelles (Baldessarini, 1982 et 1988).

En revanche, la prescription d'une polythérapie d'antipsychotiques n'aurait cessé d'augmenter depuis l'arrivée des antipsychotiques atypiques (Hermann, 2002 ; Gilmer, 2007 ; Mojtabai, 2010 ; Thompson, 2016 ; Brett, 2017), ce qui fait d'elle la plus répandue des pratiques les moins documentées scientifiquement (Stahl, 2002 et 2012).

De nos jours, selon la population considérée (pays, modalités des soins, diagnostics, phase de la maladie), de 10 à plus de 30% des patients souffrant de schizophrénie ont une prescription de fortes doses (Tibaldi, 1997 ; Harrington, 2002a ; Sim, 2004; Barbui, 2006 ; Royal College of Psychiatrists, 2006 et 2014 ; Paton, 2008 ; Patel, 2014).

La polythérapie d'antipsychotiques concerne de 10% à la moitié de la population touchée par des troubles schizophréniques (Ereschefsky, 1999 ; Stahl, 1999a et 2002 ; Lelliot, 2002 ; Harrington, 2002b ; Faries, 2005 ; Längle, 2012; Patel, 2014).

Il existerait un lien étroit entre les fortes doses et la prescription de plusieurs antipsychotiques (Harrington, 2002b ; Hung et Cheung, 2008) :

- Il est retrouvé une forte prévalence des polythérapies parmi les fortes doses, jusqu'à 86% des prescriptions supérieures à 100%BNF sont des associations d'antipsychotiques (Royal College of Psychiatrists, 2014).
- La polypharmacie serait le facteur le plus impliqué dans la prescription de fortes doses au sein des analyses de régressions multivariées (Lelliot, 2002).
- Le risque relatif de recevoir une forte dose est de 20 lorsqu'une association d'antipsychotiques est prescrite pour le traitement d'un épisode psychotique aigu (Paton, 2008).

Au Royaume-Uni, depuis les années 90, le Royal College of Psychiatrists publie des conférences de consensus portant spécifiquement sur les fortes doses d'antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie et des psychoses (CR190 en 2014, une révision est prévue

pour 2019). Du fait d'un système de santé fondé sur le contrôle des coûts, et les fortes doses (et la polypharmacie) pouvant représenter un sur-coût, de nombreuses données sont disponibles sur le sujet (les données de l'Audit National de la Schizophrénie (NAS) mené par le Royal College of Psychiatrists (RCP) depuis 2012 ; les données de l'Observatoire des Prescriptions en Santé Mentale (POMH-UK) promu également par le RCP depuis 2006). Rappelons qu'au Royaume-Uni les spécialistes pratiquent très majoritairement dans des établissements de santé, d'où les prescriptions sont centralisées.

Il a été proposé par Paton et Lelliott que le taux de prescription des fortes doses fasse partie des mesures indirectes de la qualité des soins d'un service psychiatrique (Paton et Lelliott, 2004). Et pour chacune des régions du National Health Service, on retrouve sur internet un fascicule de recommandations pour la prescription de fortes doses d'antipsychotiques. Celui-ci comprend un formulaire d'enregistrement auprès des autorités du médicament (avec si possible le recueil du consentement éclairé du patient) et un formulaire pour le suivi médical d'une telle prescription (un exemple de ces formulaires est disponible en Annexe - annexes 2a et 2b).

3. Facteurs impliqués dans la prescription d'une forte dose

La prescription de fortes doses est associée à certaines caractéristiques cliniques de la maladie ou du patient, et à des caractéristiques du prescripteur ou de la prescription.

Les facteurs liés au patient (Chaplin et McGuigan, 1996 ; Wilkie, 2001 ; Lelliott, 2002 ; Bitter, 2003 ; Hung et Cheung, 2008 ; Paton, 2008 ; Sim, 2009) :

- L'âge (dose plus élevée si on est plus jeune),
- La durée de psychose (dose plus élevée si l'évolution est plus longue),
- La mauvaise réponse au traitement,
- Des antécédents de violence et d'agression,

- La sévérité de la maladie,
- Une hospitalisation,
- Le niveau d'observance du traitement,
- La quantité de personnes ressource (proches, auxiliaires de vie).

Les facteurs liés au prescripteur (Wilkie, 2001 ; Harrington, 2002b ; Ito, 2005) :

- Des connaissances psychopharmacologiques limitées,
- Un scepticisme vis-à-vis des algorithmes de prescription.

Les facteurs liés à la prescription (Paton, 2008 ; Hung et Cheung, 2008 ; Barnes, 2009) :

- L'association d'antipsychotiques (et plus particulièrement l'association d'un agent atypique et d'une molécule classique),
- La prescription de doses supplémentaires à la demande (traitement '*p.r.n.*' *pro nata re*),
- L'association des formes d'antipsychotiques (intramusculaire retard plus traitement per os quotidien).

4. Justifications de la prescription d'une forte dose

Les études cliniques et pharmacologiques n'ont montré aucun bénéfice clinique à la prescription de doses élevées d'antipsychotiques : absence d'efficacité supérieure (Frendenreich et Goff, 2002 ; Davis et Chen, 2004), toxicité potentielle supérieure (Yorston et Piney, 2000), majoration des risques (morts accidentelles, agitation paradoxale, effets indésirables majorés, adhésion au traitement moins bonne), taux d'occupation des récepteurs D2 optimal entre 65 et 80% (Nordstrom, 1993 ; Kapur, 1996 ; Pani, 2007). C'est pourtant une pratique encore fréquente.

Deux situations de prescription à fortes doses se distinguent : les doses volontairement augmentées pour améliorer la réponse au traitement et les doses élevées involontaires.

La mauvaise réponse au traitement

La résistance au traitement dans la schizophrénie concerne plus de 30% des patients (Meltzer, 1997). C'est la plus fréquente des raisons de prescription à un dosage élevé. Avant la mise en place d'un traitement par clozapine, plus d'un tiers des patients recevraient une forte dose et/ou une polythérapie (Howes, 2012).

La mauvaise réponse au traitement pourrait être expliquée en partie par des différences d'activité pour une même dose administrée. Ces différences interindividuelles seraient déterminées par des variations génomiques appelés facteurs pharmacogénétiques de la mauvaise réponse au traitement (Pouget, 2014). La proposition d'une médecine personnalisée et adaptée à ces facteurs pharmacogénétiques est extrêmement attirante (Hamburg et Collins, 2010). On distingue :

- Les différences pharmacocinétiques : la quantité de traitement qui atteint les sites d'action des antipsychotiques ne serait pas la même (concentration plasmatique insuffisante par absorption insuffisante ou métabolisme rapide ; concentration hémato-encéphalique insuffisante par pénétration insuffisante de la barrière hémato-encéphalique)
- Les différences pharmacodynamiques : la qualité du site d'action des antipsychotiques serait différente (taux élevé de récepteurs D₂ cérébraux entraînant un taux d'occupation faible ; altération de la fonction des récepteurs D₂ entraînant une absence de réponse clinique malgré un taux d'occupation suffisant) (Abi-Dargham, 2000 ; Nakajima, 2015).

Les fortes doses « involontaires »

Les fortes doses dites « involontaires » sont des fortes doses qui n'ont pas été décidées en tant que telles par le praticien (Royal College of Psychiatrists, 2014). On peut citer :

- Les doses majorées lors d'une exacerbation symptomatique et non diminuées par la suite (soit par oubli, soit par crainte d'une rechute),
- Les doses élevées par l'association d'antipsychotiques, chacune des doses pouvant être inférieure à la maximale autorisée,
- Les fortes doses par l'association d'un antipsychotique intramusculaire de longue durée d'action et d'un antipsychotique par voie orale (Barnes, 2009).

4. Justifications de la prescription d'une polythérapie

Les raisons identifiées pour la prescription de plusieurs molécules antipsychotiques sont différentes selon la phase de la prise en charge.

Au cours des épisodes psychotiques aigus, la polythérapie est une pratique courante car le patient cumule fréquemment (Stahl, 1999b ; Paton, 2008 ; Barnes et Paton, 2011) :

- son traitement de fond,
- le traitement de la décompensation, qui correspond soit à une majoration de la dose du traitement de fond, soit à la prescription d'une molécule différente,
- le traitement des troubles du comportement ou de l'agitation, qui est très rarement la même molécule que le traitement de fond, surtout s'ils ont prescrits par voie intramusculaire en cas de décompensation sévère.

En phase d'entretien, la polythérapie concerne six types de prescriptions (Sernyack et Rosenheck, 2004 ; Barnes et Paton, 2011 ; Suzuki, 2011 ; Fleischhacker et Uchida, 2014) :

- Lors d'une réponse partielle à un antipsychotique, pour tenter d'améliorer ou d'accélérer l'effet thérapeutique ;
- Lorsqu'un traitement « à la demande » (ou 'p.r.n') est prescrit, visant généralement les troubles du comportements ou l'instabilité émotionnelle (Paton, 2008) ;
- Durant la réalisation d'un changement d'antipsychotique, lorsque le premier est en cours de réduction et le second en voie d'instauration ;
- Lorsque le praticien est « piégé » par un tel changement, ne sachant quelle molécule est efficace ou pensant que c'est la synergie des deux qui améliore son patient (Stahl, 1999b). Six à 12 mois après le début d'une transition d'antipsychotiques, la moitié des patients ont toujours les deux antipsychotiques prescrits (Sernyack et Rosenheck, 2004) ;
- Lorsque le clinicien cible différents symptômes ou différentes dimensions de symptômes par des molécules au profil réceptologique différent (amélioration de la dimension négative, gestion de l'agressivité ou de l'hostilité, gestion de l'instabilité affective et de l'anxiété) ;
- Lorsque le clinicien ajoute un antipsychotique dans le but de réduire les effets secondaires du premier (l'aripiprazole est parfois co-prescrit pour lutter contre l'hyperprolactinémie et la dysrégulation métabolique liées à l'antipsychotique primaire (Gallego et al., 2012))

5. Une balance bénéfices-risques négative

Les conséquences de telles pratiques (fortes doses et polythérapies) seraient multiples et cumulatives :

- La complexité d'une prescription augmente le risque d'erreurs et d'inobservance, dans toutes les spécialités (World Health Organization, 20013). Cela est d'autant plus vrai pour les prescriptions d'antipsychotiques car dans la schizophrénie, les patients ont une adhésion au traitement déjà réduite et limitée par un insight faible.
- Prescrire une forte dose ou une polythérapie serait associé à une durée d'hospitalisation plus longue (Ortiz, 2016).
- Prescrire une dose de charge n'améliorerait ni l'efficacité ni la rapidité de la réponse clinique (Royal College of Psychiatrists, 2014).
- Les fortes doses seraient préjudiciables sur le plan cognitif (Elie, 2009 ; Ballesteros, 2018).
- Les effets secondaires seraient majorés à court et long termes (Bollini, 1994 ; Wilkie, 2001).
- La toxicité médicamenteuse potentielle est augmentée avec la dose et la polypharmacie. Cette dernière majore le risque d'interactions médicamenteuses (interactions pharmacocinétiques et majoration de l'allongement de l'intervalle QT sous l'effet de traitements concomitants). Une surmortalité est parfois décrite : le syndrome malin des neuroleptiques n'est pas clairement associé à la dose mais il serait favorisé par un dosage élevé, une introduction ou une augmentation trop rapide (Langan, 2012) ; les données sur l'association entre les fortes doses et les morts subites par arythmies ventriculaires sont contradictoires, mais sous antipsychotiques le risque relatif de mort cardiaque serait de 2,4 comparativement à la population ne prenant pas d'antipsychotique (Reilly, 2000 ; Ray, 2009).
- La polypharmacie à la sortie d'une hospitalisation serait liée à un taux de réadmission plus grand (Baker, 2018).

- L'association d'antipsychotiques entraîne une confusion dans l'interprétation de la réponse au traitement, ne permettant plus de savoir quelle molécule est efficace (Stahl, 1999 et 2002).

Représentant de nombreux risques et désavantages, il est admis dans la littérature que les fortes doses n'ont pas apporté la preuve d'une efficacité supérieure et qu'elles sont délétères (Frendenreich et Goff, 2002 ; Davis et Chen, 2004). De plus, il n'existerait aucune justification scientifique pour que des posologies élevées soient prescrites dans la prise en charge des agitations et de l'agressivité ou dans la schizophrénie résistante (Royal College of Psychiatrists, 2014). Elles ne sont donc pas recommandées et leur identification devrait être systématique pour envisager des alternatives (Royal College of Psychiatrists, 2014).

Concernant la polypharmacie, entre l'absence de données soutenant son efficacité ou son innocuité et les bénéfices éventuels sous-tendus par quelques résultats positifs dans certaines conditions ou chez certains patients, les opinions divergent. Mais, à l'exception des thérapies complémentaires à la clozapine, il n'y aucune preuve objective impliquant la supériorité d'une association par rapport à la monothérapie (Karslioglu, 2016).

La clozapine associée à un autre antipsychotique a bénéficié d'essais cliniques dans le traitement de la schizophrénie résistante. Les méta-analyses de ces essais rapportent que le bénéfice obtenu serait au mieux modeste (Paton, 2007 ; Barbui, 2009 ; Correll, 2009). Et bien que de telles associations pourraient fonctionner, la polypharmacie devrait être une exception dans la schizophrénie résistante et non la règle, comme cela est encore décrit (Fleischhacker et Uchida, 2014).

Une éventuelle amélioration clinique en début de polythérapie pourrait être expliquée par l'effet placebo et ne serait que transitoire (Miller, 2005).

Certains résultats seraient en faveur d'un effet protecteur de l'aripiprazole sur la survenue d'un trouble métabolique (Ijaz, 2018). Par ailleurs, il serait possible que la polythérapie ne soit nuisible que si la dose cumulée est excessive. (Correll, 2009).

La polypharmacie suscite donc la controverse et le débat reste ouvert.

6. *Recommandations*

Pour la prescription de fortes doses, en accord avec les algorithmes de prescriptions internationaux, les principales recommandations issues du consensus du Royal College of Psychiatrists (2014) sont :

- L'identification systématique de la prescription d'une forte dose, avec enregistrement auprès des autorités compétentes ;
- Une alternative à l'augmentation des doses devrait être envisagée de façon systématique ;
- La titration et l'augmentation des doses devraient se faire lentement, à des intervalles de plus d'une semaine ;
- Une réduction de la dose dans les limites de doses autorisées devrait être envisagée en l'absence de bénéfice après 3 mois de forte dose ;
- La responsabilité et la décision de la prescription d'une forte dose devrait incomber au psychiatre référent du patient (en cas d'urgence, la raison d'une telle prescription doit être signifiée dans le dossier du patient ; l'avis d'équipes pluridisciplinaires est recommandé) ;
- La recherche de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses, la réalisation d'un bilan biologique et d'un électrocardiogramme devraient être effectuées avant toute prescription d'une forte dose ;
- Un suivi spécifique et régulier devrait être systématique : ECG et bilan biochimique à une semaine de l'instauration puis tous les 1 à 3 mois ;

- Un allongement de l'intervalle QTc (QT corrigé) au delà de 440 millisecondes devrait faire réviser le traitement et demander un avis cardiologique.

Concernant la polythérapie, en tant que facteur de risque principal du dépassement des posologies recommandées, ce même consensus conseille des alternatives à la prescription d'un second antipsychotique :

- En cas de troubles du comportement, d'agitation ou d'instabilité émotionnelle, la prescription de benzodiazépines, lithium ou anticonvulsivants serait aussi efficace et plus sécuritaire (également recommandé par le National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE guideline, 2015)
- En cas d'hostilité chronique, la clozapine en monothérapie serait efficace
- En l'absence de réponse au traitement, après l'essai de deux antipsychotiques, il est préférable de changer pour la clozapine plutôt que de prescrire deux antipsychotiques (ou une forte dose) (ce qui est également recommandé dans le Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia - Miller, 2004)
- Ce n'est qu'en cas d'échec de la clozapine en monothérapie qu'il pourra être envisager l'ajout d'un second antipsychotique.

**ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES A LA DOSE
CUMULEE D'ANTIPSYCHOTIQUES DANS LA
SCHIZOPHRENIE**

I. HYPOTHÈSES

Située parmi les maladies les plus invalidantes, la schizophrénie est un trouble psychotique chronique qui requiert un traitement antipsychotique au long cours. La symptomatologie négative et les altérations cognitives conditionnent en grande partie le pronostic des sujets atteints, en altérant leur fonctionnement psychosocial. Les antipsychotiques peuvent induire des symptômes négatifs secondaires et des troubles cognitifs secondaires. Cela est particulièrement vrai pour les antipsychotiques de première génération. Cependant utilisés à fortes doses les antipsychotiques atypiques peuvent perdre l'activité 5HT_{2A} préférentielle qui les rendait atypique et induire les mêmes effets secondaires.

Sans preuve scientifique d'un bénéfice, les prescriptions d'antipsychotiques à des dosages élevés sont des pratiques courantes, tout comme les polymédications d'antipsychotiques. La iatrogénie des agents antipsychotiques est pourtant bien documentée et participe à la morbi-mortalité ainsi qu'à l'altération du fonctionnement des patients atteints de schizophrénie.

Autant les données scientifiques permettent de rationaliser le choix de l'antipsychotique selon la présentation clinique, l'histoire de la maladie et les préférences du patient, autant de nombreuses questions demeurent concernant la dose optimale à prescrire. Les données statistiques ne peuvent tenir compte des variabilités interindividuelles de la biodisponibilité, des courbes dose-réponse et des courbes dose-effets secondaires. Certains de nos patients ont des besoins très différents des moyennes recommandées, mais prescrire de fortes doses semblerait correspondre à des exceptions plutôt qu'à des besoins courants.

Les différentes modalités de prescription d'antipsychotiques pourraient participer, de façon significative, à la variation de la dose : le choix de l'antipsychotique, le choix des antipsychotiques co-prescrits, l'objectif d'une telle association d'antipsychotiques, l'usage des formes retard ou de longue durée d'action, les co-prescriptions de traitements psychotropes ou des traitement luttant contre les effets secondaires.

La dose cumulée d'antipsychotiques pourrait également être corrélée à certaines des caractéristiques de la maladie schizophrénique : la durée d'évolution de la maladie ; l'intensité des symptômes présentés, et plus particulièrement celle des dimensions négative et affective (l'apathie et l'humeur dépressive) ; les comorbidités psychiatriques fréquentes, telles que la dépression et les addictions ; ou encore la qualité de l'insight.

D'autres facteurs seraient aussi possiblement corrélés à la variation de la dose, comme l'indice de masse corporel (IMC) du fait de la prise de poids iatrogène ou la qualité de vie des patients, que l'on suppose altérée en cas d'effets secondaires importants.

Ainsi, un profil spécifique de patients pourrait être à risque de bénéficier de la prescription de fortes doses d'antipsychotiques. En déterminer les caractéristiques pourrait permettre en pratique clinique d'identifier ces patients, ou dans une perspective de recherche d'établir, au sein d'études cliniques, si ce groupe de patients présente des courbes dose-réponse qui nécessiteraient réellement l'usage de tels dosages.

Nous présentons donc ici une étude tentant d'identifier les facteurs associés à la prescription des antipsychotiques et plus particulièrement des fortes doses, portant sur une population de patients souffrant de schizophrénie, au décours d'une hospitalisation à temps complet ou à temps partiel.

De plus, nous proposons d'estimer la dose cumulée avec deux méthodologies différentes : celle des équivalents chlorpromazine, qui bien que controversée reste une méthode pertinente, et celle du pourcentage de BNF, qui représente une alternative facile d'emploi en pratique clinique et qui est recommandée au Royaume-Uni pour le dépistage systématique des fortes doses.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. OBJECTIFS

(1) Objectif principal

Nous souhaitons déterminer quels sont les facteurs cliniques et pharmacologiques associées aux doses cumulées d'antipsychotiques chez des patients atteints de schizophrénie, au décours d'une hospitalisation (temps complet ou hospitalisation de jour).

(2) Objectifs secondaires

- A. Identifier les caractéristiques cliniques et pharmacologiques des patients recevant de fortes doses d'antipsychotiques.
- B. Déterminer si la dose d'antipsychotiques est corrélée à la qualité de vie des patients.
- C.

2. CRITÈRES DE JUGEMENT

(1) Critère de jugement principal

C'est l'équivalent chlorpromazine (EqCPZ) et le pourcentage du BNF (%BNF) qui permettent d'appréhender la dose quotidienne totale d'antipsychotiques prescrite aux patients.

L'EqCPZ est calculé à l'aide de la table d'équivalence présentée en annexe 3.

Le %BNF est calculé à l'aide de la table d'équivalence dédiée, présentée en annexe 1 (« Antipsychotic Dosage Ready Reckoner »).

(2) Critères de jugement secondaires

Les caractéristiques générales

- Âge
- Sexe
- Indice de Masse Corporelle (IMC)
- Capacité verbale (subtest vocabulaire de la Wechsler Adult Intelligence Scale, 3e édition - WAIS-III)
- Durée de l'hospitalisation précédente, ayant permis l'inclusion du patient.

Les caractéristiques pharmacologiques

- Caractéristiques des antipsychotiques :
 - FGA (first generation antipsychotic), SGA (second generation antipsychotic) ou CZP (clozapine)
 - Forme retard
 - Association d'antipsychotiques, et si oui,
 - Laquelle (FGA+FGA, FGA+SGA, SGA+SGA, CZP+FGA, CZP+SGA)
 - Dans quel but (à visée sédatrice, ou à visée autre - antipsychotique, thymorégulatrice, antidépressive,...)
- Co-prescriptions : psychotropes (thymorégulateur, antidépresseur, benzodiazépine, hypnotique) et traitements contre les effets indésirables (décomposés par mécanisme d'action antidopaminergique, anticholinergiques, adrénolytiques).

Les comorbidités psychiatriques et symptômes associés

- Addictions (tabac, alcool, cannabis, autre toxique) ou abus de ces substances
- Dépression, évaluée par le score total à la Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) et le score à l'item dédié G6 de la Positive And Negative Symptoms Scale (PANSS).

La symptomatologie schizophrénique

- Durée d'évolution de la maladie

- Score total à la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) et ses sous-scores (pauvreté affective, alogie, apathie, anhédonie, attention).
- Score global à la Positive And Negative Symptoms Scale (PANSS) et ses sous-scores (négatif, positif, psychopathologie générale).
- Scores aux items généraux 2 (conséquences des effets du traitement) et 3 (conscience des conséquences sociales de la maladie) de la Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD), explorant l'insight des patients.

L'apathie

- Score total à la Lille Apathy Rating Scale (LARS) et ses sous-scores (curiosité intellectuelle, implication émotionnelle, activité et prise d'initiative, autocritique)
- Score au Birt Motivation Questionnaire (BMQ) reflétant le niveau de motivation.
- Score total à la Chapman Revised Social Anhedonia Scale (CRSAS), évaluant l'anhédonie sociale.

La qualité de vie

- Score au Quality of Life questionnaire in Schizophrenia (S-QoL)
- Score au Drug Attitude Inventory (DAI-10) pour la réponse subjective aux neuroleptiques

3. POPULATION ÉTUDIÉE

Cette étude est une étude ancillaire à un PHRC national portant sur l'apathie dans la schizophrénie et porté par le Pr Delphine Capdevielle. Concernant certains des objectifs secondaires, une stratification a été établie selon ces objectifs. Elle sera décrite ci-après.

(1) Critères d'inclusion

Critères non spécifiques

- Recueil du consentement éclairé :

✓Si le patient était hospitalisé sous contrainte, l'accord de la personne de confiance a été demandé au préalable suivi du consentement éclairé du patient lors de la levée de la mesure de contrainte.

✓Si le patient était sous curatelle ou tutelle, le curateur/tuteur a été informé de la recherche.

- Age \geq 18 ans et $<$ 60 ans.
- Participation du patient à l'étude notée dans le dossier médical.
- Obligation d'affiliation ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- Patients hospitalisés ayant un diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM IV après évaluation par le psychiatre investigateur au cours de l'examen médical préalable.
- Patients pouvant comprendre, parler et lire le français.

Critères spécifiques à l'étude

- Recueil du traitement complet prescrit au patient, avec la posologie des antipsychotiques clairement spécifiée (pour permettre la calcul de la dose cumulée d'antipsychotiques)

(2) Critères d'exclusion

- Patients ayant des antécédents de traumatisme crânien.
- Patients ayant des antécédents de pathologie neurologique.
- Femmes enceintes et allaitantes.

(3) Critères de sortie d'étude

- Retrait du consentement éclairé.
- Patients déménageant dans un autre département durant le suivi.

Lors d'un retrait de consentement éclairé, les données des patients déjà recueillies ont été laissées dans le dossier médical du patient et n'ont été, en aucun cas, utilisées dans les analyses.

Les données de patients déménageant au cours de l'étude ont pu être utilisées lors des analyses réalisées à différents temps.

(4) Stratification

Une stratification a été établie afin de répondre à l'objectif secondaire (A). Les patients ont été divisés en deux groupes : un groupe à Forte dose (FD) d'antipsychotiques, et un groupe à faible dose (fD) d'antipsychotique. Pour l'EqCPZ, le seuil du groupe FD est de 1000 mg/jour d'équivalents chlorpromazine (1000 inclus, étant donné la variabilité des valeurs d'équivalence). Pour le BNF, le seuil du groupe FD est à 100%BNF (100 exclus, étant donné la définition stricte du Royal College of Psychiatrists) .

4. PROTOCOLE DE L'ÉTUDE

Notre étude est une étude ancillaire du PHRC 'Apathie'. Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle et multicentrique, menée entre mars 2011 et novembre 2014.

(1) Lieux de la recherche

Ce projet était un projet multicentrique impliquant trois centres hospitaliers universitaires : le CHU de Montpellier avec le Service Universitaire de Psychiatrie Adulte comme service coordonnateur, le CHU Sainte Marguerite de Marseille avec le Service de Psychiatrie Adulte du Pr LANCON et le CHU Pasteur de Nice avec le service du Pr PRINGUEY.

A Montpellier, ce projet a impliqué trois unités d'hospitalisation à temps complet du Pôle de Psychiatrie de 20 lits chacune : le Service Universitaire de Psychiatrie Adulte (SUPA) du Pr BOULENGER, le secteur Montpellier Nord-Est du Pr COURTET et le Secteur Montpellier-Mèze du Dr HERMES .

Durant l'hospitalisation et à la suite de celle-ci, les visites ont été assurées par la neuropsychologue chargée de l'étude sur Montpellier, Hanan YAZBEK.

(2) Recueil du consentement

Concernant le consentement éclairé des patients, plusieurs modalités de recueil ont été nécessaires du fait des différentes modalités d'hospitalisation en psychiatrie (hospitalisation libre, hospitalisation sous contrainte) et des mesures de sauvegarde.

Le plus tôt possible au cours de l'hospitalisation, l'information concernant l'étude a été faite par le psychiatre chargé du patient (explications orales et lettre d'information).

En placement libre : ceci a été fait dès l'admission du patient avec la signature du consentement éclairé.

En soins sous contrainte : à l'inclusion, c'est à la personne de confiance qu'a été donnée l'information et sa signature a été demandée (personne de confiance, agissant dans l'intérêt du patient, désignée selon l'article L 1122-2-II du code de la santé publique. C'est une fois la mesure de soins sous contrainte levée que le consentement éclairé du patient pour l'inclusion dans l'étude a été recueilli. En cas de refus de donner son consentement, les questionnaires remplis ont été laissés dans son dossier et n'ont pas été rentrés dans la base des données de recherche.

En effet, de par les critères d'inclusion et la pathologie étudiée, il était attendu qu'un nombre non négligeable de patient présentant les critères d'inclusion soit hospitalisé sous contrainte (lors du recueil des données de l'étude : hospitalisation à la demande d'un tiers HDT, article L 3212.3 de la loi du 27 juin 1990 du code de la santé publique). Ne pas inclure ces patients dans l'étude aurait entraîné un biais majeur dans l'évaluation de la rémission fonctionnelle des patients car nous aurions probablement exclu tous les patients présentant les formes les plus graves de la pathologie. Cette recherche s'est donc justifiée au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation administrative (lors du recueil des données de l'étude : article L 1121-6 et 1121-8 du code de la santé publique).

Sous curatelle : le patient a été assisté par son curateur.

Au préalable, l'investigateur avait vérifié l'absence de période d'exclusion pour le patient auprès des autorités compétentes.

(3) Contenu des visites patients

Les patients de ce PHRC multicentrique ont été suivis durant 1 an. Le contenu des visites est repris dans la tableau en Annexe 4. Pour l'étude présentée ici, seule la visite à 1 mois (V1) a été retenue.

Celle-ci, d'une durée d'environ cinq heures, pouvait être réalisées en deux fois avec un intervalle de trois jours maximum. Dans le cahier d'observation, ont été recueillies en plus des résultats de ces évaluations les données suivantes :

- données sociodémographiques,
- durée d'évolution de la maladie,
- durée d'hospitalisation,
- traitements actuels,
- prise de toxique.

(4) Échelles utilisées

a) SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

(Andreasen, 1989 ; traduction française par Lecrubier et Boyer, 1987)

La SANS est une échelle spécifique aux troubles psychotiques. C'est l'échelle la plus utilisée pour évaluer spécifiquement les symptômes négatifs. Elle comprend 25 items à 6 degrés d'intensité, cotés de 0 à 5 sur une échelle de Likert, et explore les différentes dimensions de la symptomatologie négative identifiées dans la littérature : retrait ou pauvreté affective, alogie, avolition-apathie, anhédonie-retrait social, attention. La cotation des items repose sur les éléments verbaux rapportés durant l'entretien, les manifestations physiques et comportements observés ainsi que les éléments de fonctionnement rapportés par l'équipe soignante ou la

famille. Le score total varie entre 0 et 170 - 0 correspondant à une absence de trouble et 170 à la symptomatologie négative la plus sévère.

La sous-échelle apathie explore spécifiquement cette dimension au travers de 4 items : toilette et hygiène, manque d'assiduité au travail ou à l'école, anergie physique, évaluation globale.

Le score total varie entre 0 et 25, l'avolution maximale représentée par 25.

b) PANSS : Positive And Negative Symptoms Scale

(Kay, 1987- validation française Lançon, 1999)

La PANSS est une échelle à 30 items qui permet de mesurer la symptomatologie spécifique aux troubles psychotiques et notamment schizophréniques. Le recueil des éléments cliniques se fait au cours d'un entretien semi-structuré, chaque item étant quantifié sur une échelle de Likert à 7 points : cotation de 1 (absent) à 7 (extrêmement présent) pour un score total compris entre 30 et 210. La symptomatologie est appréhendée avec 3 sous-scores : score de symptomatologie positive (7 items) variant de 1 à 49 ; score de symptomatologie négative (7 items ; de 7 et 49) ; score de psychopathologie générale (16 items ; de 16 à 112).

c) SUMD : Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder

(Amador et Strauss, 1990 - validation française Raffard et al., 2010)

La SUMD est un hétéro-questionnaire de 20 items évaluant l'insight à travers deux principales dimensions : la conscience et le processus d'attribution des symptômes.

Chaque item est évalué sur une échelle de Likert à 5 points (1 « conscience » ; 5 « non conscient) ». Ainsi, plus le score est bas, meilleur est l'insight.

Cette échelle se répartit l'évaluation de l'insight ainsi :

- 3 items généraux (conscience d'avoir un trouble mental, conscience des effets du traitement, conscience des conséquences sociales de la maladie) avec évaluation des consciences actuelles et passées.

- 17 items symptomatologiques relatifs aux différents symptômes de la maladie ; ces items n'étant cotés que si le symptôme considéré a été observé au moment de la passation de la PANSS. Dans un premier temps, l'évaluation porte sur la conscience que le patient a de ses symptômes puis, dans un deuxième temps, l'investigateur évalue comment le patient s'attribue ou non leur origine.

Pour notre étude, nous n'avons relevé que 2 scores parmi les items généraux : la conscience des effets du traitement et la conscience des conséquences sociales de la maladie.

d) LARS : Lille Apathy Rating Scale

(Sockeel, 2006)

L'échelle lilloise d'apathie a été initialement développée pour évaluer l'apathie dans la maladie de parkinson. Elle a été par la suite utilisée et validée dans d'autres troubles neurologiques ou psychiatriques (Yazbeck, 2014).

C'est une hétéro-évaluation au cours d'un entretien structuré et standardisé : 33 questions réparties en 9 rubriques relatives aux différentes manifestations cliniques de l'apathie.

Le score total varie entre (-36) et (+36) reflétant le degré d'apathie : de « non apathique » entre (-36) et (-22) à « apathie sévère » entre (-9) et (+36). Les sous-scores des 9 rubriques explorées sont cotés de façon variable selon la rubrique. Ils permettent de dégager 4 dimensions factorielles de l'apathie, chacune cotée de (-4) à (+4) : la curiosité intellectuelle, l'implication émotionnelle, l'activité et la prise d'initiative, ainsi que la capacité d'auto-critique.

e) BMQ : BIRT Motivation Questionnaire

(Oddy, 2008)

Le BMQ a été conçu pour explorer les changements motivationnels survenant à la suite à une lésion cérébrale. Il a été utilisé ici comme outil d'investigation de ces changements survenant dans le cadre d'une maladie psychiatrique.

Les 34 items de cette échelle sont proposés au patient ainsi qu'à l'aidant/soignant : BMQ-S pour l'auto-questionnaire et BMQ-R pour l'hétéro-évaluation. Ces deux formes de questionnaire permettent l'appréhension des différences entre la motivation subjective et la motivation observée.

Chaque item est coté sur une échelle de Likert à 4 points (« toujours », « souvent », « parfois » et « jamais »). Le score total varie de 34 à 136 corrélé aux difficultés motivationnelles.

f) Subtest vocabulaire de la WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale - 3e édition)

(Wechsler, 2000)

Référence internationale, l'échelle d'intelligence de Wechsler pour Adultes est l'outil le plus fiable pour estimer l'efficacité intellectuelle d'un individu de 16 à 89 ans. Cette échelle possède des qualités métriques robustes basées sur une standardisation élaborée à partir d'un très grand nombre d'individus. Il y a régulièrement des mises à jour de ses normes. La WAIS-III est parue en 1997 et a été adaptée à la population française en 2000 après étalonnage.

Pour le PHRC, il a été utilisé deux des subtests de la WAIS-III : « Code » et « Vocabulaire ».

Pour notre étude, nous n'avons retenu que le subtest Vocabulaire, en tant que variable sociodémographique de notre population.

g) CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia

(Addington, 1993 - validation française par Bernard, 1998)

Initialement développée pour étudier le chevauchement entre les symptômes dépressifs et les symptômes négatifs, cette échelle est devenue celle recommandée pour évaluer la dépression dans la schizophrénie (Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations, 1998). C'est une échelle simple, rapide et facile d'emploi, centrée sur la dimension subjective de la dépression.

Le questionnaire comporte 9 items (humeur dépressive, désespoir, auto-dépréciation, idées de référence à thème de culpabilité, culpabilité pathologique, dépression matinale, éveil précoce, idées de suicide et dépression observée) portant sur les 2 dernières semaines. Le score total varie entre 0 et 27, chaque item ayant 4 degrés d'intensité, cotés de 0 à 3 sur une échelle de Likert.

L'étude de validation a démontré que la CDSS est fortement corrélée avec plusieurs échelles de dépression (HDRS, MADRS et BDI) mais également avec l'item G6 « dépression » de la PANSS. Par ailleurs, il y a peu de chevauchement entre la dépression évaluée et les symptômes positifs et négatifs. Et, elle serait discriminante pour les symptômes extrapyramidaux (Addington, 1994 ; Muller, 2002)

h) CRSAS : Chapman Revised Social Anhedonia Scale

(Eckblad, 1982, validation française Kosmadakis, 1995)

C'est une échelle permettant d'évaluer la sévérité de l'anhédonie sociale d'un patient à l'aide d'un auto-questionnaire composé de 40 items d'activités sociales variées (par exemple «Je suis toujours heureux de regarder les photographies de mes amis »).

A chaque question, le sujet répond par Vrai ou Faux, amenant à un score total compris entre 0 et 40 et variant dans le sens de la sévérité de l'anhédonie sociale.

i) S-QoL : Quality of Life questionnaire in Schizophrenia

(Auquier, 2003)

Spécifiquement développée pour les patients souffrant de schizophrénie, cet auto-questionnaire permet d'évaluer l'impact subjectif de leur maladie sur leur vie. La construction des items a été réalisée à partir des expériences rapportées de patients schizophrènes.

Cette échelle comprend 41 items, cotés sur une échelle de Likert à 5 degrés d'intensité de 0 à 4. Chaque réponse correspond à la mesure de l'écart entre les attentes du sujet et ce qu'il expérimente actuellement : « (beaucoup) plus », « autant » ou « (beaucoup) moins que souhaité » (en référence à l'approche de la qualité de vie de Calman, 1984)

On y distingue 8 dimensions : bien-être psychologique, estime de soi, relations avec la famille, relations avec les amis, résilience, bien-être physique, autonomie et vie sentimentale. Le score total varie de 0 à 164.

Par ailleurs, S-QoL est susceptible de suivre l'évolution de la maladie (Lançon, 2007) : l'évaluation concerne la qualité de vie au jour de la passation, possibilité de passation en phase aiguë, détection des changements de faible amplitude mais significatifs du point de vue du patient.

j) DAI-10 : Drug Attitude Inventory-10

(Hogan, 1983)

Il s'agit d'un auto-questionnaire qui évalue la réponse subjective des patients aux neuroleptiques ainsi que leur attitude vis-à-vis de ces traitements.

La version initiale comprenait 30 items (DAI-30) mais une version abrégée avec 10 questions (DAI-10) a également été validée, notamment dans la schizophrénie (Awad, 1993).

Pour chaque item, le patient doit répondre par Vrai ou Faux en se rapportant à sa propre perception des traitements prescrits et son expérience personnelle. Le score total est compris

entre (-10) et (+10), un score positif correspondant à une attitude positive face au traitement psychiatrique (adhérence au traitement). Les effets secondaires physiques ne sont pas évalués.

(5) Les équivalences utilisées

L'ensemble des calculs d'EqCPZ et de %BNF sont décrits respectivement en annexe 3 et 1.

5. ANALYSES STATISTIQUES

Des analyses statistiques adaptées aux objectifs ont été réalisées.

La population étudiée a été décrite en totalité et par centre. Un effet centre a été recherché par des tests de Chi² et ANOVA.

Les analyses ont ensuite été menées uniquement sur la population issue du centre 3 (CHU de Montpellier).

La distribution de l'EqCPZ ainsi que du BNF a été testée par le test de Kolmogorov-Smirnov.

Les associations entre les critères de jugement principal et les critères de jugement secondaires ont été évaluée par des tests Chi², Mann-Withney U et ANOVA.

Des analyses univariées ont été réalisées. Après vérification des associations entre les variables significatives en analyses univariées (valeur de $p < 0,05$), ces dernières ont été implémentées dans des analyses multivariées pas à pas descendantes.

Les différences entre les sous-groupes fortes doses (FD) et faibles doses (fD) d'EqCPZ et de %BNF ont été étudiées à l'aide de tests Chi², exact de Fisher, Mann-Witney U, et ANOVA.

6. ASPECTS RÉGLEMENTAIRES

(1) Coordination

La recherche a été coordonnée par la Pr D. CAPDEVIELLE. Au sein de chaque équipe associée, un praticien hospitalier était investigateur : il était chargé du recrutement des patients, de la délivrance de l'information au patient (et/ou curateur, personne de confiance) ainsi que du recueil du consentement éclairé et du recueil des données cliniques. La passation des différentes évaluations (hétéro et auto questionnaires) a été réalisée par le(la) psychologue recruté(e) pour chaque site de l'étude. Dans chaque service, le psychologue enquêteur était chargé d'organiser les rendez-vous de suivi ainsi que de la saisie de données. Les psychologues étaient formés par et sous la supervision de Stéphane RAFFARD, Psychologue au SUPA à Montpellier, qui a participé à la mise en place de cette recherche.

Les données saisies par les psychologues enquêteurs ont été transmises à Joanna NORTON, statisticienne de l'Unité Inserm U 888 dirigée par le Dr Karen Ritchie.

Après une réunion multicentrique de mise en place, chaque équipe avait une réunion mensuelle entre les principaux intervenants pour suivre les recrutements et difficultés de saisie ou de recueil des données.

De façon trimestrielle, une visioconférence a été organisée entre les 3 centres. En fin d'étude, une réunion a été organisée pour clôturer les inclusions et suivis, puis les échanges se sont fait par visioconférence.

(2) Règles d'arrêt de la recherche

La recherche devait s'arrêter si les conditions de recrutement n'étaient pas maintenues, c'est-à-dire si plus de deux centres arrêtaient d'inclure. Sans intégration de nouvelles équipes, l'étude aurait été interrompue.

(3) Vigilance de l'essai

Les seuls effets indésirables de projet de recherche étaient ceux liés à la passation des différentes évaluations psychologiques ou aux déplacements pour les visites de suivi.

Concernant les évaluations, les patients étaient informés qu'ils n'auraient pas à y répondre si ces dernières induisaient chez eux des émotions trop désagréables. Ils pouvaient interrompre à tout moment les évaluations. Ils étaient avertis au préalable de la durée estimée de chaque passation.

Concernant les déplacements, une attention particulière a été portée aux moyens de transport utilisés par les patients, à la distance parcourue ainsi qu'à leur état de santé général.

Notre étude était purement d'évaluation et n'a induit aucune implication en ce qui concerne les traitements ou prises en charge reçus par les patients dans leurs soins courants.

Une réhospitalisation ou une rechute de l'état clinique du patient n'ont pas été considérées comme un événement indésirable grave sachant qu'elles faisaient partie des données étudiées.

III. RÉSULTATS

1. Recrutement et effectifs réels

166 patients au total, répondant aux critères d'inclusion, ont été inclus dans le PHRC Apathie dans les centres de Montpellier, Nice et Marseille.

A la première visite, soit à un mois de l'inclusion, 101 patients sont éligibles à notre étude (recueil complet de leur traitement avec les posologies, traitements psychotropes et non psychotropes) : 31 sujets au centre 1, 16 sujets au centre 2, 54 sujets au centre 3 (Montpellier).

En effet, 29 patients étaient perdus de vue, 22 exclus en raison de l'absence de recueil du traitement, et 14 pour lesquels le calcul de la dose cumulée d'antipsychotiques était impossible à réaliser en raison de données manquantes concernant leur traitement psychotrope (posologies).

2. Description de la population totale : hétérogénéité et effet centre

Concernant les **caractéristiques générales** de notre population totale (cf tableau R1) :

L'âge moyen est de 36 ans et 4 mois (+/- 9,5 ans ; âge maximal 58,8 ans ; âge minimal 18,9 ans). Le sexe ratio est de 3,26 hommes pour 1 femme. L'indice de masse corporel (IMC) moyen est de 26,3 kg/m² (+/- 5,6 kg/m² ; IMC maximal 43,8 kg/m² et IMC minimal 17,3 kg/m²).

Le score moyen au subtest « vocabulaire » de la Wechsler Adult Intelligence Scale - III^e édition (WAIS-III) est de 6,8 (+/- 3,2 points ; maximale à 14 points, minimale à 1 point).

La durée d'hospitalisation moyenne est de 21,4 jours (+/- 27,9 jours ; maximale de 120 jours et minimale à 0).

Concernant les **prescriptions d'antipsychotiques** dans notre population générale (cf tableau R1) :

Avec la méthode des équivalents chlorpromazine (EqCPZ), la dose cumulée d'antipsychotiques estimée est en moyenne de 801,1 mg/jour (+/- 756,7 mg/jour ; maximale à 6125 mg/jour et minimale à 67 mg/jour). Avec la méthode des pourcentages du BNF (BNF), la dose totale d'antipsychotiques est en moyenne à 96,4% (+/- 62,2% ; maximale à 350% et minimale à 7,5%). 31,4% des prescriptions sont considérée comme des fortes doses d'antipsychotiques avec la méthode des équivalents chlorpromazine (forte dose si la dose est supérieure ou égale à 1000 mg/jour). 38,2% des patients reçoivent une forte dose d'antipsychotiques selon le modèle du pourcentage du BNF (forte dose si la dose est supérieure à 100% du BNF).

Par ailleurs, 30,4% des patients au total reçoivent un traitement par injection intra-musculaire (forme retard ou à longue durée d'action). 44,1% des patients reçoivent un antipsychotique dit classique (FGA). 91,2% des prescriptions comprennent un antipsychotique dit atypique (SGA). La clozapine est prescrite pour 25,5% des patients (CZP).

49 % des patients reçoivent une association de molécules antipsychotiques. 11,5% des associations comprennent deux antipsychotiques typiques (FGA+FGA), 69,5% des associations comprennent un antipsychotique typique et un atypique (FGA+SGA), 36,5% des associations comprennent deux antipsychotiques atypiques (SGA+SGA), 19,2% des associations comprennent de la la clozapine associée à un antipsychotique typique (CZP+FGA) et 18,9% des associations comprennent de la clozapine associée à un antipsychotique atypique (CZP+SGA). Le nombre d'antipsychotiques d'une prescription est en moyenne de 1,6 (maximale de 4 antipsychotiques). 72,5% des associations sont à visée sédatrice et 45,1% sont une autre visée (antipsychotique, antidépresseur, thymorégulatrice) ;

les polythérapies pouvant comprendre jusqu'à 4 antipsychotiques, une association pouvait être à la fois sédatrice et autre.

Concernant les **co-prescriptions** dans notre population totale (cf tableau R1) :

26,5 % des prescriptions d'antipsychotiques comprennent un traitement contre les effets indésirables de ces derniers. Parmi ces 26,5% de patients avec traitements contre les effets secondaires des antipsychotiques, 19,6% des patients reçoivent un traitement correcteur des symptômes extra-pyramidaux (effets antidopaminergiques des antipsychotiques), 9,8% des patients bénéficient d'un traitement contre les effets anticholinergiques des antipsychotiques (constipation, atonie intestinale, sécheresse buccale), et 1% des patients ont un traitement contre les effets α -adrénergiques des antipsychotiques (hypotension orthostatique).

La présence d'un autre psychotrope est retrouvée pour 68,5% de la population totale. 7,8% des prescriptions comprennent un thymorégulateur, 30,4% des prescriptions comprennent un antidépresseur, 39,2% des prescriptions comprennent une benzodiazépine (ou apparentés tels que les antihistaminiques) et 14,7% des prescriptions comprennent un hypnotique.

Concernant les **comorbidités psychiatriques** de notre population totale (cf tableau R1) :

La proportion de tabagisme actif est de 64,7% sur la population totale, et 22,5% ont un tabagisme sevré. L'absence de tabagisme est retrouvée pour 12,7% des patients. 46,1% de la population totale présente un abus ou une addiction à des substances psychoactives, parmi lesquels 15,7% de la population présentent un abus d'alcool et 6,9% une dépendance à l'alcool, 36,3% des patients consomment du cannabis et 22,5% présentent une dépendance au cannabis, 18,8% des patients abusent d'autres substances illicites et 2% présentent une addiction à ces substances.

Sur les échelles reflétant l'intensité des symptômes dépressifs, le score total moyen à la Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) est de 3,8 points sur 27 (+/- 4 points ;

maximale de 23 points, minimale à 0). A l'item G6 de la PANSS, le score moyen est de 2,4 points sur 7 (+/- 1,4 points ; maximale de 7 points, minimale à 1 point). Le score total moyen à la Chapman Revised Social Anhedonia Scale (CRSAS) est de 21,7 points sur 40 (+/- 7,7 points ; maximale de 36 points, minimale à 0). A noter que 20,4% des patients ont un dépistage positif à l'échelle de Calgary spécifique à la schizophrénie pour la dépression (Calgary Depression Scale for Schizophrenia - CDSS) si l'on considère le seuil de dépistage à 6 (Addington, 1994), 22,2% présentent une dépression mineure (seuil à 4) et 14,8% une dépression sévère (seuil à 7) (Bressant, 1998). On retrouve par ailleurs la prescription d'un antidépresseur chez 30,4% des patients.

Concernant les **caractéristiques de la maladie schizophrénique** de notre population totale (cf tableau R1) :

La durée d'évolution de la maladie est en moyenne de 15,4 mois (+/- 12 mois ; maximale de 90 mois, minimale à 0).

Le score total moyen à la Positive And Negative Symptoms Scale (PANSS) est de 67 points sur 210 (écart type de 15,7 points ; maximale de 107 points, minimale de 37 points). Les sous-scores moyens (symptômes positifs, symptômes négatifs, symptomatologie générale) à la PANSS sont respectivement : 18,3 points sur 49 (+/- 6,4 points ; maximale de 35 points, minimale de 8 points), 15,2 points sur 49 (+/- 7,9 points ; maximale de 71 points, minimale de 7 points), 33,4 points sur 112 (+/- 7,6 points ; maximale de 52 points, minimale de 16 points).

A la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), le score total est de 39 points sur 170 (+/- 17,6 points ; maximale de 81 points, minimale à 2 points). A la SANS, les sous-scores moyens sont : « Retrait - pauvreté affective » à 12,2 points (+/- 9,2 points ; maximale de 56 points, minimale à 0), « Alogie » à 5,9 points (+/- 4,3 points ; maximale de 16 points, minimale à 0), « Apathie - avolition » à 6,4 points (+/- 4,5 points ; maximale de 17 points, minimale à 0), « Anhédonie - retrait social » à 11 points (+/- 4,9 points ; maximale de 23

points, minimale à 0), « Attention » à 4,3 points (+/- 3,2 points ; maximale de 13 points, minimale à 0).

Sur les échelles reflétant l'insight des patients schizophrènes, le score moyen à l'item général 2 « conscience des effets du traitement » de la Scale to assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD) était de 1,6 point sur 5 (+/- 0,8 point ; maximale à 3 points et minimale à 1 point). Le score moyen à l'item général 3 « conscience des conséquences sociales de la maladie » de la SUMD était de 1,4 point sur 5 (+/- 0,7 point ; maximale à 3 points et minimale à 1 point).

Concernant les variables relatives à l'**apathie** dans notre population générale (cf tableau R1) :

Le score total moyen à la Lille Apathy Rating Scale (LARS) est de -17,4 points sur +36 (+/- 9,9 points ; maximale à +26 points, minimale à -33 points). Les sous-scores moyens à la LARS sont de : -2,4 points sur +4 pour « curiosité intellectuelle » (+/- 1,6 point ; maximale à +2 points, minimale à -21 points), -2,7 points sur +4 pour « implication émotionnelle » (+/- 1,3 point ; maximale à +2 points, minimale à -4 points), -2,1 points sur +4 pour « activité et prise d'initiative » (+/- 1,7 point ; maximale à +2 points, minimale à -4 points), -2,4 points sur +4 pour « capacité d'autocritique » (+/- 1,6 point ; maximale à +4 points, minimale à -4 points).

Le score moyen au Birt Motivation Questionnaire (BMQ) est de points 171,4 points sur 272 (+/- 14,5 points ; maximale de 213 points, minimale de 116 points).

Concernant la **qualité de vie** de notre population totale (cf tableau R1) :

Au Quality of Life questionnaire in Schizophrenia (S-QoL), le score moyen est de 58,5 points (+/- 14,1 points ; maximale de 85 points, minimale de 4 points).

Au Drug Attitude Inventory (DAI-10), le score moyen est de 6,3 points (+/- 1,6 point ; maximale de 9 points, minimale de 3 points).

Pour chacune des variables analysées, un **effet centre** a été recherché (cf tableau R1). Il a été constaté que :

Les échantillons de population des trois centres sont significativement hétérogènes dans leurs caractéristiques générales (IMC, valeur de p 0,003 ; score au subtest vocabulaire de la WAIS-III, valeur de p 0,006). Il existe une différence significative entre les centres en terme de comorbidités psychiatriques, et plus particulièrement dans le registre des addictions (addictions, valeur de p <0,0001 ; abus de cannabis, valeur de p <0,0001 ; abus d'alcool, valeur de p 0,0002 ; abus d'autres substances, valeur de p 0,0003 ; dépendance au cannabis, valeur de p 0,0002), ainsi que la consommation de tabac (valeur de p 0,03).

Il existe des différences multiples significatives concernant les prescriptions d'antipsychotiques (formes retard, valeur de p <0,0001 ; prescription d'antipsychotiques typiques, valeur de p 0,0006 ; associations entre antipsychotiques typiques et atypiques, valeur de p 0,002 ; association de deux antipsychotiques atypiques, valeur de p <0,0001 ; association entre antipsychotique typique et clozapine, valeur de p 0,02 ; et la visée supposée des associations d'antipsychotiques 'sédatif', valeur de p 0,0004, ou 'autre', valeur de p 0,0003). Par ailleurs il existe un effet centre concernant les prescriptions de traitements contre les effets secondaires des antipsychotiques (valeur de p 0,009).

On retrouve des différences significatives pour des échelles évaluant les symptômes de la schizophrénie : score total à la SANS (valeur de p 0,03) et son sous-score anhédonie (valeur de p 0,02) ; ainsi que le sous-score des symptômes positifs à la PANSS (valeur de p 0,005) et les échelles évaluant l'insight (scores aux items 2 et 3 de la SUMD, valeur de p respectivement 0,0005 et 0,003).

Compte-tenu de cette hétérogénéité statistiquement significative au sein de notre population totale, la poursuite des analyses statistiques s'est concentrée sur le centre de Montpellier (centre 3), qui est à la fois le centre coordinateur du PHRC et notre CHU d'origine. Par ailleurs, ce centre a recueilli plus de la moitié de notre population de départ. La suite des analyses a donc été réalisée sur une population de 54 patients.

3. Une distribution atypique de la dose cumulée d'antipsychotiques au CHU de Montpellier

La distribution des EqCPZ et BNF a été analysée, afin d'ajuster les analyses d'associations, univariées et multivariées (cf figure R1).

Il est décrit dans la littérature une distribution normale des EqCPZ et BNF, mais l'effet-dose des antipsychotiques est connu pour suivre une loi logarithmique (Davis et Chen, 2004 ; Danivas, 2013), justifiant de tester cette distribution dans notre échantillon du centre 3.

Nous avons constaté dans notre population du centre 3 une distribution suivant une loi logarithmique significativement plus adaptée qu'une loi normale pour les EqCPZ et BNF (valeurs de p respectivement de 0,649 et 0,130).

Au vu des données de la littérature et de ces résultats, plusieurs stratégies d'analyses ont donc été envisagées : des analyses des EqCPZ et BNF suivant des tests adaptés à une distribution normale, des analyses des $\ln(\text{EqCPZ})$ et $\ln(\text{BNF})$ suivant des tests adaptés à une distribution logarithmique, et des analyses de sous-groupes fortes doses (FD) et faibles doses (fd) d'EqCPZ et BNF.

4. Analyses univariées des facteurs associées aux doses cumulées d'antipsychotiques au CHU de Montpellier

(cf tableaux R2, R3, R4, R5 et R6)

Plus le score au QI vocabulaire baisse, plus la dose cumulée d'antipsychotique croît.

Parmi les caractéristiques de la population, seule la durée d'hospitalisation croît significativement avec $\ln(\text{BNF})$ (valeur de p 0,03). Cette association n'est pas retrouvée pour les EqCPZ , BNF ou $\ln(\text{EqCPZ})$. Le score au subtest vocabulaire de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) est significativement inversement associé au BNF , au $\ln(\text{EqCPZ})$ et au $\ln(\text{BNF})$ (respectivement valeur de p 0,03 - 0,03 - 0,04). A noter que l'âge et l'IMC ne sont pas significativement associés aux doses cumulées d'antipsychotiques.

Les associations de plusieurs antipsychotiques et l'usage d'antipsychotiques typiques sont positivement corrélées aux doses cumulées d'antipsychotiques.

Les EqCPZ , BNF , $\ln(\text{EqCPZ})$ et $\ln(\text{BNF})$ sont significativement associés à la prescription d'antipsychotique typique (valeur de p respectivement 0,01 – 0,01 - <0 0001 – 0,005).

Les 4 modes de calcul des doses cumulées d'antipsychotiques (EqCPZ , BNF , $\ln(\text{EqCPZ})$ et $\ln(\text{BNF})$) sont significativement associés à l'association de plusieurs antipsychotiques (valeurs de v respectivement 0,04 - <0,0001 - <0,0001 – 0,005). Parmi ces associations, l'usage de plusieurs antipsychotiques typiques est positivement corrélé aux doses cumulées d'antipsychotiques (valeur de p respectivement 0,001 – 0,03 – 0,002 – 0,04), tandis que l'association de deux antipsychotiques atypiques est significativement associée à l' EqCPZ , au BNF et au $\ln(\text{EqCPZ})$ (valeur de p respectivement 0,002 – 0,04 – 0,003) tandis que l'association entre un neuroleptique typique et la clozapine est positivement et significativement corrélée à l' EqCPZ et le $\ln(\text{EqCPZ})$ (valeur de p respectivement 0,02 – 0,02).

Aucun traitement des effets indésirables des antipsychotiques n'est significativement associé aux doses cumulées d'antipsychotiques.

La co-prescription d'hypnotique n'est associée qu'aux dérivés logarithmiques des EqCPZ et BNF (valeur de p respectivement 0,02 et 0,05).

Les symptômes dépressifs sont significativement associés aux doses cumulées d'antipsychotiques.

Le score à la Calgary Depression Scale for Schizophrenia est significativement et positivement associé à l'EqCPZ, au $\ln(\text{EqCPZ})$ et $\ln(\text{BNF})$ (valeur de p respectivement 0,04 – 0,024 – 0,026). Par ailleurs le score à la CRAS, mesurant l'anhédonie sociale, est également positivement et significativement corrélé aux 4 scores de doses cumulées d'antipsychotiques (valeurs de p respectivement 0,01 – 0,02 – 0,001 – 0,03). La prescription d'antidépresseurs n'est par contre pas significativement associée aux doses cumulées d'antipsychotiques.

L'apathie est significativement associée aux doses cumulées d'antipsychotiques.

Le score total à la LARS, ainsi que ses sous-scores 'curiosité intellectuelle', 'implication émotionnelle', et 'activité et prise d'initiative', sont significativement associés aux doses cumulées d'antipsychotiques, quelque soit le mode de calcul de ces dernières (valeur de p respectivement <0,0001 – 0,0001 - <0,0001 – 0,003 pour le score total).

On retrouve l'association de l'apathie aux doses cumulées d'antipsychotiques au travers du sous-score 'apathie' de la SANS (valeurs de p respectivement 0,003 – 0,03 – 0,002 – 0,04).

La durée d'évolution de la schizophrénie et sa sévérité ne sont associées qu'à l'EqCPZ

(valeurs de p respectivement 0,007 et 0,029).

La qualité de vie n'est pas associée aux doses cumulées d'antipsychotiques.

*5. Analyses multivariées des facteurs associés aux doses cumulées d'antipsychotiques
au CHU de Montpellier : des modèles prédictifs hétérogènes*

(cf tableaux R3, R4, R5 et R6)

Afin de proposer un modèle prédictif des facteurs associés aux doses cumulées d'antipsychotiques, des régressions multivariées ont été réalisées. Avant de procéder à ces analyses, des matrices de corrélation ont été réalisées afin de limiter l'inclusion de biais dans nos modèles (cf tableau S1). Ces matrices révèlent une corrélation logique entre les échelles PANSS, SANS et LARS et leurs sous-scores respectifs. Les sous-scores ont donc été exclus des analyses multivariées. Par ailleurs, ces matrices révèlent une association significative entre le score au subtest « vocabulaire » de la Wechsler Adult Intelligence Scale - IIIe édition (WAIS-III) et la prescription d'antipsychotique classique (valeur de p 0,009), l'apathie évaluée par la LARS (valeur de p 0,04) et le sous-score « capacité d'autocritique » de la LARS (valeur de p 0,001). Il existe également une association significative entre durée d'hospitalisation et score à la Calgary Depression Scale, échelle évaluant la sévérité des symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes (valeur de p 0,04) ainsi qu'entre prescription de neuroleptiques typiques et d'hypnotiques (valeur de p 0,01).

Concernant l'EqCPZ, les analyses multivariées ne retiennent comme facteurs prédictifs que la durée d'hospitalisation (valeur de p 0,007) et la durée d'évolution de la pathologie (valeur de p 0,032) (R^2 0,355). Mais dans ce modèle on note 37 données manquantes du fait d'un recueil

lacunaire des durées d'hospitalisation. En excluant cette variable, on obtient un modèle intégrant la durée d'évolution de la pathologie (valeur de p 0,016), la présence d'un antipsychotique typique (valeur de p 0,001) et de clozapine (valeur de p 0,007) (R^2 0,432) (cf tableau R3). En version logarithmique, seule la présence d'antipsychotique typique reste significativement prédictive des doses cumulées d'antipsychotiques (valeur de $p < 0,0001$, R^2 0,403) (cf tableau R5).

Concernant le BNF, les analyses multivariées ne retiennent que la présence d'une association de plusieurs antipsychotiques comme significativement prédictive des doses cumulées d'antipsychotiques (valeur de $p < 0,0001$, R^2 0,261) (cf tableau R4). Ce modèle reste identique en version logarithmique (valeur de $p < 0,0001$, R^2 0,307) (cf tableau R6).

6. Les patients avec de fortes doses d'EqCPZ ou BNF bénéficient de traitements par neuroleptiques typiques, d'associations de neuroleptiques, d'hypnotiques, et présentent un score d'anhédonie sociale élevé

Des analyses de sous-groupes ont été réalisées, devant la distribution atypique des EqCPZ et BNF, ainsi que la faible puissance des analyses multivariées (cf tableau R7).

Ces analyses révèlent pour le sous-groupe de fortes doses d'EqCPZ, des patients présentant un score au subtest « vocabulaire » de la Wechsler Adult Intelligence Scale - IIIe édition (WAIS-III) plus faible (valeur de p 0,04) et une durée d'hospitalisation plus longue (valeur de p 0,04). Concernant les types de prescriptions, ils bénéficient plus de neuroleptiques typiques (valeur de p 0,0004) et d'associations de plusieurs antipsychotiques (valeur de p 0,004), notamment de neuroleptiques typiques associés à de la clozapine (valeur de p 0,04). Les hypnotiques sont également plus fréquemment associés (valeur de p 0,02). Par ailleurs, leur pathologie schizophrénique est significativement plus sévère selon le score total à la PANSS (valeur de p 0,02) et l'apathie est plus marquée aux sous-scores apathie de la SANS (valeur de

p 0,01), implication émotionnelle (valeur de p 0,005) de la LARS, activité et prise d'initiative de la LARS (valeur de p 0,005) et autocritique de la LARS (valeur de p 0,003). Enfin les patients présentent significativement un score plus élevé à la CRAS, échelle évaluant l'anhédonie sociale (valeur de p 0,002).

Le sous-groupe des patients bénéficiant de fortes doses BNF présentent comme pour le groupe des fortes doses EqCPZ plus de neuroleptiques typiques (valeur de p 0,005), plus d'associations de plusieurs antipsychotiques (valeur de p 0,007), d'hypnotiques (valeur de p 0,04) et un score à la CARS plus élevé (valeur de p 0,007). Ils présentent également un score à la SANS plus élevé, reflet de la sévérité de la schizophrénie (valeur de p 0,05), ainsi qu'un sous-score implication émotionnelle à la LARS plus élevé, reflet d'une composante de l'apathie (valeur de p 0,03).

FIGURES

Tableau R1 :

Description de la population totale, et des populations ces centres 1, 2 et 3.

Tableau R2 :

Tableau des associations entre les différentes variables évaluées et l'EqCPZ, le BNF, ainsi que leur version logarithmique.

Tableau R3 :

Tableau des régressions univariées et des modèles multivariés pour l'EqCPZ.

Tableau R4 :

Tableau des régressions univariées et des modèles multivariés pour le BNF.

Tableau R5 :

Tableau des régressions univariées et des modèles multivariés pour le $\ln(\text{EqCPZ})$.

Tableau R6 :

Tableau des régressions univariées et des modèles multivariés pour $\ln(\text{BNF})$.

Tableau R7 :

Tableau des analyses de sous-groupes.

Figure R1 :

Figure des distributions des EqCPZ et BNF.

Tableau S1 :

Tableau des matrices de corrélations entre les divers facteurs significatifs en analyses univariées.

Tableau R1 :

Description de la population totale, et des populations ces centres 1, 2 et 3.

Analyse de l'effet centre, valeur de p selon les tests ANOVA et Chi2.

IMC : indice de masse corporel ; FGA : antipsychotique typique ; SGA : antipsychotique atypique ; CZP : clozapine.

catégorie	variable	population totale (n=101)			centre 1 (n=31)			centre 2 (n=16)			centre 3 (n=54)			effet centre (valeur de p)	
		moeyenne +/- déviatoin standard	min/max	pourcentage	moeyenne +/- déviatoin standard	min/max	pourcentage	moeyenne +/- déviatoin standard	min/max	pourcentage	moeyenne +/- déviatoin standard	min/max	pourcentage		
population	âge (années)	36.3 +/- 9.5	18.9/58.8	4/1	37.6 +/- 8.1	19.3/58.9	4/1	34.3 +/- 9.3	21/50.9	4/1	36.2 +/- 10.3	18.9/63.6	72.2/27.8	0.52	
	sexe ratio (H/F)	26.3 +/- 5.6	17.3/43.8	4/1	28.9 +/- 5.7	19.9/43.8	4/1	27 +/- 6.2	18/40.5	4/1	24.6 +/- 4.8	17.3/36.6	72.2/27.8	0.56	
	IMC	6.8 +/- 3.2	1/14	2/14	8.5 +/- 3	2/14	2/14	7.6 +/- 3.1	2/14	2/14	5.7 +/- 2.9	1/13	5.7 +/- 2.9	1/13	0.006
	durée d'hospitalisation (jours)	21.4 +/- 27.9	0/120		13.7 +/- 39.9	0/120		30 +/- 35.4	5/80		22.7 +/- 22.5	0/84		0.58	
caractéristiques pharmacologiques	eqCPZ	80.1 +/- 756.7	67/6125		56.7 +/- 525.7	67/1417		770.8 +/- 389.9	200/1400		942.8 +/- 917	133/6125		0.09	
	fortes doses eqCPZ	96.4 +/- 62.2	7.5/350	31.4	74.3 +/- 66.7	7.5/250	22.6	105 +/- 46.4	33.3/186	29.4	106.3 +/- 61.6	16.7/350	37	0.38	
formes retard	BNF			38.2			22.6			52.9			42.6	0.07	
	FGA			30.4			3.2			17.7			50	<0.0001	
Type de prescription	association présente			44.1			16.1			47.1			59.3	0.0006	
	FGA-FGA			91.2			96.8			94.1			87	0.28	
	FGA-SGA			25.5			35.5			29.4			18.5	0.21	
	SGA-SGA			49			41.9			47.1			53.7	0.57	
	CZP-FGA			11.5			0			12.5			16.1	0.31	
	FGA-FGA			69.2			30.8			87.5			80.6	0.002	
	SGA-SGA			36.5			92.3			25			16.1	<0.0001	
	CZP-FGA			19.2			15.4			37.5			16	0.36	
	CZP-SGA			18.9			30			12.5			16	0.002	
	antipsychotique sédatif			45.1			82.3			25			30	0.0044	
effets secondaires	traitement nécessaire			26.5			9.7			17.6			38.8	0.009	
	Dopaminergique			19.6			9.7			11.8			27.8	0.09	
	Cholinergique			9			6.5			5.9			13	0.52	
	alpha-adrenergique			1			0			0			1.9	0.64	
	thymorégulateur			7.8			3.2			17.7			7.4	0.2	
co-prescriptions	antidépresseur			30.4			30.4			45.2			20.4	0.05	
	benzodiazépine et équivalent			39.2			25.8			55.3			48.1	0.12	
	hypnotique			14.7			6.5			29.4			14.8	0.1	
	antidépresseur			46.1			22.6			11.8			70.4	<0.0001	
	tabac actuel			64.7			54.8			52.9			74.1	0.03	
comorbidités et symptômes associés	abus cannabis			36.3			9.7			11.8			59.3	<0.0001	
	abus alcool			15.7			0			0			29.6	0.0002	
	abus autre substance			18.8			3.3			0			35.3	0.0003	
	dépendance cannabis			22.5			6.2			5.9			38.9	0.0002	
	dépendance autre substance			1.9			6.2			0			9.7	0.74	
dépression	Calgary score total	3.8 +/- 4	0/23	2	4.4 +/- 3.6	0/13	3.2	2.7 +/- 3.7	0/14	0	3.8 +/- 4.2	0/23	0.41		
	PANSS item 6	2.4 +/- 1.4	1/7		2.3 +/- 1.1	1/5		2.3 +/- 1.4	1/6		2.4 +/- 1.6	1/7	0.84		
	PANSS score total	21.1 +/- 7.7	0/36		20.4 +/- 7.8	0/36		21.4 +/- 6.5	12/28		21.3 +/- 8.3	0/36	0.86		
	durée d'évolution de la maladie (mois)	15.4 +/- 12	0/90		15.9 +/- 7.9	1.4/30.6		16.4 +/- 21.6	0/90		14.7 +/- 10.1	0.4/37.7	0.86		
	SANS score total	39 +/- 17.6	2/81		43 +/- 18.2	10/78		45.4 +/- 23.5	8/81		34.6 +/- 14	2/66	0.03		
	paucité affective	12.2 +/- 9.2	0/56		14.5 +/- 8.1	0/81		14.6 +/- 11	0/27		10.2 +/- 9	0/56	0.07		
	abégie	5.9 +/- 4.3	0/16		4.9 +/- 3.5	0/14		8.1 +/- 5.3	0/16		5.8 +/- 4.3	0/16	0.06		
	sous scores SANS	6.4 +/- 4.5	0/17		7.7 +/- 5.1	0/17		5.9 +/- 3.8	0/14		5.8 +/- 4.2	0/16	0.16		
	anhédonie	1.1 +/- 1.9	0/23		11.4 +/- 4.9	0/20		13.8 +/- 7	0/23		10 +/- 3.9	0/17	0.02		
	attention	4.3 +/- 3.2	0/13		4.6 +/- 3.2	0/9		3.1 +/- 2.8	0/8		4.4 +/- 3.3	0/13	0.29		
schizophrénie	PANSS score total	67 +/- 15.7	37/107		61.7 +/- 16.7	37/106		68.1 +/- 15.8	42/94		69.6 +/- 15.6	42/107	0.08		
	symptômes négatifs	15.2 +/- 7.9	7/71		13.5 +/- 5.4	7/28		12.9 +/- 3.9	7/20		16.9 +/- 9.5	7/71	0.06		
	symptômes positifs	18.3 +/- 6.4	8/35		16.3 +/- 6.8	8/34		22.5 +/- 7.8	8/35		18.3 +/- 5	9/33	0.005		
	sous scores PANSS	33.4 +/- 7.6	16/52		32 +/- 7.7	19/46		33.8 +/- 8.4	22/48		34.4 +/- 7.3	16/52	0.36		
	psychopathologie générale	1.6 +/- 0.8	1/3		1.2 +/- 0.5	1/3		1.6 +/- 0.6	1/3		1.8 +/- 0.8	1/3	0.0005		
apathie	SUMD Item 2	1.4 +/- 0.7	1/3		1.2 +/- 0.5	1/3		1.2 +/- 0.4	1/3		1.7 +/- 0.9	1/3	0.003		
	SUMD Item 3														
qualité de vie	LARS score total	-17.4 +/- 9.9	-33/26		-17.8 +/- 7.7	-29/3		-14.5 +/- 9.8	-31/3		-18 +/- 11	-33/26	0.44		
	curiosité intellectuelle	-2.4 +/- 1.6	-2/2		-2.1 +/- 1.2	-4/1		-1.4 +/- 1.6	-4/2		-2.9 +/- 3.7	-2/1	0.15		
	implication émotionnelle	-2.7 +/- 1.3	-4/2		-2.5 +/- 1.5	-4/2		-2.1 +/- 1.1	-4/1		-2.8 +/- 1	-4/0	0.07		
qualité de vie	sous scores LARS	-2.1 +/- 1.7	-4/2		-2.1 +/- 1.6	-4/1		-1.6 +/- 2	-4/2		-2.2 +/- 1.6	-4/2	0.39		
	activité et prise d'initiative	-2.4 +/- 1.6	-4/4		-2.1 +/- 1.6	-4/0		-2.8 +/- 1	-4/1		-2.5 +/- 1.7	-4/4	0.37		
qualité de vie	autocritique	171.4 +/- 14.5	116/213		171.4 +/- 10.4	153/197		175.8 +/- 12.3	161/189		168.5 +/- 17.6	116/213	0.43		
	SQOL	58.5 +/- 14.1	4/85		58.2 +/- 13.5	30/85		63.8 +/- 9.4	47/82		57.1 +/- 15.2	4/80	0.26		
qualité de vie	DAI-10	6.3 +/- 1.6	3/9		6.7 +/- 1.7	3/9		6.4 +/- 1.4	3/8		6.1 +/- 1.6	3/9	0.4		

		eqCPZ	BNF	ln(eqCPZ)	ln(BNF)	
		valeur de p	valeur de p	(valeur de p)	(valeur de p)	
population	âge (années)	0,56	0,52	0,99	0,45	
	sexe ratio (H/F)	0,81	0,63	0,35	0,7	
	IMC	0,76	0,8	0,9	0,95	
	QI vocabulaire	0,2	0,03	0,03	0,04	
	durée d'hospitalisation (jours)	0,05	0,07	0,15	0,03	
type de prescription	forme retard	0,8	0,39	0,59	0,13	
	FGA	0,01	0,01	<0,0001	0,005	
	SGA	0,47	0,47	0,21	0,5	
	Clozapine	0,68	0,17	0,08	0,03	
	association présente	0,04	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	FGA+FGA	0,001	0,03	0,002	0,04	
	FGA+SGA	0,98	0,81	0,82	0,67	
	SGA+SGA	0,002	0,04	0,003	0,05	
	CPZ+FGA	0,02	0,62	0,02	0,71	
	CPZ+SGA	0,94	0,94	0,96	0,95	
but de l'association	antipsychotique	0,15	0,11	0,2	0,2	
	sédatif	0,42	0,99	0,36	0,97	
effets secondaires	traitement nécessaire	0,16	0,39	0,17	0,55	
	Dopaminergique	0,19	0,4	0,19	0,67	
	Cholinergique	0,76	0,89	0,7	0,67	
	alpha-adrénergique	0,95	0,94	0,64	0,74	
co-prescriptions	thymorégulateur	0,42	0,49	0,29	0,99	
	antidépresseur	0,41	0,81	0,42	0,78	
	benzodiazépine et équivalent	0,47	0,27	0,7	0,77	
	hypnotique	0,12	0,05	0,02	0,05	
comorbidités et symptômes associés	addiction présente	0,12	0,65	0,31	0,64	
	tabac	0,96	0,5	0,76	0,89	
	abus cannabis	0,31	0,28	0,57	0,62	
	abus alcool	0,28	0,44	0,25	0,78	
	abus autre substance	0,86	0,56	0,62	0,36	
	dépendance cannabis	0,88	0,86	0,83	0,47	
	dépendance alcool	0,95	0,54	0,51	0,28	
	dépendance autre substance	0,41	0,8	0,25	0,62	
	Calgary score total	0,04	0,06	0,024	0,026	
	PANSS item 6	0,87	0,23	0,85	0,37	
CRSAS score total	0,01	0,02	0,001	0,03		
schizophrénie	durée d'évolution de la maladie (mois)	0,007	0,94	0,42	0,99	
	SANS score total	0,029	0,08	0,07	0,11	
	SANS sous-scores	pauvreté affective	0,29	0,35	0,31	0,4
		alogie	0,13	0,28	0,2	0,3
		apathie	0,003	0,03	0,002	0,04
		anhédonie	0,21	0,54	0,3	0,61
		attention	0,87	0,32	0,78	0,4
	PANSS score total	0,09	0,13	0,12	0,25	
	PANSS sous-scores	symptômes négatifs	0,18	0,27	0,15	0,22
		symptômes positifs	0,12	0,26	0,17	0,3
		psychopathie générale	0,25	0,17	0,3	0,15
	SUMD item 2	0,7	0,69	0,24	0,79	
	SUMD item 3	0,86	0,27	0,46	0,58	
	apathie	LARS score total	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,003
		LARS sous-scores	curiosité intellectuelle	0,001	0,001	0,001
implication émotionnelle			0,05	0,02	0,06	0,03
activité et prise d'initiative			0,002	0,03	0,003	0,04
autocritique			0,05	0,23	0,06	0,3
BMQ score total	0,05	0,8	0,06	0,53		
qualité de vie	SQOL	0,21	0,56	0,11	0,42	
	DAI-10	0,38	0,28	0,1	0,38	

Tableau R2 :

Tableau des associations entre les différentes variables évaluées et l'EqCPZ, le BNF, ainsi que leur version logarithmique.

Valeur de p selon les tests ANOVA et Chi2.

IMC : indice de masse corporel ; FGA : antipsychotique typique ; SGA : antipsychotique atypique ; CZP : clozapine.

Tableau R3 :

Tableau des régressions univariées et des modèles multivariés pour l'EqCPZ.

Valeur de p pour des régressions linéaires.

FGA : antipsychotique typique
 SGA : antipsychotique atypique
 CPZ : clozapine

population	régressions univariées										régressions multivariées									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	1	2	
	β=137,31 p=0,056	β=-843,13 p=0,001	β=-650,07 p=0,042	β=-750,95 p=0,001	β=-1546,99 p=0,001	β=-1177,37 p=0,02	β=61,25 p=0,041	β=40,73 p=0,014	β=32,88 p=0,007	β=49,36 p=0,029	β=84,08 p=0,003	β=64,17 p<0,0001	β=374,39 p=0,001	β=237,04 p=0,048	β=228,55 p=0,002	β=137,31 p=0,055	β=24,4 p<0,051	β=-0,046 p=0,007	β=-879,58 p=0,001	β=-866,84 p=0,007
durée d'hospitalisation (jours)																				
FGA (modalité absente)																				
Clozapine (modalité absente)																				
association (modalité absente)																				
FGA+FGA (modalité absente)																				
CPZ+FGA (modalité absente)																				
comorbidités et symptômes associés																				
Calgary score total																				
CRSAS score total																				
durée d'évolution (mois)																				
SANS score total																				
SANS sous-scores																				
LARS score total																				
curiosité intellectuelle																				
implication émotionnelle																				
LARS sous-scores																				
activité et prise d'initiative																				
autocritique																				
BMIQ score total																				
modèle eqCPZ	0,134	0,208	0,077	0,191	0,289	0,196	0,078	0,11	0,16	0,088	0,154	0,26	0,185	0,073	0,167	0,069	0,138	0,355	0,432	
constante	528,44	1286,31	1472,5	1311,31	2601,6	2291,6	719,37	46,04	1426,185	323,65	439,9	2201,32	1767,86	1623,21	1463,4	207,7	5326,86	162,64	2390,58	

	régressions univariées							régression multivariée données manquantes n=2					
	1	1	1	1	2	3	4		5	6	7		
population	$\beta=0,009$ $p=0,033$												
durée hospitalisation (jours)													
QI vocabulaire	$\beta=-0,06$ $p=0,037$												
type de prescription													
FGA (modalité absente)													
clozapine (modalité absente)					$\beta=0,44$ $p=0,029$								
association (modalité absente)						$\beta=-0,64$ $p<0,0001$							$\beta=-0,64$ $p<0,0001$
co-prescriptions													
hypnotique (modalité absente)						$\beta=-0,44$ $p=0,048$							
comorbidités et symptômes associés													
Calgary score total						$\beta=0,04$ $p=0,026$							
CRSAS score total									$\beta=0,02$ $p=0,032$				
apathie													$\beta=0,03$ $p=0,003$

modèle ln(eqCPZ)	0,164	0,143	0,089	0,307	0,073	0,092	0,085	0,158	0,307
R ²	4,37	4,69	4,16	4,81	4,89	4,36	4,02	5,11	4,87
constante									
									0,084
									4,81

Tableau R6 :

Tableau des régressions univariées et des modèles multivariés pour ln(BNF).

Valeur de p pour des régressions linéaires.

FGA : antipsychotique typique

		sous-groupes FD vs fd				
		eqCPZ		BNF		
		moyenne +/- DV ou pourcentage FD vs fd	valeur de p	moyenne +/- DV ou pourcentage FD vs fd	valeur de p	
population	âge (années)	36,68 +/- 11,4 vs 35,91 +/- 9,8	0,8	37,89 +/- 10,6 vs 34,98 +/- 10,1	0,32	
	sexe ratio (H/F)	4/1 vs 2,1/1	0,33	2,3/1 vs 2,9/1	0,71	
	IMC	25,98 +/- 4,6 vs 23,92 +/- 5,2	0,15	24,73 +/- 5,2 vs 24,67 +/- 5	0,97	
	QI vocabulaire	4,65 +/- 2,3 vs 6,34 +/- 3,1	0,04	5,17 +/- 2,5 vs 6,1 +/- 3,2	0,25	
	durée d'hospitalisation (jours)	38,86 +/- 35,1 vs 19,11 +/- 13,4	0,04	31,5 +/- 29,6 vs 18,36 +/- 12	0,14	
type de prescription	association	forme retard	35% vs 58,8%	0,09	43,5% vs 54,8%	0,41
		FGA	75% vs 41,2%	0,0004	82,6% vs 41,9%	0,003
		SGA	85% vs 88,2%	0,73	95,7% vs 80,6%	0,1
		Clozapine	30% vs 11,8%	0,1	17,4% vs 19,4%	0,85
		association présente	85% vs 35,3%	0,004	91,3% vs 25,8%	<0,0001
		FGA+FGA	22,2% vs 7,7%	0,28	18,2% vs 11,1%	0,63
	but de l'association	FGA+SGA	83,3% vs 76,9%	0,66	81,8% vs 77,8%	0,8
		SGA+SGA	16,7% vs 15,4%	0,92	22,7% vs 0%	0,12
		CPZ+FGA	27,7% vs 0%	0,04	13,6% vs 33,3%	0,56
		CPZ+SGA	11,1% vs 0%	0,21	9,1% vs 0%	0,35
effets secondaires	antipsychotique sédatif	29,4% vs 30,8%	0,94	36,4% vs 12,5%	0,21	
	traitement nécessaire	88,2% vs 76,9%	0,67	81,8% vs 87,5%	0,71	
	Dopaminergique	45% vs 35,3%	0,48	47,8% vs 32,3%	0,25	
	Cholinergique	25% vs 29,4%	0,73	30,4% vs 25,8%	0,71	
	alpha-adrénérique	20% vs 8,8%	0,24	21,7% vs 2/31	0,1	
co-prescriptions	thymorégulateur	5% vs 0%	0,19	4,3% vs 0%	0,24	
	antidépresseur	10% vs 5,9%	0,58	8,7% vs 6,5%	0,76	
	benzodiazépine et équivalent hypnotique	15% vs 23,5%	0,45	21,7% vs 19,4%	0,83	
		50% vs 47,1%	0,83	39,1% vs 54,8%	0,25	
comorbidités et symptômes associés	addiction	30% vs 5,9%	0,02	26,1% vs 6,5%	0,04	
		addiction présente	60% vs 76,5%	0,2	65,2% vs 74,2%	0,48
		tabac	70% vs 76,5%	0,82	65,2% vs 80,6%	0,31
		abus cannabis	55% vs 61,8%	0,24	47,8% vs 67,7%	0,14
		abus alcool	25% vs 32,4%	0,33	26,1% vs 32,3%	0,62
		abus autre substance	30% vs 35,3%	0,69	34,8% vs 32,3%	0,85
	dépression	dépendance cannabis	35% vs 41,2%	0,65	39,1% vs 38,7%	0,98
		dépendance alcool	10% vs 8,8%	0,89	13% vs 6,5%	0,41
		dépendance autre substance	0,5% vs 0%	0,19	4,3% vs 0%	0,24
		Calgary score total	5,15 +/- 5,4 vs 3,35 +/- 3,6	0,15	4,87 +/- 5 vs 3,39 +/- 3,8	0,22
PANSS item 6	2,75 +/- 1,9 vs 2,27 +/- 1,4	0,29	2,7 +/- 1,8 vs 2,26 +/- 1,5	0,33		
CRSAS score total	25,7 +/- 4,2 vs 18,74 +/- 9	0,002	24,78 +/- 4,7 vs 18,74 +/- 9,4	0,007		
schizophrénie	durée d'évolution de la maladie (mois)	14,74 +/- 15,9 vs 12,86 +/- 8,8	0,62	14,54 +/- 15,3 vs 13 +/- 9,7	0,69	
	SANS score total	37,95 +/- 15,1 vs 32,56 +/- 13,1	0,18	38,96 +/- 13,8 vs 31,21 +/- 13,4	0,05	
	SANS sous-scores	pauvreté affective	9,5 +/- 6,4 vs 10,65 +/- 10,3	0,66	10,3 +/- 6,5 vs 10,16 +/- 10,6	0,95
		alogie	6,45 +/- 4,8 vs 5,44 +/- 3,9	0,41	6,87 +/- 4,2 vs 5,03 +/- 4,2	0,12
		anhédonie	7,6 +/- 4,5 vs 4,7 +/- 3,7	0,01	7,04 +/- 4,4 vs 4,87 +/- 3,9	0,06
		attention	10,3 +/- 3,5 vs 9,82 +/- 4,2	0,67	10,48 +/- 3,9 vs 9,65 +/- 3,9	0,44
			4,1 +/- 2,9 vs 4,59 +/- 3,6	0,61	4,26 +/- 3,2 vs 4,52 +/- 3,5	0,78
	PANSS score total	73,8 +/- 14,7 vs 62,18 +/- 19,2	0,02	71,26 +/- 13,3 vs 62,94 +/- 20,9	0,1	
	PANSS sous-scores	symptômes négatifs	18,15 +/- 6,7 vs 18,91 +/- 18,6	0,86	16,7 +/- 6,5 vs 20,07 +/- 19,3	0,43
		symptômes positifs	18,9 +/- 4,3 vs 17,94 +/- 5,4	0,5	18,52 +/- 4,5 vs 18,13 +/- 5,4	0,78
		psychopathie générale	36,75 +/- 7,4 vs 32,97 +/- 6,9	0,06	36,04 +/- 6,5 vs 33,13 +/- 7,7	0,15
	SUMD item 2	1,7 +/- 0,8 vs 4,18 +/- 9,5	0,25	1,61 +/- 0,8 vs 4,48 +/- 9,9	0,17	
	SUMD item 3	1,55 +/- 0,8 vs 1,74 +/- 0,9	0,45	1,48 +/- 0,8 vs 1,81 +/- 0,9	0,17	
apathie	LARS score total	-14,6 +/- 7,6 vs -20,03 +/- 12,2	0,08	-16,35 +/- 7,6 vs -19,26 +/- 12,9	0,34	
	LARS sous-scores	curiosité intellectuelle	-1,75 +/- 0,9 vs -3,53 +/- 4,6	0,09	-1,74 +/- 1 vs -3,7 +/- 4,7	0,05
		implication émotionnelle	-2,4 +/- 1,2 vs -3,21 +/- 0,8	0,005	-2,57 +/- 1,1 vs -3,16 +/- 0,9	0,03
		activité et prise d'initiative	-1,45 +/- 1,9 vs -2,71 +/- 1,2	0,005	-1,96 +/- 1,9 vs -2,45 +/- 1,3	0,27
		autocritique	-1,6 +/- 2,1 vs -3 +/- 1,2	0,003	-2,17 +/- 1,9 vs -2,7 +/- 1,6	0,27
	BMQ score total	161,77 +/- 19,37 vs 154,4 +/- 59,9	0,067	165,67 +/- 17,8 vs 149,53 +/- 63,2	0,35	
qualité de vie	SOQL	56,35 +/- 13,3 vs 57,49 +/- 16,5	0,8	57,44 +/- 13,4 vs 56,77 +/- 16,8	0,88	
	DAI-10	6,95 +/- 1,3 vs 8,19 +/- 10,3	0,6	6,57 +/- 1,6 vs 8,62 +/- 10,7	0,37	

Tableau R7 :

Tableau des analyses de sous-groupes.

Moyenne +/- déviation standard et pourcentages.
Valeur de p selon les tests ANOVA et Chi2.

IMC : indice de masse corporel
FGA : antipsychotique typique
SGA : antipsychotique atypique
CZP : clozapine.

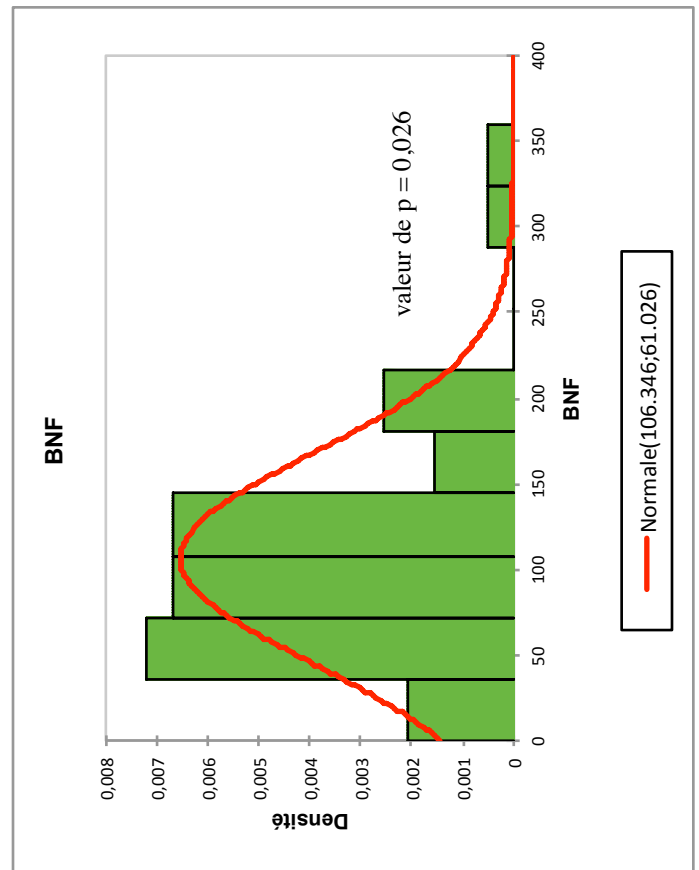
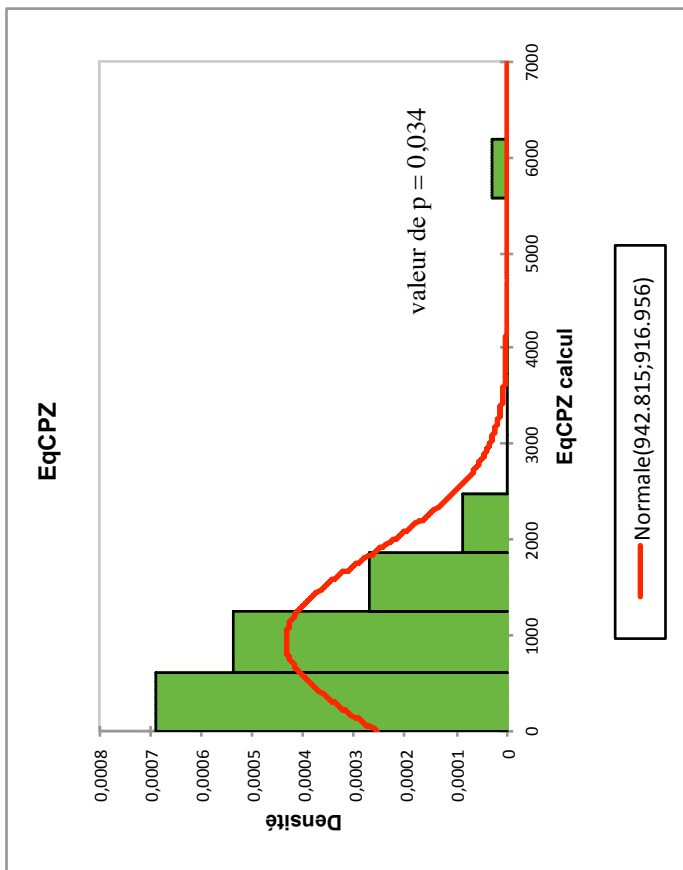
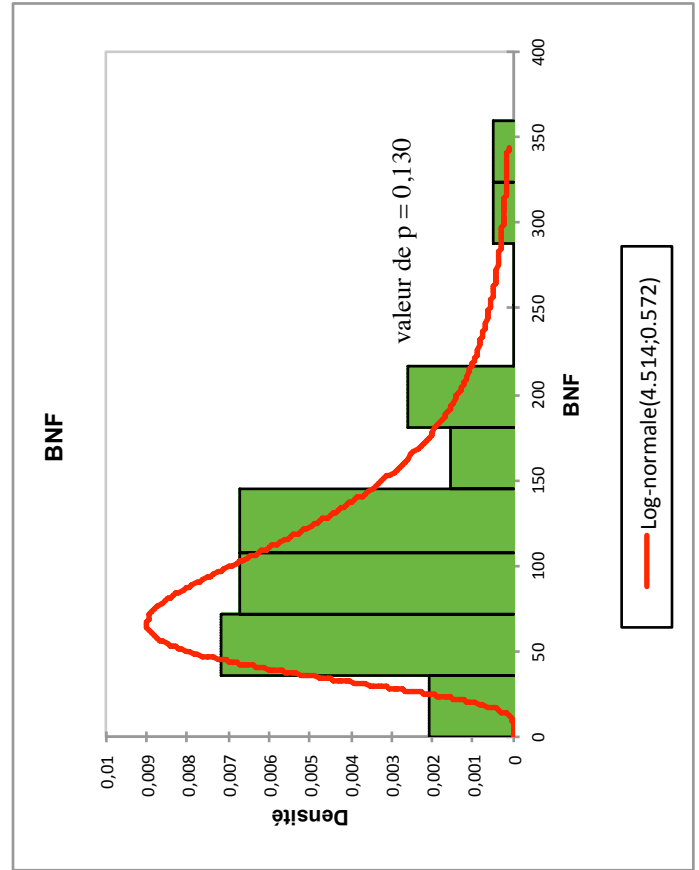
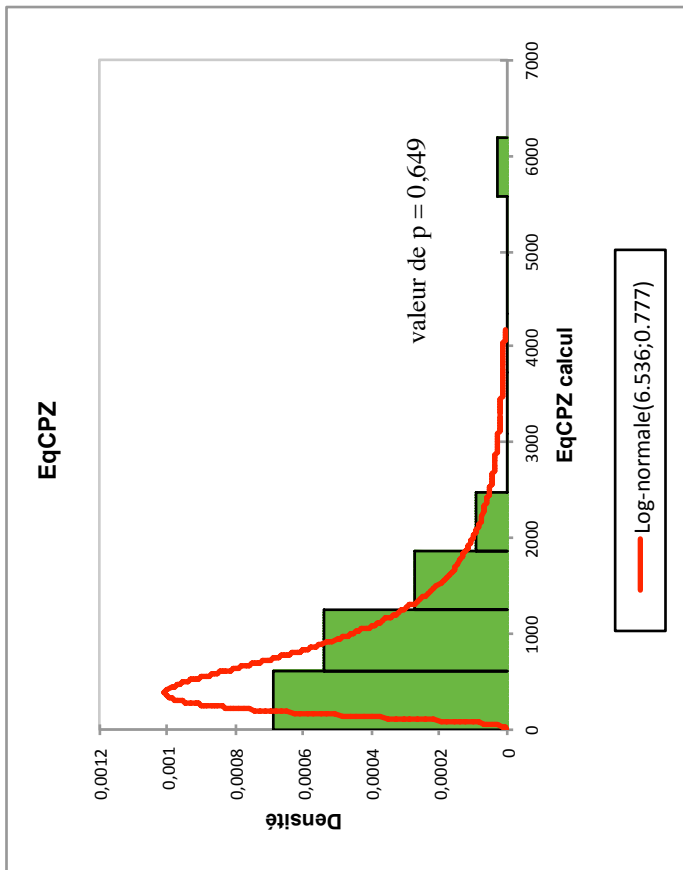


Figure R1 :

Figure des distributions des EqCPZ et BNF.
Tests des loi normales et logarithmiques.

Valeur de p selon le test de Kolgomonov-Smirnov.
Une valeur de p significative exclue l'hypothèse H_0
selon laquelle la variable suit la loi testée.

Tableau S1 :

Tableau des matrices de corrélations entre les divers facteurs significatifs en analyses univariées.

Valeur de p pour les test ANOVA et Chi2.

IMC : indice de masse corporel
 FGA : antipsychotique typique
 SGA : antipsychotique atypique
 CPZ : clozapine.

	population		type de prescription				co-prescriptions		comorbidités et symptômes associés		schizophrénie		apathie				cognition		
	FGA	Clozapine	association présente	FGA+FGA	SGA+FGA	CPZ+FGA	hypnotique	Calgary score total	depression	durée d'évolution de la maladie (mois)	SANS score total	SANS sous-scores	SANS score total	curiosité intellectuelle	implication émotionnelle	activité et prise d'initiative		autocritique	BMQ score total
population																			
QI vocabulaire	0.73	0.34	0.37	0.31	0.56	0.99	0.24	0.09	0.38	0.21	0.51	0.11	0.27	0.88	0.15	0.21	0.94	0.29	
FGA		0.51	<0.0001	0.42	0.01	0.42	0.01	0.44	0.13	0.32	0.04	0.15	0.38	0.06	0.07	0.39	0.95	0.009	
Clozapine			0.66	0.97	0.2	<0.0001	0.14	0.48	0.05	0.16	0.62	0.61	0.53	0.49	0.17	0.004	0.11	0.59	
association présente				0.52	0.08	0.52	0.19	0.37	0.08	0.06	0.02	0.29	0.03	0.03	0.13	0.04	0.72	0.07	
FGA+FGA					0.79	0.79	0.37	0.91	0.08	0.26	0.44	0.16	0.52	0.42	0.47	0.56	0.37	0.46	
SGA+FGA						0.79	0.37	0.91	0.08	0.26	0.44	0.16	0.52	0.42	0.47	0.56	0.37	0.46	
CPZ+FGA							0.23	0.91	0.19	0.18	0.22	0.07	0.64	0.42	0.04	0.17	0.005	0.57	
hypnotique								0.91	0.19	0.18	0.22	0.07	0.64	0.42	0.04	0.17	0.005	0.57	
Calgary score total									0.15	0.42	0.25	0.37	0.27	0.41	0.03	0.64	0.59	0.64	
depression										0.02	<0.0001	0.001	<0.0001	0.49	0.001	0.67	0.22	0.49	
durée d'évolution de la maladie (mois)										0.06	0.07	0.001	0.01	0.2	0.05	0.002	0.28	0.007	
SANS score total										0.59	0.83	0.52	0.29	0.82	0.91	0.48	0.85	0.88	
SANS sous-scores											<0.0001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.79	0.15	
SANS score total											<0.0001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.79	0.15	
curiosité intellectuelle											<0.0001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.36	0.48	
implication émotionnelle											<0.0001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.36	0.48	
activité et prise d'initiative											<0.0001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.36	0.48	
autocritique											<0.0001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.36	0.48	
BMQ score total											0.003	0.001	<0.0001	0.003	0.35	0.008	0.64	0.19	
																0.78	0.25	0.61	
																	0.86	0.77	

IV. DISCUSSION

Cette étude ancillaire à l'étude prospective des dimensions de l'apathie dans la schizophrénie a été réalisée dans plusieurs services hospitaliers de Montpellier, Marseille et Nice entre 2011 et 2014. Le recueil du traitement avec posologies était indispensable à l'inclusion selon nos critères. Il était réalisé par le psychologue chargé de recherche de chaque centre. N'étant pas une étude pharmacologique, ce recueil des traitements au sein du PHRC a pu faire l'objet de disparités entre les centres et dans le temps pour un même centre.

1. POPULATION TOTALE (TROIS CENTRES)

a. Des populations hétérogènes : en lien avec les antipsychotiques ?

La différence significative de l'**Indice de Masse Corporel (IMC)** entre les centres (valeur de $p < 0,003$) pourrait être en partie expliquée par le taux de prescription des antipsychotiques de seconde génération (SGA), notamment la clozapine, qui, d'après les méta-analyses établissant un classement des antipsychotiques sur cet aspect, est l'antipsychotique induisant le plus de prise de poids avant l'olanzapine, la quétiapine puis la rispéridone (Franck et Thibault, 2005b). Ainsi, l'IMC moyen du centre 1 est le plus élevé (28,9 kg/m² vs 27 et 24,6 dans les centres 2 et 3) avec 35,5% des prescriptions comprenant de la clozapine (versus 29,4% et 18,5% dans les centres 2 et 3). Cependant en population totale, il n'existe pas d'association significative entre IMC et prescription de SGA (valeur de $p > 0,13$), ni entre IMC et prescription de clozapine (valeur de $p > 0,2$).

Il existe également une différence significative des scores moyens au **subtest vocabulaire de la WAIS** entre les centres (valeur de p 0,006) qui pourrait être en lien avec la variation de la dose totale d'antipsychotiques. Ce test est sensible aux troubles de la mémoire de travail et les antipsychotiques peuvent altérer les capacités attentionnelles du patient. Et il existe en effet une association significative entre dose cumulée d'antipsychotiques (EqCPZ uniquement) et le score au subtest vocabulaire de la WAIS (valeurs de p 0,0002). L'utilisation d'anticholinergiques pour lutter contre les symptômes extrapyramidaux est également pourvoyeuse de troubles mnésiques secondaires (De Nayer, 2008). Il n'est cependant pas noté d'association significative entre eqCPZ ou BNF et prescription d'anticholinergiques en population totale (valeur de p 0,1 dans les deux modalités de calcul de dose cumulée d'antipsychotique).

Si l'on procède à une analyse par centre, on note malgré tout que le centre 3 présente le score 'vocabulaire' le plus altéré (5,7 points), la dose moyenne d'antipsychotiques la plus élevée (942,8 mg/jour EqCPZ) et le taux de prescription d'anticholinergiques le plus important (27,8%). Il existe sur ce centre une association significative entre dose cumulée d'entipsychotiques (BNF, $\ln(\text{eqCPZ})$ ou $\ln(\text{BNF})$) et score 'vocabulaire' (valeurs de p respectivement 0,03 – 0,03 et 0,04), mais pas entre score 'vocabulaire' et traitement anticholinergique (valeur de p 0,64). Le centre 1 a pour sa part le score le plus préservé (8,6 points), la dose moyenne d'antipsychotiques la plus basse (567,4 mg/jour EqCPZ) et le taux de prescription de correcteurs le plus bas (9,7%). Il n'y existe cependant pas d'association significative entre score 'vocabulaire' et dose cumulée d'antipsychotiques (EqCPZ, BNF, $\ln(\text{EqCPZ})$ ou $\ln(\text{BNF})$) (valeurs de p respectivement 0,77 – 0,52 – 0,96 et 0,43) ni entre score 'vocabulaire' et prescription de correcteur anticholinergique (valeur de p 0,64).

On peut donc supposer que l'indice vocabulaire est altéré par la dose d'antipsychotiques par deux mécanismes : les effets néfastes de certains antipsychotiques et éventuellement ceux des

anticholinergiques co-prescrits (ces derniers étant requis plus souvent en cas de fortes doses),. Mais cette seconde hypothèse nécessiterait d'être vérifiée sur un échantillon plus grand. On peut par ailleurs trouver une autre explication à cette différence significative du score 'vocabulaire' entre les centres : la variation des capacités verbales selon le niveau socio-éducatif. A notre connaissance, les secteurs où s'est réalisée cette étude pour le centre 3 concernent des quartiers populaires avec une proportion importante de patients issus de l'immigration, ce qui pourrait également avoir eu une influence sur le score moyen au subtest vocabulaire de la WAIS, en dehors de toute altération des capacités attentionnelles par la dose d'antipsychotiques.

La répartition des **addictions et abus de substances** est assez étonnante, le centre 3 cumulant les proportions les plus importantes pour : addiction toutes substances confondues, tabagisme actif, abus de cannabis, d'alcool, d'autres substances, addiction au cannabis, à l'alcool. Seule l'addiction à une autre substance est majoritaire au centre 1. Ces disparités vont dans le sens d'une hétérogénéité éventuelle des milieux socio-économiques des trois centres, l'addiction à la cocaïne du centre 1 pouvant correspondre à des milieu plus aisés, et l'addiction à l'alcool ou au cannabis relevée dans le centre 3 à des milieux moins favorisés, comme évoqué précédemment. Il serait également possible de penser qu'une partie de cette différence soit en lien avec la prise en charge des addictions/abus : qualité du dépistage de cette comorbidité, efficacité du réseau ELSA (Equipes de Liaison et de Soins en Addictologie) au sein de chaque centre hospitalier, consultations d'addictologie par un psychiatre du service, recommandations locales pour la promotion et la coordination d'un suivi addictologique par le psychiatre référent,...

La question d'un éventuel biais de recueil intercentre nous paraît également justifiée, comme par exemple la cotation plus stricte des addictions et abus au centre 3.

La très grande proportion de **patients tabagiques** (74,1%) ou **consommant du cannabis** (98,2% - 38,9% addiction, 59,3% abus) dans le centre 3 pourrait être mise en relation avec la dose cumulée moyenne et la proportion de fortes doses supérieures aux deux autres centres, dont les consommations de toxiques ne sont pas aussi massives. En effet, la fumée de tabac et de cannabis est un inducteur du cytochrome P450 1A2, qui participe au métabolisme de certains antipsychotiques tels que la clozapine ou l'olanzapine (Mallet, 2013). Des doses plus importantes d'antipsychotiques sont donc nécessaires en cas de tabagisme actif ou de consommation de cannabis. Il n'existe cependant pas d'association significative entre doses d'antipsychotiques (EqCPZ, BNF, ln(EqCPZ) ou ln(BNF)) et addictions, consommation de cannabis ou tabagisme dans le centre 3.

Parmi les **différences significatives des scores aux autres échelles**, seul l'effet centre concernant les scores à la SUMD est en concordance avec la variation de la dose (items généraux « effet du traitement » et « conséquences sociales de la maladie »). A la SUMD, un score haut correspond à une altération de l'insight. Le centre 3 présente significativement des scores plus hauts que les autres centres (valeurs de p 0,0005 et 0,003). La qualité de l'insight pourrait être en lien avec la dose mais n'ayant que deux items nous ne pouvons pas conclure avec certitude.

Notons par ailleurs qu'il existe un effet centre significatif sur le score à la SANS, reflétant la symptomatologie négative de la schizophrénie, et au sous-score des symptômes positifs à la PANSS, ce qui souligne là encore l'hétérogénéité de la population totale dans notre étude. De nouveau, le centre 3 présente le score le plus haut pour la dimension positive à la PANSS, possiblement en partie en lien avec la dose cumulée d'antipsychotiques plus élevée.

b. Des prescriptions d'antipsychotiques hétérogènes : pratique et recommandations

La réponse au traitement supposée peut être interprétée à travers l'utilisation de la clozapine. Dans la littérature plus d'un tiers des patients ont une réponse insatisfaisante au traitement antipsychotique bien conduit (Leucht, 2013). L'usage de la clozapine n'est ici pas significativement différent entre les 3 centres bien que des tendances se dégagent. En dehors de prescription de clozapine, les stratégies en cas d'inefficacité sont notamment l'augmentation de la dose et/ou l'utilisation d'une combinaison d'antipsychotiques. Pour exemple, dans notre étude, la sous-utilisation de clozapine (centre 3 : 18,5%) est concomitante :

- à la prescription de doses plus élevées, mais non associée significativement à celles-ci (moyenne de 942,8mg/jour d'eqCPZ - association significative uniquement entre prescription de clozapine et ln(BNF), valeur de p 0,03) ;
- à un taux de polythérapies plus important (37% pour le centre 3 en EqCPZ – association non significative entre prescription de clozapine et association de plusieurs antipsychotique, valeur de p 0,66).

Forts de cet exemple, nous supposons donc que les trois centres auraient des habitudes de prescription différentes, conduisant à des doses cumulées moyennes différentes.

Le centre 1 semble avoir pour habitude de prescrire des antipsychotiques atypiques très majoritairement (96,8% SGA vs 16,1% FGA), de la clozapine (35,5%), le tout par voie orale (96,8%). Bien que les différences entre les centres ne soient pas statistiquement significatives, c'est le centre qui recourt le moins à la polythérapie d'antipsychotiques (41,9% vs 47,1 et 53,7% dans les centres 2 et 3, valeur de p 0,57). Parmi ces associations, plus de la moitié concerne la clozapine (53,8%), c'est à dire que la moitié des associations concernent a priori des patients résistants. Moins du tiers des associations pouvaient être considérées à visée

‘sédative’ (30,8%). Et bien qu’il n’y ait pas de différence significative intercentre pour la prescription des benzodiazépines (BZD), parmi les traitements sédatifs, l’utilisation d’une BZD seule est supérieure aux autres centres (55,5% vs 40 et 34,2% pour les centres 2 et 3, valeur de p 0,12). Lorsqu’une sédation et/ou une anxiolyse sont nécessaires, ce centre paraît donc prescrire plus souvent une BZD seule qu’un antipsychotique sédatif. ***Ce serait donc le centre qui se rapprocherait le plus des recommandations actuelles*** : SGA en première intention, clozapine en cas de résistance, polythérapie en dernier recours (après la clozapine seule, coprescription de clozapine et d’un deuxième antipsychotique). Avec une dose cumulée moyenne à 567,4 mg/jour d’équivalent chlorpromazine, ce centre se situe également dans la fourchette de doses recommandée pour le traitement d’entretien (BNF moyen de 74,3%), avec la proportion de fortes doses détectées la plus faible (22,6% EqCPZ et BNF).

Le centre 2 semble avoir pour habitude de prescrire des molécules atypiques et classiques (94,1% et 47,1%), plus souvent par voie orale (82,3%). La polythérapie concerne un peu moins de la moitié des patients (47,1%) et possède une composante sédative à chaque fois (100% des associations comprennent un antipsychotique classique (FGA) sédatif et un quart des associations ont en plus une autre composante). La clozapine concerne un peu moins du tiers des prescriptions (29,4%) et 40% des polythérapies. La dose cumulée moyenne est de 770,8 mg/jour équivalents chlorpromazine avec un BNF moyen de 105%. Selon la méthode utilisée pour l’estimation de la dose, les taux de fortes doses sont extrêmement différents, sans que nous ne soyons parvenues à en comprendre la cause (29,4% vs 52,9% pour respectivement EqCPZ et BNF). Ce centre pourrait ***réduire la proportion de ses polythérapies d’antipsychotiques en prescrivant plus souvent une BZD seule lors des besoins d’anxiolyse/sédation***, pratique retrouvée dans seulement 20% des cas pour cette étude.

Le centre 3 a pour habitude de prescrire des antipsychotiques typiques dans 59,3% des cas - ce qui fait de ce centre le plus gros prescripteur de ces molécules - avec 87% d'agents atypiques et dans la moitié des cas sous forme retard (50%). C'est le centre qui recourt le moins à la clozapine (18,5% des prescriptions et 19,3% des associations). L'absence de réponse satisfaisante au traitement étant la raison la plus fréquente pour augmenter ou associer les antipsychotiques, la dose moyenne est la plus élevée et les patients sont en plus grande proportion à recevoir des doses élevées (bien que cette différence intercentre ne soit pas statistiquement significative). La dose moyenne est de 942,8 mg/jour d'équivalents chlorpromazine, avec 37% ou 42,6% fortes doses selon les deux méthodes de calcul (EqCPZ et BNF). La polythérapie d'antipsychotiques concerne plus de la moitié des prescriptions (53,7%) avec une composante sédatrice pour 83,3%. La prescription d'une BZD seule ne concerne qu'un tiers des prescriptions sédatrices (34,2%).

Par ailleurs, tous traitements des effets secondaires des antipsychotiques confondus (contre les symptômes parkinsoniens, le ralentissement du transit et la constipation, ou encore la sécheresse buccale), le centre 3 en prescrit dans 38,8% des cas (vs 9,7 et 17,6% pour les centre 1 et 2). Cela ne peut être rapporté à la variation de la dose, l'association entre eqCPZ ou BNF et traitement des effets secondaires n'étant pas significative (valeurs de p 0,16 à 0,55). Pour justifier une telle différence, les habitudes de prescription différentes sont certainement plus imputables. Notamment pour les correcteurs anticholinergiques dont l'utilisation peut révéler des différences de stratégies thérapeutiques selon le centre prescripteur : traitement prophylactique ou curatif. L'hypothèse d'un traitement prophylactique sur le centre 3 pourrait d'ailleurs expliquer des doses moyennes plus élevées, puisque, lors d'une titration, on ne prescrit pas de correcteur afin d'identifier la dose optimale (dose thérapeutique jusqu'à l'apparition de parkinsonisme minime).

Les traitements anticholinergiques peuvent masquer la survenue d'une dyskinésie tardive (potentiellement irréversible) et interférer avec les bénéfices attendus d'un traitement

antipsychotique : effets secondaires anticholinergiques par blocage des récepteurs cholinergiques périphériques (constipation, sécheresse buccale) et centraux (troubles mnésiques, voire symptômes psychotiques) (De Nayer, 2008). Leur utilisation prophylactique n'est pas donc recommandée, et si des anticholinergiques sont prescrits en début de traitement, cette comédication doit être régulièrement réévaluée (Bohacek, 1990). Dans l'hypothèse d'une prescription prophylactique de correcteurs anticholinergiques, augmenter les pratiques de titration dans le centre 3 pourrait avoir des effets à plusieurs niveaux :

- Réduction de la prescription des anticholinergiques.
- Réduction de la dose cumulée moyenne.

Avec pour conséquences,

- La réduction des risques liés à l'utilisation de doses élevées d'antipsychotiques,
- La réduction des effets secondaires cholinergiques périphériques (troubles du transit) et de leur traitement,
- La réduction des effets néfastes des antipsychotiques et des anticholinergiques sur les capacités attentionnelles et la mémoire.

Le centre 3 serait ainsi le centre qui se rapprocherait le moins des recommandations. Comparativement à celles-ci et aux pratiques des autres centres, *ne pas recourir à l'utilisation prophylactique de correcteur, remplacer les associations d'antipsychotiques sédatives par la prescription de BZD, et prescrire de la clozapine plus tôt dans l'algorithme de prescription participeraient éventuellement à faire baisser la dose moyenne et la proportion de polymédications d'antipsychotiques.*

Et enfin pour ce centre, devant la forte proportion consommations de toxiques, s'il n'y a pas eu un biais de recueil avec un dépistage plus systématique, il nous paraît important d'envisager une réévaluation des pratiques de prise en charge des addictions ou abus de substances, ce qui pourrait participer à réduire les doses cumulées d'antipsychotiques.

2. CENTRE 3 - MONTPELLIER

a. Les polythérapies et les antipsychotiques classiques augmentent la dose

Comme attendu, l'utilisation d'une combinaison d'antipsychotiques augmente significativement la dose cumulée d'antipsychotiques. Il existe également une association significative entre la prescription d'un antipsychotique classique (ou FGA) et la dose d'antipsychotique. Ces associations sont retrouvées à la fois dans les analyses univariées, multivariées et de sous-groupes.

Il faut se rappeler que le centre 3 utilise un FGA dans 59,3% des prescriptions et un SGA dans 87% des prescriptions, avec 53,7% de polythérapies. Et l'utilisation de deux antipsychotiques (ou plus) dans une visée sédatrice est présente pour 83,3% des polythérapies.

Il serait donc envisageable que l'utilisation d'un FGA soit associée à la dose parce que sa prescription vient souvent compléter un premier traitement antipsychotique. Les matrices de corrélation montrent d'ailleurs que la polythérapie d'antipsychotiques est associée significativement à la prescription d'un FGA (valeur de $p < 0,0001$).

b. Le score du subtest vocabulaire est altéré par l'augmentation des doses

Nous avons émis cette hypothèse et celle de niveaux socio-éducatifs différents pour expliquer l'effet centre significatif sur les scores aux items 'vocabulaire' de la WIAS, ce qui paraît se confirmer avec les analyses d'associations, de régressions univariées et les associations significatives du groupe 'fortes doses' dans le centre 3. Nous avons également proposé que l'utilisation d'anticholinergiques participerait aux variations de ce score. Mais l'association entre score 'vocabulaire' et traitement anticholinergique n'est pas significative dans le centre 3, ne permettant pas d'étayer cette hypothèse. Cette association entre doses d'antipsychotiques et prescription d'anticholinergiques est pourtant habituellement retrouvée dans la littérature (Xiang, 2011). L'absence d'association entre dose cumulée et prescription

d'anticholinergiques dans notre étude tendrait à confirmer ainsi l'hypothèse d'une utilisation prophylactique, qui perturberait nos résultats et masquerait une éventuelle association entre dose d'antipsychotiques et prescription d'anticholinergiques.

Par ailleurs, il existe au sein de notre étude une association significative entre le score vocabulaire et l'apathie évaluée par le score total de la LARS (valeur de p 0,04), l'apathie étant elle-même corrélée à la dose d'antipsychotiques (valeurs de p entre 0,003 et <0,0001). Ce résultat pourrait être en lien avec le fait que les tests cognitifs sont sensibles à la motivation (Kebir et Tabbane, 2005).

La dose cumulée d'antipsychotiques influencerait donc la réussite du test 'vocabulaire' par le biais de troubles attentionnels et mnésiques et ainsi que par le biais de l'apathie.

c. Les fortes doses favorisent les troubles du sommeil

La prise d'antipsychotiques peut induire des réactions paradoxales, qui se caractérisent par une agitation psychomotrice, une impossibilité à rester immobile, ce qu'on appelle l'akathisie. La composante motrice peut être minime ou absente, ce qui conduit à des erreurs d'attribution de la tension interne subjective décrite par le patient (par exemple, attribution à une recrudescence psychotique ou à des troubles anxieux). L'akathisie serait un des symptômes secondaires les plus mésestimés (Fakra, 2015). Elle correspond au déficit relatif de dopamine dans les ganglions de la base secondaire au blocage des récepteurs D₂ par les antipsychotiques (Sthal, 2010). Prescrire un antipsychotique sédatif est alors contre-productif, mais c'est parfois le cas si le prescripteur n'identifie pas ces symptômes comme de l'akathisie.

Dans notre étude, l'utilisation d'un hypnotique est corrélée à la dose dans plusieurs analyses, notamment au sein des sous-groupes à fortes doses (30% vs 5,9% pour les faibles doses en EqCPZ, valeur de p 0,02 et 26,1% vs 6,5% en BNF, valeur de p 0,04). Il serait donc possible d'envisager qu'à fortes doses, les patients nécessitent un hypnotique pour parvenir à se poser

au lit. Il est par ailleurs noté une association significative entre hypnotique et FGA (valeur de $p < 0,01$). Or, d'une part les FGA sont associées aux fortes doses, et d'autre part les FGA sont plus susceptibles de bloquer les voies dopaminergiques motrices, pouvant donc participer à un processus akathisique.

La prescription d'un hypnotique est également significativement associée à une composante spécifique de l'apathie qui est 'l'activité et la prise d'initiative' (valeur de $p < 0,03$). Une inactivité physique peut occasionner des troubles du sommeil, et des difficultés à initier une activité pourrait être en lien avec une difficulté pour initier le rituel du coucher sans une incitation supplémentaire.

Toutes ces hypothèses pourraient être intriquées pour favoriser les troubles du sommeil chez un patient recevant une forte dose d'antipsychotiques.

d. La sévérité de l'apathie varie avec la dose

Il est retrouvé dans notre étude une association significative entre la dose cumulée et l'apathie : sous-score 'apathie' de la SANS, score total de la LARS qui évalue l'apathie, sous-scores de la LARS 'implication émotionnelle', 'activité et prise d'initiative'. Cette association s'appuie donc sur plusieurs dimensions de l'apathie. Parmi les symptômes négatifs, l'apathie est la seule dimension à se retrouver associée à la dose cumulée. L'apathie serait donc le symptôme négatif le plus lié à la dose. Cependant cette association disparaît dans les analyses multivariées, et seules les analyses des sous-groupes fortes doses permettent d'étayer cette hypothèse.

L'apathie impliquerait un déficit en dopamine, sérotonine et noradrénaline au niveau du cortex préfrontal de façon diffuse, des centres des « pulsions » dans l'hypothalamus et du centre « du plaisir » dans le nucléus accumbens (Stahl, 2010).

Dans les années 90, Lader et Lewander ont décrit pour les antipsychotiques typiques le « syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques » (SDIN) comme étant très proche des symptômes négatifs de la schizophrénie non traitée (Lader, 1993 ; Lewander, 1994). Puis, la généralisation des antipsychotiques atypiques et leur activité antagonisme 5-HT_{2A} réduisant la iatrogénie neurologique ont, plus ou moins, fait tomber ce concept dans l'oubli. Avec l'utilisation d'antipsychotiques atypiques dans les troubles bipolaires, certains auteurs renouent avec ce concept face à l'aggravation de certains patients par une symptomatologie négative qui n'est pas mieux expliquée par la bipolarité des patients (Ueda, 2016). D'un point de vue pharmacologique, le SDIN serait causé par l'inhibition du système de récompense dopaminergique par l'antagonisme D₂, avec une participation extrapyramidale, qui majore l'inactivité, l'indifférence et l'apathie (Ueda, 2016).

On pourrait donc penser que les fortes doses d'antipsychotiques dans notre étude aggraveraient l'apathie et donc altèreraient les scores des échelles l'évaluant. Notre étude révèle d'ailleurs plusieurs associations significatives entre l'apathie et l'utilisation des antipsychotiques (FGA et sous-score apathie de la SANS, valeur de p 0,04 ; CZP+FGA et dimension 'activité et prise d'initiative', valeur de p 0,04 ; polythérapie et dimensions 'curiosité intellectuelle', 'implication émotionnelle', 'capacité d'autocritique', valeurs de p respectivement 0,03 – 0,03 et 0,04).

Par ailleurs, la composante sociale des symptômes négatifs a été explorée par la CRSAS qui évalue l'anhédonie sociale. Elle aussi, est significativement associée à la dose d'antipsychotiques en analyses univariées (valeurs de p 0,001 à 0,03) et dans les analyses de sous-groupes fortes doses (EqCPZ ou BNF, valeur de p respectivement 0,002 et 0,007)

L'aspect motivationnel, exploré par le BMQ dans notre étude, n'est pour sa part pas associé significativement aux doses d'antipsychotiques, que ce soit en analyses univariées ou en analyses de sous-groupes.

e. Le groupe forte dose n'a pas de symptômes dépressifs différents

Les symptômes dépressifs ont été évalués par l'échelle de Calgary (CDSS) spécifique à la schizophrénie. Les scores à la CDSS sont associés à la dose au sein de plusieurs de nos analyses univariées (valeurs de p 0,024 à 0,04) mais ne sont pas une caractéristique significative des patients à fortes doses en analyse de sous-groupes (valeur de p 0,15 et 0,22 pour EqCPZ et BNF).

Cela pourrait impliquer que pour les corrélations retrouvées il y aurait la participation d'une autre variable corrélée à la dose et au score à la CDSS. Nous avons en effet mis en évidence une association significative entre les scores de la CDSS et les scores de la SANS (valeur de p 0,02), de la dimension 'apathie' de la SANS (valeur de p <0,0001), de la LARS (valeur de p 0,001) et des dimensions 'curiosité intellectuelle' (valeur de p <0,0001) et 'activité et prise d'initiative' (valeur de p 0,0001) de la LARS. On pourrait supposer que c'est par le biais de l'apathie que l'échelle de Calgary ait été corrélée à la dose dans nos analyses univariées, association qui disparaît en analyses multivariées.

Pour une analyse plus juste, peut-être aurait-il fallu décrire les symptômes dépressifs par une variable qualitative, à l'aide du score-seuil de dépression de cette échelle : dépression versus absence de dépression.

f. La qualité de vie ne varie pas avec la dose

Les scores de qualité de vie, évaluée par le S-QoL, ne sont pas associés significativement à la dose cumulée d'antipsychotiques, ce qui va à l'encontre de nos hypothèses de départ, sachant que l'augmentation de la dose favorise les effets indésirables.

Une explication possible serait que l'altération de la conscience des troubles viendrait perturber l'analyse subjective des patients dans notre étude. Les scores du DAI-10 ne sont d'ailleurs pas associés à la dose, ce qui irait dans le sens de cette hypothèse. Une analyse des facteurs cliniques ou pharmacologiques auxquels les scores au DAI-10 et au S-QoL sont préférentiellement associés pourrait permettre de mieux comprendre cette absence d'association.

g. Des modèles prédictifs sans facteur clinique

Les différents modèles prédictifs produits en analyses multivariées dans notre étude ne donnent pas des résultats semblables. Mais ils ont en commun qu'aucun d'eux ne retrouve un facteur clinique du patient ou de la maladie.

Il n'y aurait donc peut-être pas de profil de patient spécifique pour qui les doses seraient élevées. Cela pourrait aussi s'expliquer par un manque de puissance, n'ayant que 54 sujets, alors que les modèles prédictifs de la littérature sont réalisés lors d'audits de prescriptions au niveau national (Royaume-Uni - Lelliot, 2002) ou au niveau d'une région.

On pourrait également supposer que certaines habitudes de prescription ont perturbé la discrimination d'un tel profil, en particulier si ces habitudes ne sont pas celles recommandées par les données scientifiques. Et, il nous a effectivement semblé lors de notre analyse descriptive de la population totale que le centre de Montpellier s'approcherait moins des recommandations actuelles que les deux autres centres, ce qui aurait éventuellement pu jouer un rôle dans l'incapacité des modèles prédictifs à retenir des facteurs cliniques prédictifs.

h. Des modèles prédictifs marqués par l'estimation de la dose

Alors que nos deux méthodes de calcul donnaient des associations et corrélations généralement similaires, les modèles prédictifs obtenus sont très différents, sans aucun chevauchement.

L'estimation de la dose par les équivalences chlorpromazine nous a conduit à tester 3 modèles prédictifs. Le premier retrouvait la durée de l'hospitalisation et comportait de trop nombreuses données manquantes. En effet, pour des raisons logiques, seules les durées d'hospitalisation à temps complet avaient été recueillies (les hospitalisations de jour pouvant se prolonger sur des mois ou des années). Or, comme nous n'avons pas distingué les patients selon leur mode d'entrée dans l'étude, ce modèle prédictif n'était pas valide.

Dans le cas d'une distribution normale, notre deuxième modèle prédictif prévoit que la dose cumulée d'antipsychotiques augmenterait avec la prescription d'antipsychotique classique et/ou de clozapine mais diminuerait lorsque la pathologie est plus ancienne.

En cas de résistance au traitement et d'absence de prescription de clozapine, nous avons vu que les stratégies thérapeutiques pouvaient conduire à une forte dose. Mais la prescription de clozapine devrait normalement permettre d'éviter l'utilisation de fortes doses. Le plus faible recours à la clozapine au centre 3 pourrait avoir perturbé l'analyse de ce facteur et de ce modèle (par exemple en réservant la prescription de clozapine pour les cas de résistance extrême qui, même sous clozapine, requièrent de fortes doses ou des polythérapies).

Dans le cas d'une distribution logarithmique, notre troisième modèle prédictif est plus simple, ne retenant que la prescription d'un FGA comme étant prédictive de l'augmentation de la dose.

Il est vrai qu'au centre 3 nous avons vu que la prescription de FGA se faisait souvent au sein d'une combinaison d'antipsychotiques. Elle pourrait donc être considérée comme un 'marqueur' de la polythérapie et de fortes doses. Mais si on considère la prescription de FGA en monothérapie, cela paraît plus difficile à justifier.

Cependant, il faut se rappeler que les équivalences chlorpromazine ont été fondées sur l'antagonisme D₂. Et, lors de la mise sur le marché des antipsychotiques atypiques, les équivalences chlorpromazine ne paraissaient pas être adaptées aux SGA d'après notre revue de la littérature. Avec une estimation de la dose par les équivalences chlorpromazine, il serait donc envisageable que nos modèles prédictifs de la dose aient conservé l'empreinte de la base théorique de la méthode de calcul de la dose, ne discriminant que les fortes doses de FGA.

L'estimation de la dose par les pourcentages de BNF nous a conduit à deux modèles prédictifs, selon la distribution considérée (normale ou logarithmique). Pour ces deux modèles, seul la combinaison d'antipsychotiques est un facteur prédictif de la dose.

La prévisibilité de ce facteur était connue. Mais ce qu'il est important de remarquer, c'est que l'équivalence de dose avec la BNF est fondée sur la notion de toxicité plus que sur celle de l'efficacité (dose maximale autorisée). Donc, comme pour l'équivalence chlorpromazine, peut-être ce modèle prédictif a-t-il été marqué par les notions de tolérance et de toxicité fondatrice du BNF, ne discriminant que le facteur le plus pourvoyeur d'intolérance au traitement.

3. LIMITES ET PERSPECTIVES

Notre étude comprend plusieurs limites. Tout d'abord le recueil incomplet du traitement antipsychotique et la perte de la puissance de l'étude de ce fait. Nous avons fait d'une variable socio-démographique du PHRC notre variable principale, ce qui a eu ces répercussions ne

serait-ce que pour nos analyses sur le centre de Montpellier qui avait la plus grande proportion de non-inclusion pour faute de recueil complet du traitement.

Le manque de puissance et les données manquantes sont très certainement en cause dans les résultats de nos modèles prédictifs en analyses multivariées.

Les autres limites concernent les limites de l'estimation de la dose cumulée par des équivalences de dose et sont inhérentes à de telles études. Peut-être que les résultats des analyses réalisées avec le BNF sont moins sujets à caution car la table d'équivalence a été fournie par le Royal College of Psychiatrists, tandis que nos équivalences chlorpromazine provenaient de plusieurs tables et donc de plusieurs méthodes de calcul.

Nous aurions également pu mieux évaluer l'association entre la dose et la dépression en transformant la variable quantitative de la CDSS en variable qualitative avec un score seuil de dépression.

Nous n'avions pas distingué les patients inclus au décours d'une hospitalisation à temps complet de ceux inclus par la biais d'une prise en charge en hôpital de jour. En stratifiant notre échantillon de population, nous aurions peut-être trouvé des profils de patients différents, avec une variation de la dose différemment expliquée dans ces deux groupes. Mais cela aurait encore diminué nos effectifs.

Perspectives :

Concernant nos modèles prédictifs, une même étude portant sur de grands effectifs pourrait permettre de révéler plus de facteurs prédictifs, notamment cliniques, avec plus de puissance.

Et bien que nous n'ayons pas pu modéliser avec certitude le profil des patients recevant de fortes doses d'antipsychotiques, il nous paraît toujours pertinent que d'autres études puissent s'y intéresser. Nous proposons par exemple :

* Une étude observationnelle sur un grand nombre de sujets, incluant la recherche systématique des effets secondaires éventuels par un entretien structuré et des échelles de

cotation spécifiques. Avec la recherche systématique de l'akathisie, une telle étude pourrait étudier plus finement l'association entre la dose et la prescription d'hypnotiques.

* Une étude observationnelle prospective sur un grand nombre de sujets évaluant les symptômes négatifs, et plus particulièrement l'apathie pourrait permettre d'étudier la variation de cette symptomatologie avec la variation de la dose cumulée d'antipsychotiques chez un même patient au cours du suivi. Une telle étude aurait pour perspective de déterminer la participation des antipsychotiques atypiques dans la symptomatologie négative.

Le concept de syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques, décrit en 1992, pourrait d'ailleurs faire l'objet d'une réévaluation aux vues des pratiques actuelles, notamment dans le traitement des troubles bipolaires.

Concernant le traitement de nos données, nous pourrions envisager d'analyser la concordance des deux méthodes utilisées pour le calcul de la dose. La littérature retrouve d'ailleurs une bonne corrélation de ces deux modèles (Yorston et Piney, 2000 ; Hung, 2007 ; Sweileh, 2014).

Il serait également possible d'approfondir cette étude en utilisant les données dans des analyses *a posteriori*. Ce type d'analyses permet l'étude de phénotypes et correspond mieux au travail de recherche scientifique mené autour de la caractérisation des phénotypes : des variables inattendues peuvent en émerger, suggérant parfois des pistes physiopathologiques nouvelles. Les phénotypes sont, dans un premier temps, identifiés par des analyses dites « en composante principale » sur l'ensemble des variables (à l'exclusion des données traitant de la qualité de vie car ce sont des données non phénotypiques). Pour notre étude cela correspondrait à 55 variables. Les analyses statistiques se feraient ensuite entre les phénotypes déterminés et la dose d'antipsychotiques. Un large échantillon représentatif de la population

des patients schizophrènes en France est cependant nécessaire pour ce type d'analyses, ce qui rend de telles analyses délicates à réaliser sur notre échantillon actuel.

Concernant les implications pratiques de ce travail, nous sommes certains que l'analyse de nos habitudes de prescription ne peut que profiter à nos patients.

La comparaison des prescriptions au sein de cette étude a mis en évidence qu'une partie de l'hétérogénéité clinique des trois échantillons de patients pourrait être expliquée par des différences de prescription au sein des trois centres.

Notre étude a mis en évidence des associations entre la dose cumulée d'antipsychotiques et la prescription d'hypnotiques, l'apathie et l'anhédonie sociale. Ces corrélations nous amènent à penser qu'il serait important d'identifier les fortes doses et d'en réduire la prescription.

En pratique courante, utiliser les équivalents chlorpromazine est fastidieux, alors que le pourcentage de BNF est un outil simple et rapide. Sans aller jusqu'au modèle britannique où les fortes doses doivent être enregistrées auprès des autorités du médicament et documentée dans le dossier du patient, on pourrait s'inspirer de leur méthodologie afin de dépister les fortes doses qui s'ignorent.

Sachant que les logiciels de prescription hospitaliers connaissent les doses maximales autorisées en France (l'AMM) pour alerter le prescripteur d'une prescription « hors-AMM », il serait peut-être possible de paramétrer ces logiciels pour que la dose d'un antipsychotique soit exprimée en % d'AMM, que le logiciel calcule le % d'AMM en cas de co-prescription d'antipsychotiques et qu'il alerte le médecin en cas d'une prescription au delà des 100%. Le médecin serait ainsi plus vigilant dans la surveillance de son patient. Comme le préconisent les recommandations du Royal College of Psychiatrists, le médecin s'assurerait alors de l'absence de contre-indications à une forte dose, d'interactions médicamenteuses allongeant l'intervalle QT, et vérifierait qu'un ECG et un bilan biochimique aient été réalisés récemment.

Dans un premier temps, afin de sensibiliser les médecins à l'intérêt d'un tel système, nous proposons qu'un audit soit réalisé sur une journée à l'hôpital de la Colombière avec le relevé de toutes les prescriptions d'antipsychotiques par les services informatiques. Pour chaque patient, le % d'AMM serait calculé et communiqué au prescripteur. Chaque prescripteur connaîtrait ainsi son taux de prescription de fortes doses et son taux de polythérapies d'antipsychotiques. Nous faisons l'hypothèse qu'il en sera probablement étonné.

ANNEXES

Annexe 1 : « Antipsychotic Dosage Ready Reckoner - Version 6 » du Prescribing Observatory for Mental Health (POMH)

Annexes 2a et b : Check-list et formulaire de suivi des fortes doses du NHS - Royaume-Uni («High Dose Antipsychotic Therapy Checklist» et «High Dose Antipsychotic Therapy Monitoring Sheet»)

Annexe 3 : Tableaux des EqCPZ utilisés

Annexe 4 : Synthèse des visites du PHRC Apathie et de l'étude

Annexe 1 : Antipsychotic Dosage Ready Reckoner - Version 6

Issu du programme du College Center for Quality Improvement du Prescribing Observatory for Mental Health (POMH), Mars 2015



ANTIPSYCHOTIC DOSAGE READY RECKONER - VERSION 6

March 2015 - Always check you are using the latest version

Oral antipsychotics

Dose in mg/day

	5	10	15	20	25	30	33	40	45	50%	55	60	67	70	75	80	85	90	95	100%
Amisulpride	Oral						400			600			800			1000				1200
Aripiprazole	Oral						10			15			20							30
Asenapine	Oral			5						10				15						20
Benperidol	Oral						0.5			0.75			1							1.5
Chlorpromazine	Oral	100	150			300				500		600			750					1000
Clozapine	Oral			150			300	400		450		600								900
Flupentixol	Oral			3			6			9			12			15				18
Haloperidol	Oral	2			5					10		12		15						20
Levomepromazine	Oral	100			250					500				750						1000
Lurasidone	Oral				37					74				111						148
Olanzapine	Oral				5		7.5			10				15						20
Paliperidone	Oral				3					6				9						12
Pericyazine	Oral				75		100			150			200							300
Perphenazine	Oral		4							12			16							24
Pimozide	Oral	2	4	4	6	6	8			10		12								20
Promazine	Oral			150			300			400				600						800
Quetiapine*	Oral	75	100	150			300			375		450			600					750
Risperidone	Oral		2		4		6			8				12						16
Sulpiride	Oral			400			800			1200			1600		2000					2400
Trifluoperazine**	Oral	5	10		15		20			25		30		35		40		45		50
Zuclopenthixol	Oral		20		30		50						100							150

* 750mg/day max for schizophrenia, 800mg/day max for mania or if XL preparation used; % given for schizophrenia.
 ** No max dose stated in BNF or SPC; 50mg used by convention.



ANTIPSYCHOTIC DOSAGE READY RECKONER - VERSION 6
March 2015 - Always check you are using the latest version
Depot/long-acting injection and IM antipsychotics

Percentage of BNF maximum adult dosage

Depot: dose calculated as mg/week
 IM/inhaled: dose in mg/day

	5	10	15	20	25	30	33	40	45	50%	55	60	67	70	75	80	85	90	95	100%	
Flupentixol	Depot 20	40	60		100					200					300						400
Fluphenazine	Depot				12.5					25					37.5						50
Haloperidol	Depot						25			37.5			50								75
Pipotiazine	Depot				12.5					25					37.5						50
Zuclopenthixol	Depot		100				200			300			400			500					600
Aripiprazole	Long-acting									50											100
Olanzapine	Long-acting									75											150
Paliperidone *	Long-acting												25								37.5
Risperidone	Long-acting									12.5					18.75						25
Aripiprazole	IM						10			15			20								30
Haloperidol	IM				3					6						10					12
Chlorpromazine	IM		25		50					100					150						200
Levomepromazine	IM		25		50					100					150						200
Olanzapine	IM				5					10					15						20
Zuclopenthixol acetate **	IM												50								75
Loxapine	Inhaled									5											10

* Maintenance dose. ** A maximum of 150 mg in any 48-hour period and a maximum cumulative dose of 400 mg in any two week period.

To calculate a total daily prescribed antipsychotic dose as a percentage of the BNF maximum: determine the percentage of BNF maximum dosage for each antipsychotic that is prescribed, and then sum the percentages. For example, for a person prescribed clozapine 400mg a day and oral haloperidol 5mg PRN up to 3 times a day, the respective percentages would be 44% and 75%, giving a total antipsychotic prescribed dosage of 119% of the BNF maximum.

Annexe 2a : « High Dose Antipsychotic Therapy Checklist »

Issu de High Dose Antipsychotic Guidelines (HDAT) (Jackie Stark - Principal Pharmacist Clinical Services, Humber NHS Foundation Trust, March 2015, Appendix 3)

Appendix 3 - HIGH DOSE ANTIPSYCHOTIC THERAPY CHECKLIST

This form should be printed on blue paper and must be completed for all patients prescribed high dose antipsychotic therapy prior to commencing treatment.

Patients Name:		NHS Number:				
Date of Birth:		Consultant Psychiatrist:				
High dose antipsychotic therapy checklist – please circle as appropriate						
Has the patient failed to respond to two different classes of antipsychotic at maximum dosage for a suitable time period?					YES	NO
Past Medical History – cautions						
Hepatic impairment?	YES	NO	Renal impairment?	YES	NO	
Smoker?	YES	NO	Obesity?	YES	NO	
History of cardiac disorders?	YES	NO	Impaired Glucose metabolism	YES	NO	
Details if YES:						
Initial tests						
Initial tests		Results			Date	
ECG(QTc interval)						
Biochemical Profile						
Possible drug Interactions						
Tricyclic antidepressants	YES	NO	Other medication			
Diuretics	YES	NO				
State reasons why high-dose therapy is to be initiated. If there are relative contra-indications outline risk management plan.						
Consent to Treatment						
Informal patient consenting to treatment <input type="checkbox"/>		Form T2 <input type="checkbox"/>	CTO11 <input type="checkbox"/>	Informal patient being treated under best interests <input type="checkbox"/>		
Patient Signature:		Form T3 <input type="checkbox"/>	CTO12 <input type="checkbox"/>			
Date:		(or F39)				
Authorisation of HDAT by Consultant						
Signature:				Date:		

Annexe 2b : « High Dose Antipsychotic Therapy Monitoring Sheet »

Issu de High Dose Antipsychotic Guidelines (HDAT) (Jackie Stark - Principal Pharmacist
Clinical Services, Humber NHS Foundation Trust, March 2015, Appendix 4)

Patients Name: _____ NHS Number: _____
Date of Birth: _____ Consultant Psychiatrist: _____

Antipsychotic Medication Details

Start Date	Medicine(s)	Dose and frequency	% BNF MAX	Stop Date

Total Cumulative % BNF Maximum

Current % BNF MAX							
Date							

Record of Retests- normal (N), abnormal (A) or refused (R)

Date	Test	Result			Test	Result			Note
	ECG	N	A	R	BCP	N	A	R	
	ECG	N	A	R	BCP	N	A	R	
	ECG	N	A	R	BCP	N	A	R	
	ECG	N	A	R	BCP	N	A	R	
	ECG	N	A	R	BCP	N	A	R	
	ECG	N	A	R	BCP	N	A	R	

Details of Abnormal Results- full details must be recorded in notes

Date	Test	Abnormality	Action

Annexe 3 : Tableaux d'EqCPZ utilisés

Pour les formes per os :

Antipsychotique (classement par DCI)	EqCPZ (en mg/jour)	Références
Alimémazine - THERALENE	175	Haouzir et Bernoussi
Amisulpride - SOLIAN	150	Haouzir et Bernoussi
Aripiprazole - ABILIFY	7,5	Woods ; Haouzir et Bernoussi
Chlorpomazine - LARGACTIL	100	MOLECULE DE REFERENCE
Clozapine - LEPONEX	50	Woods ; Haouzir et Bernoussi
_Cyamémazine - TERCIAN	100	Haouzir et Bernoussi
Flupentixol - FLUANXOL	2	Haouzir et Bernoussi
Fluphénazine - MODECATE	2	Woods ; Maudsley
Halopéridol - HALDOL	2	Woods ; Maudsley ; Haouzir et Bernoussi
Lévomépromazine - NOZINAN	125	Haouzir et Bernoussi
Loxapine - LOXAPAC	10	Woods
Olanzapine - ZYPREXA	5	Woods ; Haouzir et Bernoussi
Quétiapine - XEROQUEL	75	Woods
Risperidone - RISPERDAL	2	Woods ; Maudsley ; Haouzir et Bernoussi
Zuclopenthixol - CLOPIXOL	25	Haouzir et Bernoussi ; Maudsley ; NHS

Pour référencer nos équivalences, nous avons privilégié les équivalences de Woods mis à jour en 2005 et disponible sur internet (www.scottwilliamwoods.com/files/Equivtext.doc) (Woods, 2005).

Lorsque la molécule n'était pas citée par lui (différences des habitudes de prescription et différences de la pharmacopée disponible dans le pays source des équivalences), nous avons sélectionné une autre référence.

En France, le livre de Haouzir et Bernoussi, 3e édition, nous a permis de référencer les équivalences pour des molécules telles que l'alimémazine, la cyamémazine et la lévomépromazine (Haouzir et Bernoussi, 2014).

Au Royaume Uni, « The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry » est régulièrement mis à jour et utilisé comme ressource de façon internationale. L'édition de 2018 nous a permis d'élargir nos références (Taylor, 2018).

Pour les formes d'action prolongées :

Pour les formes d'action prolongée, nous avons également utilisé les équivalences de Woods de 2005. Il explicite ces calculs : à partir des équivalences recommandées par le laboratoire entre la forme orale et la forme retard, il a obtenu une dose orale quotidienne ; celle-ci a ensuite été convertie en EqCPZ.

Antipsychotique (classement par DCI)	EqCPZ	Références
Halopéridol décanoate - HALDOL DECANOAS	30mg/28 jours	Woods
Fluphénazine décanoate - MODECATE	2,5mg/21 jours	Woods
Risperidone décanoate - RISPERDALCONSTA	25mg/14 jours	Woods, Maudsley, B
Palipéridone - XEPLION	50mg/28 jours	Maudsley
Olanzapine pamoate - ZYPADHERA	–	Non trouvé dans la littérature

HALDOL DECANOAS :

Dans la littérature, on retrouve des données extrêmement hétérogènes pour cette équivalence.

Woods s'est appuyé sur la recommandation de conversion de la forme orale à la forme d'action prolongée : 1mg/jour d'halopéridol pour 10-15mg/28 jours de décanoate d'halopéridol, préférant utiliser 15mg à partir des données sur la biodisponibilité de la molécule.

mg/28 jours en IM	mg/jour PO	EqCPZ en mg/jour
1 ampoule : 50	3,3	167
4 ampoules : 200	13,3	667
5 ampoules : 250	16,6	833
6 ampoules : 300	20	1000

MODECATE longue durée d'action :

Une conversion stricte entre la voie orale et la voie intra-musculaire de longue durée d'action n'existe pas. En effet, elle se fait en fonction de 2 facteurs qui s'influencent l'un l'autre : la posologie allant de 25 à 150 mg et l'intervalle entre les injections de 3 à 4 semaines. Ainsi, la dose de longue durée d'action peut varier entre la moitié et la totalité de la dose quotidienne que le patient recevait par voie orale.

La conversion de Woods s'appuie sur la recommandation disponible pour les Etats-Unis : 12,5mg en IM pour 10 mg PO (Stahl, 2007).

mg/21 jours en IM	mg/jour PO	EqCPZ en mg/jour
25	20	1000
125	100	5000

RISPERDAL CONSTA : en se basant sur les dernières recommandations (RCP) pour la conversion du Risperdal par voie orale en Risperdal Consta et les équivalences de Woods, nous avons utiliser l'équivalence qui suit :

mg/14 jours en IM	mg/jour PO	EqCPZ en mg/jour
25	2	100
37,5	4 (de 3 à 4)	200
50	6 (de 5 à 6)	300

XEPLION : en se basant sur les RCP du produit, son utilisation en pratique clinique et l'EqCPZ préconisé chez Maudsley (2018), nous avons utiliser l'équivalence qui suit :

XEPLION mg/28 jours en IM	RISPERDALCONSTA mg/14 jours en IM	EqCPZ en mg/jour
50	25	100
75	37,5	200
100	50	300

ZYPADHERA :

Au jour des calculs des équivalents chlorpromazine, nous n'avons pas trouvé d'équivalence dans la littérature.

De plus, le schéma de conversion de la forme orale à la forme retard ne permet pas de déterminer la posologie de Zyprexa à partir de celle du Zypadhera sans connaître la date d'introduction des injections (phase initiale ou phase de maintien). Nous n'avons donc pas pu déterminer une équivalence selon la méthodologie de Woods.

N'ayant que deux patients sous Zypadhera, nous nous sommes donc permis un raccourci. Ceux-ci recevant une dose de 300mg/14 jours et ne sachant à quelle phase ils étaient du traitement, cette dose de Zypadhera pouvait correspondre à 15 ou 20mg/jour de Zyprexa. Nous avons choisi la moyenne, soit 17,5.

Annexe 4 : Synthèse des visites du PHRC Apathie et l'étude

	Admission/ inclusion	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois
Information du patient	X				
Recueil du consentement	X				
Vérifications des CI/CNI	X				
Evaluation de l'apathie					
LARS	X	X	X	X	X
Echelle Apathie de la SANS	X	X	X	X	X
Evaluation Psychopathologique					
SANS	X	X	X	X	X
PANSS	X	X	X	X	X
SUMD		X	X	X	X
Exploration de la dimension émotionnelle de l'apathie					
Tâche de reconnaissance d'émotions faciales		X			X
Capacités à imaginer des scènes sociales futures		X			X
Echelle de dépression de Calgary		X			X
Echelle temporelle de plaisir		X			X
Echelle d'anhédonie sociale		X			X
Exploration de la dimension cognitive de l'apathie					
Flexibilité cognitive		X			X
Remise à jour mémoire de travail		X			X
Processus d'inhibition		X			X
Processus de planification		X			X
Fonctionnement mnésique		X			X
QI abrégé		X			X
Exploration de la dimension motivation/auto-initiation de l'apathie					
SPSRQ		X			X
Echelle de motivation (BIRT)		X			X
Carrot & Stick		X			X
Exploration des conséquences cliniques de l'apathie, rémission fonctionnelle					
SQOL	X	X	X	X	X
Echelle de compétences de vie	X	X	X	X	X
DAI-10		X	X	X	X
EGF	X	X	X	X	X

BIBLIOGRAPHIE

1. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Jul 5;97(14):8104–9.
2. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl*. 1993 Dec;(22):39–44.
3. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1994 Feb;11(3):239–44.
4. Allain P, Roy A, Kefi M, Pinon K, Etcharry-Bouyx F, Le Gall V. Fonctions exécutives et traumatisme crânien sévère: une évaluation à l'aide de la «Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome». *Fonctions exécutives et traumatisme crânien sévère: une évaluation à l'aide de la «Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome»*. 2004;(14):285–323.
5. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Oct;51(10):826–36.
6. Amador X, Strauss D. The scale to assess unawareness of mental disorder (SUMD). Columbia University and New-York State Psychiatric Institute. 1990.
7. American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:596–6001.
8. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997 Apr;154(4 Suppl):1–63.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013.
10. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989 Nov;(7):49–58.
11. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho B-C. Antipsychotic Dose Equivalents and Dose-Years: A Standardized Method for Comparing Exposure to Different Drugs. *Biological Psychiatry*. 2010 Feb;67(3):255–62.
12. Antai-Otong D. The art of prescribing. Principles of switching novel antipsychotic medications. *Perspect Psychiatr Care*. 2005 Mar;41(1):45–7.
13. Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Stauffer V, Kinon BJ, Faries DE, Phillips GA, et al. Reasons for discontinuation and continuation of antipsychotics in the treatment of schizophrenia from patient and clinician perspectives. *Current Medical Research and Opinion*. 2010 Oct;26(10):2403–10.

14.
Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Schizophrenia Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010 Nov 10.
15.
Atkins M, Burgess A, Bottomley C, Riccio M. Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatric Bulletin*. 1997 Apr;21(04):224–6.
16.
Auquier P, Simeoni M., Sapin C, Reine G, Aghababian V, Cramer J, et al. Development and validation of a patient-based health-related quality of life questionnaire in schizophrenia: the S-QoL. *Schizophrenia Research*. 2003 Sep;63(1–2):137–49.
17.
Awad AG. Subjective Response to Neuroleptics in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1993 Jan 1;19(3):609–18.
18.
Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Jan;45(1):79–91.
19.
Baldessarini RJ, al. Dissimilar dosing with high-potency and low-potency neuroleptics. *American Journal of Psychiatry*. 1984 Jun;141(6):748–52.
20.
Baldessarini RJ, Gardner DM. Incidence of Extrapyrimalidal Syndromes and Tardive Dyskinesia: *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011 Jun;31(3):382–4.
21.
Ballesteros A, Sánchez-Torres AM, López-Ilundain JM, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto AM, et al. Is cognitive impairment associated with antipsychotic dose and anticholinergic equivalent loads in first-episode psychosis? *Psychological Medicine*. 2018 Oct;48(13):2247–56.
22.
Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the Addition of a Second Antipsychotic Drug Improve Clozapine Treatment? *Schizophrenia Bulletin*. 2009 Mar 1;35(2):458–68.
23.
Barbui C, Nosè M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, et al. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Nov;21(6):355–62.
24.
Barnes, al. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. Council Report CR138. Royal College of Psychiatrists, London; 2006.
25.
Barnes TRE, Shingleton-Smith A, Paton C. Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009 Nov;52:S37–42.
26.
Barnes TRE, Paton C. Antipsychotic Polypharmacy in Schizophrenia: Benefits and Risks. *CNS Drugs*. 2011 May;25(5):383–99.

27.
Baumeister AA, Francis JL. Historical Development of the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Journal of the History of the Neurosciences*. 2002 Sep;11(3):265–77.
28.
Bernard D, Lançon C, Auquier P, Reine G, Addington D. Calgary Depression Scale for Schizophrenia: a study of the validity of a French-language version in a population of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1998 Jan;97(1):36–41.
29.
Bitter I, Chou JC-Y, Ungvari GS, Tang WK, Xiang Z, Iwanami A, et al. Prescribing for inpatients with schizophrenia: an international multi-center comparative study. *Pharmacopsychiatry*. 2003 Jul;36(4):143–9.
30.
Bitter I, Treuer T, Dyachkova Y, Martenyi F, McBride M, Ungvari GS. Antipsychotic prescription patterns in outpatient settings: 24-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *European Neuropsychopharmacology*. 2008 Mar;18(3):170–80.
31.
Blier P, Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2011 Jan;128:S3–10.
32.
Bohacek N, Bolwig T, Bunney WE, Coppen AJ et.al. Prophylactic Use of Anticholinergics in Patients on Long-Term Neuroleptic Treatment. *British Journal of Psychiatry*. 1990 Mar;156(03):412.
33.
Bollini P, Pampallona S, Orza MJ, Adams ME, Chalmers TC. Antipsychotic drugs: is more worse? a meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychological Medicine*. 1994 May;24(02):307.
34.
Bressan RA, Chaves AC, Shirakawa I, de Mari J. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998 Jun 22;32(1):41–9.
35.
Brett J, Daniels B, Karanges EA, Buckley NA, Schneider C, Nassir A, et al. Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study: Psychotropic polypharmacy in Australia. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 Nov;83(11):2581–8.
36.
Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*. 2011 Jan;93(1):23–58.
37.
Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophrenia Bulletin*. 2010 Jan 1;36(1):71–93.
38.
Buckley PF. Dosing equivalency of second-generation antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Oct;25(5):501–2; discussion 502-504.
39.
Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):383–402.

40.
Burriss KD, al. Aripiprazole, a Novel Antipsychotic, Is a High-Affinity Partial Agonist at Human Dopamine D2 Receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002 Jul 1;302(1):381–9.
41.
Burton M. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: Principles of therapeutic drug monitoring*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2005.
42.
Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2004 Apr;184(S47):s67–71.
43.
Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics*. 1984 Sep;10(3):124–7.
44.
Carlsson A, Lindqvist M. EFFECT OF CHLORPROMAZINE OR HALOPERIDOL ON FORMATION OF 3METHOXYTYRAMINE AND NORMETANEPHRINE IN MOUSE BRAIN. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1963;20:140–4.
45.
Centorrino F, Eakin M, Bahk W-M, Kelleher JP, Goren J, Salvatore P, et al. Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993, and 1989. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1932–5.
46.
Chaplin R, McGuigan S. Antipsychotic dose: from research to clinical practice. *Psychiatric Bulletin*. 1996;(20):452–4.
47.
Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin* [Internet]. 2018 May 12 [cited 2018 Sep 20];
48.
Charrier N, Chevreur K, Durand-Zaleski I. Le coût de la schizophrénie: revue de la littérature internationale. *L'Encéphale*. 2013 May;39:S49–56.
49.
Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Atypical antipsychotics for treatment of depression in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 12:41–5.
50.
Cooper SJ, Reynolds GP, With expert co-authors (in alphabetical order):, Barnes T, England E, Haddad P, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *Journal of Psychopharmacology*. 2016 Aug;30(8):717–48.
51.
Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*. 2009 Mar 1;35(2):443–57.
52.
Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr*. 2007 Oct;12(10 Suppl 17):12–20, 35.

53.

Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017 Jun;16(2):163–80.

54.

Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976 Apr 30;192(4238):481–3.

55.

Cunningham KA, Appel JB. Neuropharmacological reassessment of the discriminative stimulus properties of d-lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;91(1):67–73.

56.

Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry*. 2013 Apr;55(2):207–8.

57.

Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res*. 1974;11:65–9.

58.

Davis JM. Comparative doses and costs of antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Jul;33(7):858–61.

59.

Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Apr; 24(2):192–208.

60.

Davis JM, Chen N, Glick ID. A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*. 2003 Jun 1;60(6):553.

61.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991 Nov;148(11):1474–86.

62.

De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*. 2006 Mar;83(1): 87–93.

63.

De Nayer A, al. La comédication dans la schizophrénie. *Supplément à Neurone*. 2008;13(7).

64.

Delay J, Deniker P. 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 R.P. *Congrès des médecins aliénistes*. 1952;503.

65.

Delay J, Deniker P. Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. *Ann Med Psych*. 1952;T.2:267–73.

66.

Donders J, Axelrod BN. Two-subtest estimations of WAIS-III factor index scores. *Psychol Assess*. 2002 Sep; 14(3):360–4.

67.
Eckblad M, Chapman L, Chapman J, Mishlove M. The Revised Social Anhedonia Scale. Unpublished manuscript, University of Wisconsin - Madison. Unpublished manuscript. University of Wisconsin - Madison; 1982.
68.
Élie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Grégoire C, Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2010 Jul;24(7):1037–44.
69.
Ereshefsky L. Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 10:20–30.
70.
Fakra E. Akathisie: un effet indésirable sous-évalué et mal traité. *La lettre du Psychiatre*. 2015 Aug 3;
71.
Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry*. 2005 May 27;5:26.
72.
Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014 Oct; 130(4):290–9.
73.
Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014 Jul;17(07):1083–93.
74.
Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie*. 2005 Nov;2(4): 282–99.
75.
Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. In: *Encyclopédie médico-chirurgicale*. Elsevier Masson; 2005. (Psychiatrie).
76.
Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Nov;106(5):323–30.
77.
Fridlund A, Delis D. CVLT research edition administration and scoring software. New York: The Psychological Corporation. 1987.
78.
Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Jul;11(4):527–42.
79.
Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 May;50(5):410–72.
80.
Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *American Journal of Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686–93.

81.

Gerlinger G, Hauser M, De Hert M, Lacluyse K, Wampers M, Correll CU. Personal stigma in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review of prevalence rates, correlates, impact and interventions. *World Psychiatry*. 2013 Jun;12(2):155–64.

82.

Gilmer TP, Dolder CR, Folsom DP, Mastin W, Jeste DV. Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999-2004. *Psychiatr Serv*. 2007 Jul;58(7):1007–10.

83.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Sep;14 Suppl 2:E1-40.

84.

Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the ‘Right Stuff’? *Schizophrenia Bulletin*. 2000 Jan 1;26(1):119–36.

85.

Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The ‘atypicality’ of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009 Mar;8(3):197–202.

86.

Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22;363(4):301–4.

87.

Hammond J, al. Evidence of Glutamatergic Dysfunction. In: Popoli M, Diamond D, Sanacora G, editors *Synaptic Stress Pathog Neuropsychiatr Disord*. New York, NY: Springer; 2014. p. 265–94.

88.

Hamon J, PARAIRE J, VELLUZ J. Remarques sur l’action du 4560 R.P. sur l’agitation maniaque. *Ann Med Psych*. 1952;T.1:333–5.

89.

Haouzir S, Bernoussi A, Pedinielli J-L, Petit M. *Les schizophrénies*. Armand Colin; 2014.

90.

Harrington M, Lelliott P, Paton C, Okocha C, Duffett R, Sensky T. The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. *Psychiatric Bulletin*. 2002 Nov;26(11):414–8.

91.

Harrington M, Lelliott P, Paton C, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. Variation between services in polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin*. 2002 Nov;26(11):418–20.

92.

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012 Jul;13(5):318–78.

93.

Heald A. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. *European Psychiatry*. 2010 Jun; 25:S6–11.

94.
Hermann RC, Yang D, Ettner SL, Marcus SC, Yoon C, Abraham M. Prescription of Antipsychotic Drugs by Office-Based Physicians in the United States, 1989-1997. *Psychiatric Services*. 2002 Apr;53(4):425–30.
95.
Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med*. 1983 Feb;13(1):177–83.
96.
Homayoun H, Moghaddam B. NMDA Receptor Hypofunction Produces Opposite Effects on Prefrontal Cortex Interneurons and Pyramidal Neurons. *Journal of Neuroscience*. 2007 Oct 24;27(43):11496–500.
97.
Hood SD, Nutt D. Antipsychotics. *Psychiatry*. 2004 Jul;3(7):27–30.
98.
Hood SD, Orr KGD, Nutt D. Antipsychotics. *Psychiatry*. 2007 Jul;6(7):295–300.
99.
Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2010 Nov;24(4 Suppl):81–90.
100.
Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*. 2009 Mar 30;35(3):549–62.
101.
Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry*. 2012 Dec;201(6):481–5.
102.
Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. Pratt J, editor. *Journal of Psychopharmacology*. 2015 Feb;29(2):97–115.
103.
Hung G. A Comparison of Two Methods for Calculating Total Antipsychotic Dose. *Hong Kong Journal of Psychiatry*. 2007 Sep;17(3).
104.
Hung G, Cheung H. Predictors of high-dose antipsychotic prescription in psychiatric patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2008 Feb;14(1):35–9.
105.
Ijaz S, Bolea B, Davies S, Savović J, Richards A, Sullivan S, et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry [Internet]*. 2018 Dec;18(1).
106.
Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):187–93.
107.
Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: Psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *British Journal of Psychiatry*. 2005 Sep;187(03):243–7.
108.
Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1992;20:1–97.

109.
Jentsch J, Roth R. The Neuropsychopharmacology of Phencyclidine From NMDA Receptor Hypofunction to the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Mar;20(3):201–25.
110.
Joseph J, Kremen WS, Franz CE, Glatt SJ, van de Leemput J, Chandler SD, et al. Predictors of current functioning and functional decline in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2017 Oct;188:158–64.
111.
Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Sep;45(9):789–96.
112.
Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1115–24.
113.
Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013 Oct;12(3):216–26.
114.
Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 12:5–19.
115.
Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1996 Apr;153(4):466–76.
116.
Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, et al. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*. 1996 Jul;153(7):948–50.
117.
Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Feb;156(2):286–93.
118.
Kapur S, Seeman P. Does Fast Dissociation From the Dopamine D₂ Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics?: A New Hypothesis. *American Journal of Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):360–9.
119.
Karslioglu EH, Ozalp E, Sahiner IV, Ozturk M, Albayrak MN, Aydin S, et al. Does Combined Antipsychotic Treatment Provide Better Control on Symptoms in Patients with Schizophrenia than the Monotherapy? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2016 Mar;26(1):39–47.
120.
Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
121.
Kebir O, Tabbane K. La mémoire de travail dans la schizophrénie: revue de la littérature. *L'Encéphale*. 2008 Jun; 34(3):289–98.
122.
Kew JNC, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*. 2005 Apr;179(1):4–29.

123.

Kintzinger H, al. A preliminary study of the effects of glutamic acid on catatonic schizophrenics. *Rorschach Res Exch J Proj Tech*. 1959;13:210–8.

124.

Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, et al. Heterogeneity in Incidence Rates of Schizophrenia and Other Psychotic Syndromes: Findings From the 3-Center ÆSOP Study. *Archives of General Psychiatry*. 2006 Mar 1;63(3):250.

125.

Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Murray RM, et al. Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2007 Jun;42(6):438–45.

126.

Kosmadakis CS, Bungener C, Pierson A, Jouvent R, Widlöcher D. [Translation and validation of the Revised Social Anhedonia Scale (SAS Social Anhedonia Scale, M.L. Eckblad, L.J. Chapman et al., 1982). Study of the internal and concurrent validity in 126 normal subjects]. *Encephale*. 1995 Dec;21(6):437–43.

127.

Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 2010 Jan;36(1):94–103.

128.

Lader M. Neuroleptic-induced deficit syndrome: old problem, new challenge. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 1993 Jan;7(4):392–3.

129.

Lambert TJ. Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 6:10–3.

130.

Lançon C, Reine G, Llorca PM, Auquier P. Validity and reliability of the French-language version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Sep;100(3):237–43.

131.

Lançon C, Reine G, Simeoni M-C, Aghababian V, Auquier P. [Development and validation of a self rating quality of life scale: the S-QoL]. *Encephale*. 2007 Jun;33(3 Pt 1):277–84.

132.

Langan J, Martin D, Shajahan P, Smith DJ. Antipsychotic dose escalation as a trigger for Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): literature review and case series report. *BMC Psychiatry [Internet]*. 2012 Dec;12(1).

133.

Längle G, Steinert T, Weiser P, Schepp W, Jaeger S, Piffner C, et al. Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 May;125(5):372–81.

134.

Lecrubier Y, Boyer P. Fiche descriptive et traduction française de la SANS. *Psychiatrie et Psychobiologie*. 1987; (2):414–23.

135.

Lelliott P, Paton C, Harrington M, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin*. 2002 Nov;26(11):411–4.

136.

Lepping P, Sambhi RS, Whittington R, Lane S, Poole R. Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review. *British Journal of Psychiatry*. 2011 May;198(05):341–5.

137.

Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2013 May;81(5):e1-13.

138.

Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Woods SW, Davis JM. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotics: The Minimum Effective Dose Method. *Schizophrenia Bulletin*. 2014 Mar 1;40(2):314–26.

139.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013 Sep;382(9896):951–62.

140.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9657):31–41.

141.

Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2009 Feb;166(2):152–63.

142.

Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*. 2016;42 Suppl 1:S90-94.

143.

Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;380:8–13.

144.

Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006 Oct;32(4):715–23.

145.

Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia. *Psychiatr Q*. 1994;65(4):299–322.

146.

Mace S, Taylor D. A prescription survey of antipsychotic use in England and Wales following the introduction of NICE guidance. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2005 Jan;9(2):124–9.

147.

Mallet L, al. Moduler un traitement antipsychotique en schizophrénie: pourquoi, quand, comment? *Supplément à Neurone*. 2015;20(3).

148.

Matthysse S. Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? *Fed Proc*. 1973 Feb; 32(2):200–5.

149.

Mazmanian S, Mirabel-Sarron C, Dardennes R. Les thérapies cognitivo-comportementales face aux hallucinations auditives dans la schizophrénie: une revue de la littérature. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*. 2015 Nov;25(4):177–88.

150.

McCue RE, Waheed R, Urcuyo L, Orendain G, Joseph MD, Charles R, et al. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2006 Nov;189(05):433–40.

151.

McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry*. 2008 Oct;7(3):148–56.

152.

Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia--the role of clozapine. *Curr Med Res Opin*. 1997;14(1):1–20.

153.

Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology*. 1989;99(S1):S18–27.

154.

Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review.

Schizophrenia Research. 2004 Sep;70(1):1–17.

155.

Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Dec;295(3):853–61.

156.

Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology*. 2014 May;24(5):645–92.

157.

Miller AL. Polypharmacy in schizophrenia: Science, art, and fiction. *Current Psychosis & Therapeutics Reports*. 2005 Jun;3(2):61–7.

158.

Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):500–8.

159.

Milton J, Lawton J, Buckley A. Neuroleptic prescribing practice. *Psychiatric Bulletin*. 1995 Sep;19(09):575–6.

160.

Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Jan;67(1):26–36.

161.

Montejo A-L. The need for routine physical health care in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2010 Jun;25:S3–5.

162.

Moore S, Shiers D, Daly B, Mitchell AJ, Gaughran F. Promoting physical health for people with schizophrenia by reducing disparities in medical and dental care. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015 Aug;132(2):109–21.

163.
Mullen R, Caan AW, Smith S. Perception of equivalent doses of neuroleptic drugs. *Psychiatric Bulletin*. 1994 Jun;18(06):335–7.
164.
Müller M. Overlap between emotional blunting, depression, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002 Oct 1;57(2–3):307.
165.
Murphy BP, Chung Y-C, Park T-W, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research*. 2006 Dec;88(1–3):5–25.
166.
Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2197–223.
167.
Myers JE, Thase ME. Risperidone: review of its therapeutic utility in depression. *Psychopharmacol Bull*. 2001;35(4):109–29.
168.
Nakajima S, Takeuchi H, Plitman E, Fervaha G, Gerretsen P, Caravaggio F, et al. Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015 May;164(1–3):164–75.
169.
Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Jan; 28 Suppl 1:83–96.
170.
NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: Prevention and management. London: NICE; 2014.
171.
NICE guideline. Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings. 2015.
172.
Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1993 Feb 15;33(4):227–35.
173.
Northoff G. What catatonia can tell us about ‘top-down modulation’: a neuropsychiatric hypothesis. *Behav Brain Sci*. 2002 Oct;25(5):555–77; discussion 578–604.
174.
Novak L, Svab V. Antipsychotics side effects’ influence on stigma of mental illness: focus group study results. *Psychiatr Danub*. 2009 Mar;21(1):99–102.
175.
Nyberg S, Nilsson U, Okubo Y, Halldin C, Farde L. Implications of brain imaging for the management of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 Mar;13 Suppl 3:S15–20.
176.
Oddy M, Cattran C, Wood R. The development of a measure of motivational changes following acquired brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008 Jul;30(5):568–75.

177.

Ortiz G, Hollen V, Schacht L. Antipsychotic Medication Prescribing Practices Among Adult Patients Discharged From State Psychiatric Inpatient Hospitals. *J Psychiatr Pract.* 2016;22(4):283–97.

178.

Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry.* 2011 Mar;198(03):173–5.

179.

Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The Lifetime Risk of Suicide in Schizophrenia: A Reexamination. *Archives of General Psychiatry.* 2005 Mar 1;62(3):247.

180.

Pani L, Pira L, Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *Eur Psychiatry.* 2007 Jul;22(5):267–75.

181.

Patel MX, Arista IA, Taylor M, Barnes TRE. How to compare doses of different antipsychotics: A systematic review of methods. *Schizophrenia Research.* 2013 Sep;149(1–3):141–8.

182.

Patel MX, Bishara D, Jayakumar S, Zalewska K, Shiers D, Crawford MJ, et al. Quality of prescribing for schizophrenia: evidence from a national audit in England and Wales. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Apr; 24(4):499–509.

183.

Paton C, Lelliott P. The use of prescribing indicators to measure the quality of care in psychiatric inpatients. *Quality and Safety in Health Care.* 2004 Feb 1;13(1):40–5.

184.

Paton C, Barnes TRE, Cavanagh M-R, Taylor D, Lelliott P. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: The challenges posed by p.r.n. prescribing. *British Journal of Psychiatry.* 2008 Jun;192(06):435–9.

185.

Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Apr;27(2):198–204.

186.

Péneau E, Franck N. Remédiation cognitive dans la schizophrénie et les troubles apparentés en pratique quotidienne. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2015 Mar;173(3):279–93.

187.

Petitjean F. Les effets de la psychoéducation. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2011 Apr; 169(3):184–7.

188.

Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ.* 2007 Jul 14;335(7610):91–5.

189.

Poitrenaud J, Deweer B, Kalafat M, Van der Linden M. Adaptation en langue française du California Verbal Learning Test. *Les Editions de Centre de Psychologie Appliquée.* Paris; 2007.

190.

Pringsheim T, Kelly M, Urness D, Teehan M, Ismail Z, Gardner D. Physical Health and Drug Safety in Individuals with Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2017 Sep;62(9):673–83.

191.
Raffard S, Trouillet R, Capdevielle D, Gely-Nargeot M-C, Bayard S, Larøi F, et al. French adaptation and validation of the scale to assess unawareness of mental disorder. *Can J Psychiatry*. 2010 Aug;55(8):523–31.
192.
Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jan 15;360(3):225–35.
193.
Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1048–52.
194.
Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958 Dec;8(3):271–6.
195.
Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2017 Sep;62(9):604–16.
196.
Rey MJ, Schulz P, Costa C, Dick P, Tissot R. Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol*. 1989 Apr;4(2):95–104.
197.
Rijcken CAW, Monster TBM, Brouwers JRBJ, de Jong-van den Berg LTW. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Dec;23(6):657–9.
198.
Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry*. 2014;5:137.
199.
Roh D, Chang J-G, Yoon S, Kim C-H. Antipsychotic Prescribing Patterns in First-episode Schizophrenia: A Five-year Comparison. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015 Dec 31;13(3):275–82.
200.
Rosenheck RA, Davis VG, Davis SM, Stroup S, McEvoy J, Swartz M, et al. Can a nonequivalent choice of dosing regimen bias the results of flexible dose double blind trials? The CATIE schizophrenia trial. *Schizophrenia Research*. 2009 Aug;113(1):12–8.
201.
Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication; Council Report CR138. 2006.
202.
Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication; College Report CR190. 2014.
203.
Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):88–136.

204.

Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Archives of General Psychiatry*. 2007 Oct 1;64(10):1123.

205.

Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975 Jun 20;188(4194):1217–9.

206.

Seeman P, LEE T, CHAU-WONG M, WONG K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976 Jun 24;261:717.

207.

Seigneurie A-S, Sauvanaud F, Limosin F. Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques: données actuelles sur leur prévention et prise en charge. *L'Encéphale*. 2016 Jun;42(3):248–54.

208.

Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *J Clin Psychiatry*. 2004 Dec; 65(12):1597–600.

209.

Sim K, Su A, Leong JY, Yip K, Chong MY, Fujii S, et al. High dose antipsychotic use in schizophrenia: findings of the REAP (research on east Asia psychotropic prescriptions) study. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Jul;37(4):175–9.

210.

Sim K, Su HC, Fujii S, Yang S, Chong M-Y, Ungvari G, et al. High-dose antipsychotic use in schizophrenia: a comparison between the 2001 and 2004 Research on East Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009 Jan;67(1):110–7.

211.

Simpson GM, Mahmoud RA, Lasser RA, Kujawa M, Bossie CA, Turkoz I, et al. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Aug;67(8):1194–203.

212.

Singh SP. Early intervention in psychosis. *British Journal of Psychiatry*. 2010 May;196(05):343–5.

213.

Smith DJ, Langan J, McLean G, Guthrie B, Mercer SW. Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002808.

214.

Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *American Journal of Psychiatry*. 1976 Feb;133(2):197–202.

215.

Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May;77(5):579–84.

216.

Spielmanns GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med*. 2013;10(3):e1001403.

217.
Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 10:31–41.
218.
Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy, Part 1: Therapeutic option or dirty little secret? *J Clin Psychiatry*. 1999 Jul;60(7):425–6.
219.
Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Nov; 106(5):321–2.
220.
Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: never say never, but never say always: Editorial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012 May;125(5):349–51.
221.
Stahl SM, Grady MM, Crocq M-A, Faivre T, Tran É. *Le guide du prescripteur*. Paris: Médecine-sciences Flammarion; 2007.
222.
Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. *Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Paris: Médecine sciences publications; 2010.
223.
Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med*. 2004 Jun 28;164(12):1293–7.
224.
Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):611–22.
225.
Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A, et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review. *Schizophrenia Research*. 2011 Dec;133(1–3):54–62.
226.
Sweileh WM, Odeh JB, Shraim NY, Zyoud SH, Sawalha AF, Al-Jabi SW. Evaluation of Defined Daily Dose, percentage of British National Formulary maximum and chlorpromazine equivalents in antipsychotic drug utilization. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014 Apr;22(2):127–32.
227.
Taylor D, Barnes TE, Young A. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2018.
228.
Taylor M, Shajahan P, Lawrie SM. Comparing the use and discontinuation of antipsychotics in clinical practice: an observational study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Feb;69(2):240–5.
229.
Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jan;26(1):137–41.
230.
Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. Cochrane Schizophrenia Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2005 Apr 20

231.
Thompson JV, Clark JM, Legge SE, Kadra G, Downs J, Walters JT, et al. Antipsychotic polypharmacy and augmentation strategies prior to clozapine initiation: a historical cohort study of 310 adults with treatment-resistant schizophrenic disorders. *Journal of Psychopharmacology*. 2016 May;30(5):436–43.
232.
Tibaldi G, al. Utilization of Neuroleptic Drugs in Italian Mental Health Services: A Survey in Piedmont. *Psychiatr Serv*. 1997;(48):213–7.
233.
Ueda S, Sakayori T, Omori A, Fukuta H, Kobayashi T, Ishizaka K, et al. Neuroleptic-induced deficit syndrome in bipolar disorder with psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:265–8.
234.
Uhlhaas PJ. Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*. 2013 Apr;23(2):283–90.
235.
van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):635–45.
236.
van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):203–12.
237.
van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1966 Apr;160(2):492–4.
238.
Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nature Reviews Genetics*. 2016 Jan;17(1):9–18.
239.
Wechsler D. WAIS-III. Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, Troisième édition. ECPA. Paris; 2000.
240.
Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jul;44(7):660–9.
241.
WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslos, Norway; 2017.
242.
Wilkie A, Preston N, Wesby R. High dose neuroleptics – who gives them and why? *Psychiatric Bulletin*. 2001 May;25(05):179–83.
243.
Williams GV, Rao SG, Goldman-Rakic PS. The physiological role of 5-HT_{2A} receptors in working memory. *J Neurosci*. 2002 Apr 1;22(7):2843–54.
244.
Wilson B, Alderman N, Burgess P, Emslie H, Evans J. The behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. Thames Valley Company. Bury St Edmunds; 1996.
245.
Woods SW. 2005. Available from: www.scottwilliamwoods.com/files/Equivtext.doc
246.
Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jun; 64(6):663–7.

247.

World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. In Geneva: World Health Organization; 2003.

248.

Wyatt RJ, Torgow JS. A comparison of equivalent clinical potencies of neuroleptics as used to treat schizophrenia and affective disorders. *J Psychiatr Res.* 1977;13(2):91–8.

249.

Xiang Y-T, Wang C-Y, Si T-M, Lee EH, He Y-L, Ungvari G, et al. Antipsychotic Polypharmacy in Inpatients with Schizophrenia in Asia (2001–2009). *Pharmacopsychiatry.* 2012 Jan;45(01):7–12.

250.

Yazbek H, Norton J, Capdevielle D, Larue A, Boulenger J-P, Gély-Nargeot M-C, et al. The Lille Apathy Rating Scale (LARS): exploring its psychometric properties in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014 Aug;157(1–3):278–84.

251.

Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [11C]raclopride. *Neuropsychopharmacology.* 2002 Aug;27(2):248–59.

252.

Yorston G, Pinney A. Chlorpromazine equivalents and percentage of British National Formulary maximum recommended dose in patients receiving high-dose antipsychotics. *Psychiatric Bulletin.* 2000 Apr;24(04):130–2.

253.

Zürcher J, al. Le QT long acquis. *Rev Med Suisse.* 2013;9:1539–42.

SERMENT D'HIPPOCRATE

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RÉSUMÉ

Située parmi les maladies les plus invalidantes, la schizophrénie est un trouble psychotique chronique qui requiert un traitement antipsychotique au long cours. La symptomatologie négative et les altérations cognitives conditionnent en grande partie le pronostic des sujets atteints, en altérant leur fonctionnement psychosocial. Les antipsychotiques peuvent induire des symptômes négatifs secondaires et des troubles cognitifs secondaires (particulièrement pour les antipsychotiques de première génération).

Sans preuve scientifique d'un bénéfice, les prescriptions d'antipsychotiques à posologie élevée et les associations d'antipsychotiques sont des pratiques courantes. La iatrogénie des agents antipsychotiques est pourtant bien documentée et participe à la morbi-mortalité ainsi qu'à l'altération du fonctionnement des patients. La dose d'antipsychotiques prescrite pourrait être influencée et modulée par certaines caractéristiques de la prescription ainsi que par l'intensité des troubles présents chez un patient, tout particulièrement celle des dimensions négative et affective.

L'objectif principal de notre étude observationnelle et rétrospective, réalisée à partir des données d'une visite de suivi d'un PHRC prospectif multicentrique évaluant l'apathie au sein d'une population de patients souffrant de schizophrénie, est de déterminer les facteurs cliniques et pharmacologiques associés à la dose cumulée d'antipsychotiques. Les objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs associés à la prescription de fortes doses et de rechercher une éventuelle corrélation entre qualité de vie des patients et dose cumulée d'antipsychotiques.

La dose cumulée a été estimée selon deux méthodologies distinctes : l'équivalence chlorpromazine et le pourcentage de BNF. Les critères de jugement secondaires concernaient les caractéristiques de population et de prescription, les comorbidités psychiatriques dont la dépression, la sévérité de la maladie, et plus particulièrement des symptômes négatifs et de l'apathie, ainsi que la qualité de vie. Après des analyses descriptives, ont été réalisées des analyses d'association et des analyses univariées et multivariées pour dégager un éventuel modèle prédictif de la dose cumulée. Enfin, une analyse de sous-groupes a permis d'identifier les facteurs associés aux fortes doses.

101 patients étaient éligibles dans notre protocole. Du fait de l'hétérogénéité de la population totale et d'un effet centre, il n'a été retenu que les patients d'un seul centre. Pour le centre de Montpellier (n=54), la dose cumulée moyenne est de 942,8 mg/jour équivalents chlorpromazine (avec 37% de prescriptions à fortes doses) et de 106,3% avec la méthode des pourcentages du BNF (avec 42,6% de prescriptions à fortes doses). La dose cumulée est corrélée avec l'apathie, les polythérapies, la prescription d'antipsychotiques classiques et d'hypnotiques, et inversement corrélée avec le score au subtest vocabulaire du QI. Les facteurs prédictifs de la dose sont la présence d'un antipsychotique classique pour la dose exprimée en équivalents chlorpromazine et la polythérapie pour le modèle utilisant les BNF. Pour les patients ayant de fortes doses d'antipsychotiques, il est prescrit des antipsychotiques typiques, des polythérapies et des hypnotiques. Ces patients présentent également un score d'anhédonie sociale plus élevé.

Ainsi, nous relevons une proportion élevée de fortes doses ou des associations d'antipsychotiques, qui sont des pratiques non recommandées par les algorithmes de prescription. Parmi ce type de prescription, les antipsychotiques de première génération tiennent une place importante. Les modèles prédictifs réalisés sur notre échantillon paraissent avoir conservé l'empreinte des bases théoriques qui constituent chacune des méthodes utilisées pour l'estimation de la dose cumulée d'antipsychotiques : l'antagonisme D₂ pour les équivalences chlorpromazine et le principe de tolérance d'une dose maximale recommandée du modèle des BNF.

Mots-clé : schizophrénie, symptômes négatifs, apathie, antipsychotique, dose cumulée, équivalence de dose, équivalents chlorpromazine, BNF, forte dose, polythérapie