

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

Thèse N° :

THESE D'EXERCICE  
pour le  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
le jeudi 9 janvier 2020  
par

**Adrien DAMON**

**VARIABILITE DES ATTITUDES ET CROYANCES EN  
FONCTION DU TYPE D'ANTIPSYCHOTIQUE ADMINISTRE  
CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE**

**Jury :**

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Maitre de conférences HDR,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

**Mme Sabrina BEDHOMME**

Maitre de conférences associé,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Agnès BERGER**

Pharmacien  
Clermont-Ferrand

**M. Yannick CELLIER**

Médecin psychiatre  
Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

Thèse N° :

THESE D'EXERCICE  
pour le  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
le jeudi 9 janvier 2020  
par

**Adrien DAMON**

**VARIABILITE DES ATTITUDES ET CROYANCES EN  
FONCTION DU TYPE D'ANTIPSYCHOTIQUE ADMINISTRE  
CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE**

**Jury :**

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Maitre de conférences HDR,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

**Mme Sabrina BEDHOMME**

Maitre de conférences associé,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Agnès BERGER**

Pharmacien  
Clermont-Ferrand

**M. Yannick CELLIER**

Médecin psychiatre  
Clermont-Ferrand

## Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier **ma famille**, et tout particulièrement **mes parents**.

Merci de m'avoir soutenu tout au long de cette épreuve et de n'avoir jamais cessé d'avoir confiance en moi malgré les moments difficiles. Je les remercie également pour leur soutien sans faille durant toutes mes années d'étude.

Je souhaiterais aussi remercier **mes professeurs** et **mon jury**.

A Sabrina, merci pour ta patience que j'ai pu mettre à rude épreuve pour cette thèse. Je te remercie pour l'aide précieuse que tu m'as apporté à chaque instant. Même si j'ai été traumatisé par mon expérience à la pharmacie expérimentale, tu as toujours su être de bons conseils et m'enseigner le métier de pharmacien avec brio. Je garde également de merveilleux souvenirs passés à la pharmacie Papon avec toi.

A Marie-Ange Civiale, merci d'avoir accepté avec plaisir de présider mon jury de thèse. Je suis honorée de vous compter parmi les membres du jury.

A Agnès Berger, pour avoir accepté malgré la demande de dernière minute de faire partie de mon jury.

A Yannick Cellier, pour avoir su me guider et m'aiguiller. Merci de vos conseils et de votre gentillesse.

Je tiens à remercier **mes anciens collègues**, les membres de la pharmacie Papon.

Merci à Madame Papon, Béné, Sylvie, Sabrina, Flo, Fred et Adrien. Merci d'avoir cru en moi et merci de m'avoir donné les clés pour exercer au mieux mon métier. J'ai passé six extraordinaires mois à vos côtés. Merci pour votre bonne humeur et nos bons moments de rigolade.

Je souhaiterais aussi remercier toute l'équipe de la Pharmacie Saint Pierre et tout particulièrement Madame Amouroux qui m'a offert la possibilité d'aménager mes horaires pour pouvoir rédiger ma thèse en parallèle de mon travail.

Ensuite, je remercie la pharmacie du **CMP Sainte-Marie**.

Je souhaiterais remercier toute l'équipe, notamment Catherine Cussac qui m'a encouragé dans le choix de mon sujet de thèse. Merci pour ces agréables moments passés en votre compagnie.

Merci également à **tous mes amis**, qui auront marqué mes années d'étude pour toujours.

Je souhaiterais remercier Marion. Merci de m'avoir soutenu et d'avoir été là dans les moments d'incertitude comme dans les moments de joie depuis bientôt dix ans. Merci pour ta bonne humeur et pour tous ces fous rires.

A Amau, pour ces sessions de thèse chez toi, studieuses et efficaces pour la plupart... Merci d'avoir su me redonner de la motivation lorsque j'en manquais.

Merci à Flo, Gauthier, Guillaume, Concon, José et Lulu. Merci pour ces bringues et ces moments de décompression dont j'avais grandement besoin (et j'en ai toujours besoin...).

A tous mes potes carabins, dentistes, pharmaciens, sages-femmes et infirmiers : Toto, Marc, Tiph, MT, Bonbon, Col, Loulou Florin, Loulou Espinasse, Flo Audigier, Laura, Thomas Garrigos, La Cluz, Polo, Arthur, Daoud, Xavier et tous ceux que j'oublie qui compte énormément pour moi et qui seront là pour toujours.

Merci aussi à mes amis d'enfance : Baptiste, Etienne, Maxime et Romain. Bien que l'on se voit moins qu'avant, vous n'êtes jamais très loin.

A Fred de la team Utopia qui me permet de m'épanouir à travers la musique.

Enfin, je tiens à remercier ma chérie, Julia. Merci pour l'énorme soutien et l'amour que tu m'apportes au quotidien depuis trois ans. Merci de continuer à croire en moi chaque jour et merci pour ta patience.

A tout ceux que j'oublie de citer, merci !

# **Table des matières**

Introduction .....	1
Partie 1 – Définition de la schizophrénie .....	3
1.1 Épidémiologie .....	3
1.1.1. Épidémiologie descriptive.....	3
1.1.2. Épidémiologie analytique.....	4
a) Les facteurs génétiques .....	4
b) Les facteurs environnementaux .....	4
1.2 La maladie.....	5
1.2.1 Physiopathologie.....	5
1.2.2 Les symptômes.....	5
a) Les symptômes positifs .....	5
b) Les symptômes négatifs .....	6
c) Les symptômes désorganisés .....	7
d) Les troubles cognitifs.....	7
1.2.3 Diagnostic.....	8
a) Le DSM-V.....	8
b) Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-V (16).....	8
c) Entrée dans la maladie.....	10
1.3 Évolution .....	10
1.4 Prise en charge de la schizophrénie .....	11
a) L’hospitalisation (8)(19).....	11
b) Le traitement médicamenteux de la schizophrénie .....	13
1.4.1 Rappel de l’hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. ....	14
1.4.2 Rappel sur l’hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie.....	16
1.4.3 Les antipsychotiques .....	16
a) Les antipsychotiques de première génération.....	20
(ou neuroleptiques « classiques ») .....	20
b) Les antipsychotiques de seconde génération .....	21
1.4.4 Effets indésirables des antipsychotiques.....	22
a) Les effets indésirables neurologiques.....	22
b) Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) .....	23
c) Les effets indésirables métaboliques.....	24
d) Effets indésirables cardiaques.....	25

e)	Hyperprolactinémie et trouble sexuels .....	25
f)	Effets indésirables hématologiques.....	25
g)	Autres effets indésirables .....	26
1.4.5	Médicaments adjuvants.....	27
a)	Les antidépresseurs .....	27
b)	Les anxiolytiques.....	27
c)	Les thymorégulateurs .....	28
d)	Les correcteurs anticholinergiques.....	28
1.4.6	Thérapeutiques non médicamenteuses .....	29
a)	Les thérapies cognitives et comportementales (TCC) .....	29
b)	Psychoéducation.....	29
c)	Remédiation cognitive .....	30
Partie 2 -	Observance médicamenteuse chez les sujets atteints de schizophrénie .....	31
1.1	Observance médicamenteuse chez les sujets schizophrènes.....	31
1.2	Observance médicamenteuse, rechutes et conséquences .....	31
1.3	Les facteurs influençant la non-observance chez les sujets schizophrènes.....	32
1.3.1	Le défaut d'insight.....	32
1.3.2	Les effets indésirables.....	32
1.3.3	Les facteurs médicamenteux (APG vs AP2G).....	33
1.3.4	Alliance thérapeutique.....	34
1.3.5	Autres facteurs pouvant influencer l'observance .....	34
Partie 3 -	Attitudes des patients souffrant de schizophrénie vis-à-vis de leur traitement.	
.....	.....	35
1.1	La notion d'attitude et croyance .....	35
1.2	Attitudes et observance médicamenteuse.....	35
1.3	Les facteurs influençant les attitudes des patients souffrant de schizophrénie vis-à-vis de leur traitement.....	36
1.4	Impact du type d'antipsychotique sur les attitudes à l'égard du traitement.....	38
Partie 4 -	Présentation du questionnaire évaluant les attitudes chez les patients souffrant de schizophrénie.....	41
1.1	Choix de l'outil .....	41
1.2	Le Beliefs about Medicines Questionnaire .....	41
Partie 5 -	Présentation du protocole de l'étude (Résumé) .....	45

1.1	Contexte.....	45
1.2	Type d'étude .....	46
1.3	Objectifs de l'étude.....	46
	a) Objectif principal.....	46
	b) Objectif secondaires.....	46
1.4	Nombre de centres.....	47
1.5	Population étudiée.....	47
	a) Critère d'inclusion.....	47
	b) Critère d'exclusion.....	47
1.6	Description de l'étude.....	47
	a) Critères d'évaluation.....	47
	b) Méthode d'observation ou d'investigation retenue .....	48
	c) Mesures prises pour réduire et éviter les biais.....	48
1.7	Déroulement de l'étude .....	49
1.8	Données recueillies et archivage .....	49
1.9	Considération éthiques et réglementaires .....	50
	a) Comité de protection des personnes.....	50
	b) CNIL.....	50
	c) Information du patient .....	51
	d) Communication, règles de promotion.....	51
	Conclusion .....	52
	Reference bibliographique .....	54
	Annexes.....	62

## **Table des abréviations**

AFT : Accueil Familial Thérapeutique

APAP : AntiPsychotique d'Action Prolongée

APG : Antipsychotique de Première Génération

AP2G : Antipsychotique de Seconde Génération

BMQ : Beliefs about Medicines Questionnaire

CATTP: Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel

CMP : Centre Médico-Psychologique

CPP : Comité de Protection des Personnes

CPK : Créatine PhosphoKinase

DAI : Drug Attitude Inventory

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

ECG : ElectroCardioGramme

EI : Effet Indésirable

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

MPR : Medication Possession Ration

MR : Méthodologie de Référence

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PANSS : Positive And Negative Symdrom Scale

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SMN : Syndrome Malin des Neuroleptiques

SUMD : Scale for the assessment of Unawareness of Mental Disorder

TCC : Thérapie Cognitive Comportementale

## **Liste des Figures**

*Figure1 : Les voies dopaminergiques selon Stephen M. Stahl*

*Figure2 : Mécanisme d'action classique : blocage des récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques*

*Figure 3 : Interaction entre les voies dopaminergiques et sérotoninergiques*

*Figure 4 : Profil pharmacologique complexe des antipsychotiques atypiques*

*Figure 5 : Blocage à long terme des R-D<sub>2</sub>*

*Figure 6 : Les différents types effets indésirables des antipsychotiques*

*Figure 7 : Fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques*

*Figure 8 : Les quatre groupes d'attitudes en fonction des nécessités et préoccupations*

## Introduction

Décrite par Emil Kraepelin en 1899 et nommée en 1911 par Eugen Bleuler, la schizophrénie est un trouble mental sévère et chronique qui se manifeste cliniquement le plus souvent par des épisodes aigus (hallucinations, délires ...) et par des symptômes persistants devenant un réel handicap pour le patient.

Souvent méconnu du grand public et très stigmatisée, cette pathologie est fréquemment associée à des comportements violents et à un dédoublement de la personnalité. Pourtant, ces fausses idées ne reflètent pas du tout la réalité de la maladie.

L'arrivée des antipsychotiques sur le marché ont permis une véritable révolution en matière de prise en charge de la schizophrénie. Bien qu'ils ne puissent pas guérir la maladie, ils peuvent en revanche en améliorer considérablement les symptômes. Néanmoins, ces médicaments nécessitent une prise régulière et très prolongée (voire à vie). Il est donc fondamental que le patient soit très rigoureux dans la prise son traitement.

Comme dans la majorité des maladies chroniques, la question de l'observance médicamenteuse demeure une véritable problématique puisqu'une forte proportion de patients souffrant de schizophrénie à tendance à interrompre son traitement.

La recherche des facteurs influençant l'adhérence au traitement des patients schizophrènes fait l'objet de nombreuses études. Jusqu'à présent les deux facteurs ressortant le plus dans la littérature sont un faible *insight* (conscience des troubles ou de sa maladie) et une alliance thérapeutique moindre. Toutefois, plusieurs autres facteurs sont également cités ; c'est le cas par exemple des attitudes négatives vis-à-vis du traitement. (1)

A ce jour, il existe un large éventail de traitement antipsychotiques. De l'antipsychotique classique de première génération en passant par les antipsychotiques de seconde génération puis les antipsychotiques injectables d'action prolongée, l'industrie pharmaceutique n'a cessé de progresser en matière de réduction des effets indésirables et d'amélioration de la

tolérance. Pourtant la question de l'amélioration de l'observance en fonction des types d'antipsychotiques administrés reste très discutée.

L'objectif de cette thèse est donc de faire un état des lieux des connaissances et de la prise en charge de la schizophrénie.

Nous décrirons dans un premier temps cette maladie très complexe, son traitement et les effets indésirables associés. Dans un second temps, nous étudierons l'observance médicamenteuse dans la schizophrénie, les conséquences de l'inobservance, les facteurs et les attitudes associés à une mauvaise observance. Enfin, nous proposerons un protocole de recherche visant à mesurer les variabilités des attitudes et croyances chez le patient souffrant de schizophrénie en fonction des formes galéniques d'antipsychotiques administrés ; c'est-à-dire les antipsychotiques oraux versus les antipsychotiques injectables d'action prolongée.

# **Partie 1 – Définition de la schizophrénie**

## **1.1 Épidémiologie**

### **1.1.1. Épidémiologie descriptive**

Selon l'OMS, la schizophrénie fait partie des 10 maladies les plus invalidantes. Si l'on se réfère aux données de l'INSERM, la schizophrénie concerne 0,7 % de la population mondiale et toucherait environ 600 000 personnes en France. Le sex-ratio de cette pathologie est égal à 1, c'est-à-dire qu'elle touche autant les hommes que les femmes. Quatre-vingt-dix pour cent des patients traités pour la schizophrénie ont entre 15 et 55 ans. (2)

Le diagnostic est posé le plus souvent entre 15 et 25 ans chez l'homme et un peu plus tardivement chez la femme. On estime entre 20 et 40 % le taux de rechute après le premier accès. Sur le long terme, l'évolution est marquée par une forte surmortalité avec un taux de suicide évalué entre 10 et 20 %. L'espérance de vie des patients atteints de schizophrénie est donc globalement abaissée de 10 ans.

Le trouble schizophrénique est aussi connu pour ses répercussions considérables sur la qualité de vie du malade mais également sur celle de ses proches. On note que seulement 10 % des patients connaîtront une évolution leur permettant d'avoir une bonne autonomie, dans 70 % des cas l'autonomie est partielle et dans 20 % des cas il y aura une perte totale d'autonomie. (2)

L'impact socioéconomique de la schizophrénie est important car on estime à 26 574 € par année et par patient le coût de cette pathologie pour l'Assurance Maladie. A cette dépense vient s'ajouter les coûts liés à la perte de productivité (arrêts de travail pour 8 % des patients et chômage pour 68 % d'entre eux), soit un coût d'environ 13 677 € par année et par patient. Le coût global annuel pour la Sécurité Sociale en France est donc estimé à environ 12 milliards d'euros. (3)

### **1.1.2. Épidémiologie analytique**

#### **a) Les facteurs génétiques**

Des données épidémiologiques tendent à montrer que certains facteurs génétiques influencent le risque de développer une schizophrénie. Par exemple, la proximité génétique par rapport à un sujet atteint de schizophrénie augmente le risque de développer la maladie. Le risque est multiplié par 3 pour un apparenté du deuxième degré, par 10 pour un apparenté du premier degré et par 50 pour un jumeau monozygote. Notons également que l'interaction gène/environnement et/ou des vulnérabilités génétiques face à certains facteurs environnementaux joueraient potentiellement un rôle important. Cependant, à ce jour, aucun gène directement impliqué dans l'étiologie de la schizophrénie n'a encore été mis en évidence. (4)(5)

#### **b) Les facteurs environnementaux**

Certains travaux suggèrent que des facteurs environnementaux augmenteraient le risque de développer une schizophrénie. Par exemple, au cours du développement in utero, certains facteurs comme des complications obstétricales ou des facteurs infectieux (toxoplasmose et virus de la grippe lors d'une grossesse) pourraient entraîner un risque de développer une schizophrénie. Le sexe, l'âge des parents et la saison de naissance sont également des facteurs à prendre en compte. (4)(6)

Certains facteurs environnementaux agiraient plus tardivement lors de l'enfance ou de l'adolescence. La consommation régulière de toxiques comme le cannabis avant l'âge de 18 ans doublerait le risque de schizophrénie. D'autres facteurs peuvent aussi entrer en jeu, comme des traumatismes psychologiques survenus pendant l'enfance (abus sexuels, maltraitances physiques, ...), la vie en milieu urbain ou être descendant d'un parent issu de l'immigration. (4)

## **1.2 La maladie**

### **1.2.1 Physiopathologie**

A ce jour, la physiopathologie de la schizophrénie est encore méconnue et il est peu probable qu'un seul mécanisme physiopathologique soit responsable de l'ensemble des troubles associés à cette maladie. Plusieurs études montrent que la combinaison de facteurs génétiques, développementaux et environnementaux interviennent dans la genèse de la maladie. Il est également important de souligner l'implication de certains mécanismes biochimiques en particulier au niveau des systèmes de neurotransmissions dopaminergiques et glutaminergiques. (7)(8)

### **1.2.2 Les symptômes**

La schizophrénie est une psychose chronique grave. Elle est souvent caractérisée par un ensemble de symptômes très variables d'un individu à l'autre et pouvant évoluer au cours de la maladie. On retrouve trois types de symptômes : les symptômes positifs, les symptômes négatifs et les symptômes désorganisés.

#### **a) Les symptômes positifs**

Considérés comme les plus impressionnants, ils conduisent le plus souvent les patients à adopter des comportements inadaptés. Les principaux symptômes les caractérisant sont les hallucinations et les idées délirantes. (9)

Les hallucinations se caractérisent par une perception sans objet. Elles constituent l'un des symptômes majeurs de la schizophrénie. En effet, on les retrouve chez 50 à 80 % des sujets. (10) Les hallucinations verbales (audition de voix alors que personne ne s'exprime) sont les plus fréquemment rencontrées, mais elles peuvent également être visuelles, olfactives, gustatives ou cénesthésiques. Dans la majorité des cas, elles surviennent lors d'épisodes aigus

de schizophrénie et sont le plus souvent déclenchées par des évènements stressants pour le patient. La plupart du temps, le contenu des hallucinations est négatif, le sujet peut entendre des voix qui le menacent, lui donnent des ordres, le contrôlent ou encore des mots grossiers, des injures... Vécues comme réelles et souvent très angoissantes, les hallucinations sont sources d'une grande souffrance pour le sujet. (9)

Les idées délirantes peuvent se définir comme des perturbations profondes du raisonnement amenant à des convictions non fondées, illogiques et tenaces sur des faits réels. On y retrouve le plus souvent des délires de persécution, de vol de la pensée, de transmission de la pensée ou encore de lecture de la pensée. Certains sujets vont parfois se sentir victimes d'un complot ou bien chargés d'exécuter une mission divine. Certains iront même jusqu'à se penser dotés de pouvoirs surnaturels. On retrouve aussi fréquemment des délires mystiques dans lesquels le sujet pense avoir une relation privilégiée avec Dieu. D'autres délires peuvent également aborder les thèmes de l'hypocondrie, la possession (par un démon par exemple), et plus rarement de l'érotisme. (8)(9)

### **b) Les symptômes négatifs**

A l'inverse des symptômes positifs, les symptômes négatifs ou déficitaires sont le plus souvent beaucoup plus discrets et stables dans le temps. A ce jour, aucun traitement ne permet de les réduire correctement.

Ils se caractérisent par un « émoussement », c'est à dire un appauvrissement affectif et émotionnel, avec un retrait de la vie sociale et de la famille. Ils peuvent être primaires ou secondaires aux symptômes positifs de la schizophrénie. Très invalidants, ils sont à l'origine d'une importante incapacité fonctionnelle. (11)

Les principaux symptômes négatifs sont : l'aboulie (affaiblissement de la volonté), l'apragmatisme (incapacité à entreprendre des actions), l'anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir), l'anergie physique (manque d'énergie, absence d'initiative), l'incurie (impossibilité de prendre soin de soi). (8)(9)(12)

### **c) Les symptômes désorganisés**

Ils se caractérisent par une désorganisation de la pensée, des paroles, des émotions et des comportements, se traduisant par une incapacité à construire un comportement ou un discours cohérent. Ceci amène le sujet à la mise en place d'actions bizarres ou inadaptées, à des propos irrationnels, illogiques, contradictoires et difficiles à suivre, voire à des barrages (arrêts de discours brutaux). (8)(11)

Tout comme les symptômes négatifs, la désorganisation peut être responsable d'une incurie pouvant parfois se manifester sous la forme d'un syndrome de Diogène, associant une négligence de l'hygiène corporelle, l'absence de soins domestiques et l'accumulation compulsive d'objets et de débris conduisant à des conditions de vie insalubres. (10)

### **d) Les troubles cognitifs**

Bien qu'ils soient non spécifiques de la maladie, on estime que 70 à 80 % des patients souffrant de schizophrénie présentent des troubles cognitifs. Notons qu'il est important de distinguer les troubles cognitifs secondaires aux symptômes (par exemple les délires ou les hallucinations puissantes empêchant le patient de se concentrer) des troubles cognitifs iatrogènes (induits par les médicaments). (11)

Durables et chroniques, certaines études montrent que ces troubles sont présents tout au long de la maladie, qu'il y ait une exacerbation ou une diminution des symptômes. (13)

Les principaux troubles cognitifs rencontrés vont toucher l'attention, la concentration, la mémoire (surtout la mémoire de travail et la mémoire verbale à long terme), mais également la compréhension, ce qui provoque un handicap majeur dans la vie quotidienne car le patient n'est plus capable de planifier des tâches simples telles que faire des courses, cuisiner, faire son travail, etc.(11)(14)

### **1.2.3 Diagnostic**

#### **a) Le DSM-V**

Publiée en 2013 (puis en 2015 pour la version française) par l'American Psychiatric Association, la nouvelle version du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V (DSM) fait suite au texte révisé du DMS-IV publié 13 ans auparavant. Dans cette nouvelle version on y voit l'abandon des formes cliniques de la pathologie (type paranoïde, type désorganisé ou hétérophrénique, type catatonique ...) pour laisser place à une approche dimensionnelle décrivant la sévérité des symptômes sur une échelle de 5 points. On y retrouve également une clarification des symptômes de premier rang ainsi qu'une clarification de la définition des symptômes négatifs.

Les modifications apportées par le DSM-V ont pour objectif de mieux définir la pathogenèse de la schizophrénie afin d'améliorer et faciliter sa prise en charge. (15)

#### **b) Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-V (16)**

A. Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs

B. Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à

atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c'est à dire symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous forme atténuée (par exemple croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit 1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit 2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.

E. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale.

F. En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

### **c) Entrée dans la maladie**

La période prodromique :

La plupart du temps les symptômes se développent de façon lente, progressive et insidieuse. Les premiers signes apparaissent le plus souvent lors de l'adolescence. On observe alors des changements de personnalité, un retrait social, des difficultés d'intégration, des diminutions des performances scolaires ou professionnelles, des signes pseudo dépressifs... Lors de cette période, les émotions sont souvent émoussées provoquant ainsi des difficultés à se motiver, à éprouver du plaisir, ce qui peut en partie expliquer une certaine attirance pour l'alcool et/ou les drogues. (9)(17)

La période d'état :

Souvent favorisée par un évènement stressant et/ou la prise de substances toxiques, cette période est marquée par l'arrivée des premiers épisodes psychotiques avec l'apparition des symptômes positifs et négatifs.

A la suite du premier épisode, on assiste à une phase de récupération progressive avec une période de fonctionnement quasi normal. Cependant, la schizophrénie évolue de manière continue, par poussée avec une détérioration progressive. Les périodes de rémission vont donc être suivies de périodes de rechute causant à chaque fois une aggravation de l'état du sujet car, après chaque poussée, il n'y aura jamais de retour au niveau de fonctionnement initial. (17)

### **1.3 Évolution**

Un bon soutien psychosocial ainsi qu'une prise en charge précoce et adaptée permet une rémission durable chez 1/3 des patients avec une diminution des symptômes positifs. Sur le long terme, on note que, dans la moitié des cas, une évolution favorable permet une bonne réinsertion sociale (partielle ou totale) et parfois même professionnelle. Toutefois, elle est

variable d'un patient à l'autre et, malgré une médication continue, 40 % des patients subiront des rechutes. Ce taux double si le patient arrête de prendre son traitement. (9)(18)

## **1.4 Prise en charge de la schizophrénie**

### **a) L'hospitalisation (8)(19)**

Le territoire français est découpé en secteurs géo-démographiques d'environ 70000 habitants. Chaque portion du territoire est donc normalement couverte par un service de psychiatrie qui peut être situé, soit dans un hôpital psychiatrique, soit dans un hôpital général, permettant ainsi une proximité satisfaisante pour la prise en charge de la santé mentale et évitant l'existence de « laissés-pour-compte du système ».

Au sein de chaque secteur, on va retrouver différentes structures :

- Le Centre médico-psychologique (CMP). Véritable « pivot » du secteur psychiatrique, il va assurer les consultations et éventuellement organiser les orientations des consultants vers des structures adaptées (Hôpital de jour, Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel ...). Il est également un lieu où sont organisés des actions de prévention, des soins ambulatoires et d'intervention à domicile.
- L'hôpital de jour. Il permet une hospitalisation à temps partiel. Il accueille des patients nécessitant des soins la journée, le patient rentre le soir chez lui.
- L'hôpital de jour pour enfants et adolescents.
- L'hôpital de nuit. Il organise les prises en charge thérapeutiques en fin de journée pour les patients qui sont sujets à une recrudescence des phénomènes anxieux la nuit.

- Le Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel (CATTP). Ce centre propose des actions de soutien et de thérapie de groupe visant à maintenir et favoriser l'autonomie.
- L'unité d'hospitalisation à temps complet. Fonctionnant 24h/24, cette unité permet de répondre au besoin de santé mentale de la population. Notons que les personnes peuvent être hospitalisées selon trois modes : l'hospitalisation libre, l'hospitalisation à la demande d'un tiers ou l'hospitalisation d'office (prononcée par le Préfet).
- L'appartement thérapeutique. Souvent loué par l'établissement psychiatrique de référence, son objectif est de permettre au patient de se rapprocher le plus possible d'un quotidien normal. Celui-ci est aidé par la présence de soignants assurée de façon importante et régulière.
- Le centre de post-cure. Cette unité assure, après la phase aiguë de la maladie, le prolongement des soins ainsi que les traitements nécessaires à la réadaptation en vue du retour à une existence autonome.
- L'Accueil Familial Thérapeutique (AFT). C'est une modalité particulière d'hospitalisation à temps complet. L'accueil s'adresse à des patients adultes ou enfants susceptibles d'avoir un bénéfice d'une prise en charge dans un milieu familial lorsque le maintien ou le retour à domicile n'est pas encore souhaitable. La famille est également accompagnée par les membres de l'équipe soignante du secteur au cours de rencontres.

Notons que, depuis plusieurs années, la tendance générale des politiques de santé va vers une diminution des séjours hospitaliers de longue durée au profit d'une stabilisation à court terme à l'hôpital suivie d'une prise en charge sur le long terme en ambulatoire.

## **b) Le traitement médicamenteux de la schizophrénie**

Le traitement médicamenteux de la schizophrénie répond essentiellement à trois objectifs : il doit agir sur les symptômes des patients afin de limiter les souffrances et leur dangerosité potentielle (risque de suicide), il doit également améliorer leur qualité de vie afin de permettre la meilleure insertion sociale possible, enfin les médicaments qui sont délivrés ne doivent pas nuire aux patients (effets indésirables). (20)

### **Historique**

Avant que les premiers neuroleptiques fassent leur apparition au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, la prise en charge thérapeutique des sujets atteints de schizophrénie se basait surtout sur le recours à l'internement. Les patients en crise étaient souvent isolés, voire contenus, le temps que les agitations cèdent. Certaines méthodes comme les électrochocs et les comas insuliniques étaient utilisées afin de tenter d'améliorer les crises plutôt que d'attendre que celles-ci ne se calment spontanément. Alors que l'utilisation du coma insulinique est de nos jours complètement abandonné, les électrochocs peuvent être encore utilisés sur certaines situations aiguës. (8)

C'est en 1952 qu'on assiste à la première utilisation thérapeutique de la chlorpromazine. Il est observé qu'elle permet une diminution des phénomènes aigus et de l'agitation et qu'elle améliore le contact des malades. Suite à ces observations, les deux psychiatres français Delay et Deniker préciseront l'indication de la chlorpromazine dans les principaux types de psychoses aiguës. Quelques années plus tard, l'efficacité sur les psychoses chroniques est confirmée et les effets indésirables sont décrits. En 1957, Delay et Deniker définiront les caractéristiques psychologiques des neuroleptiques :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- Production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs
- Effets sous-corticaux prédominants. (21)

De manière très globale, c'est donc à partir de la définition des caractéristiques psychologiques des neuroleptiques de Delay et Deniker qu'il a été défini le caractère « typique » d'un neuroleptique avec les effets indésirables qui leur sont associés. Les neuroleptiques de seconde génération dit « atypiques » produisent peu voir pas d'effets indésirables neurologiques. (7)

Comme expliqué précédemment, la physiopathologie de la schizophrénie est encore peu connue. D'un point de vue biochimique, de nombreuses théories ont vu le jour sur une éventuelle anomalie de neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, histamine...) et/ou de neuromodulateurs (GABA, glutamate).

Dans cette thèse, il ne me semble pas nécessaire de détailler ces théories une par une, cependant les principaux traitements ayant comme cible les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine, je me limiterai à ces deux dernières. (7)(22)

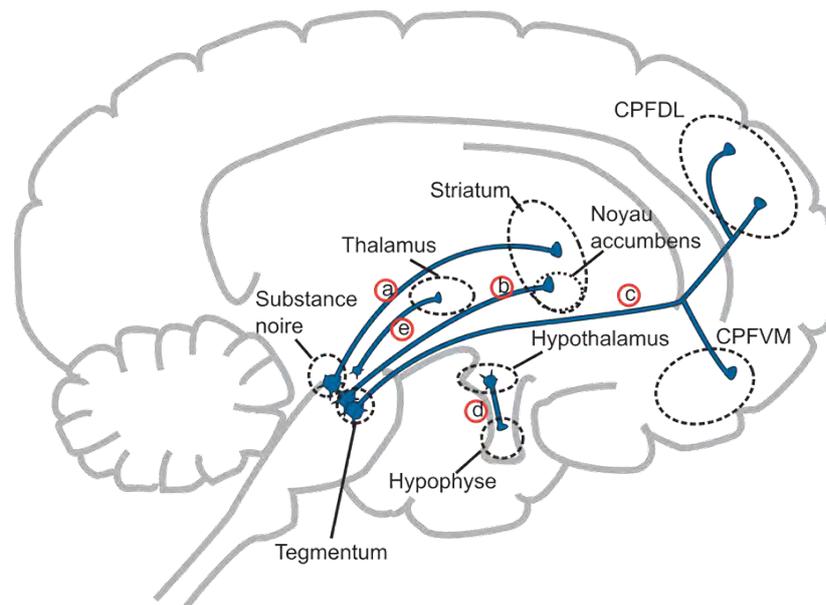
#### **1.4.1 Rappel de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.**

A la suite de la découverte de la chlorpromazine, plusieurs travaux, notamment ceux de Carlsson et Lindqvist, suivis par ceux de Seeman, ont permis de mettre en évidence les propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques de la chlorpromazine et l'existence d'une relation entre l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques et leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques de types D<sub>2</sub>. Notons également que dans les années 50, Connell observe que l'administration d'amphétamine chez un sujet sain augmente la libération de dopamine et crée des états délirants aigus proche de ceux de la schizophrénie. (7)(23)

Les travaux de Crow, de Pettit et Colonna et de Simon portant sur un modèle de dysfonctionnement dopaminergique différencié selon les différentes formes de schizophrénie tendent à renforcer l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. (21)

Quatre voies dopaminergiques sont décrites :

- La voie méso-limbique qui intervient dans la régulation de la motivation, de l'attention, l'apprentissage, la mémoire et également dans le système de la récompense,
- La voie méso-corticale qui intervient dans les fonctions exécutives dont la planification et l'initiation des actions ainsi que dans certaines activités mnésiques et certains processus attentionnels,
- La voie nigro-striée qui intervient dans la motricité,
- La voie tubéro-infundibulaire qui intervient dans l'inhibition de la sécrétion de prolactine.



*Figure1 : Les voies dopaminergiques selon Stephen M. Sthal (24)*

*(a) la voie nigro-striée, (b) la voie méso-limbique, (c) la voie méso-corticale, (d) la voie tubéro-infundibulaire, (e) fonction inconnue.*

Dans la schizophrénie, les voies dopaminergiques méso-corticale et méso-limbique sont fortement impliquées. En effet, un hypofonctionnement de la voie méso-corticale serait à l'origine des symptômes négatifs et, à l'inverse, un hyperfonctionnement de la voie méso-limbique serait à l'origine des symptômes positifs et donc des délires et des hallucinations.

### **1.4.2 Rappel sur l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie**

La sérotonine est impliquée dans diverses fonctions physiologiques. On sait qu'elle agit sur la perception, l'attention, l'humeur, l'impulsivité/agressivité, le comportement sexuel, la motricité, le sommeil, la régulation de l'appétit etc.

En 1943, Hoffman identifie les propriétés hallucinogènes du LSD (acide lysergique diéthylamide) ce qui a permis de montrer un peu plus tard que l'induction de délires et hallucinations (proche des symptômes positifs de la schizophrénie) étaient liés à la forte affinité du LSD pour certains récepteurs sérotoninergiques (R-5HT2). Ceci permet d'argumenter en faveur de l'hypothèse d'une anomalie de la transmission sérotoninergique dans la schizophrénie. Certaines études tendent à prouver que l'altération de la neurotransmission sérotoninergique n'est pas une caractéristique centrale dans la physiopathologie de la maladie, cependant elles ne remettent pas en cause l'utilisation des antagonistes à la sérotonine dans le traitement de la schizophrénie. (7)

### **1.4.3 Les antipsychotiques**

Les neuroleptiques ou antipsychotiques peuvent être classés selon différents critères : leur structure chimique, leurs propriétés antipsychotiques à prédominance sédatrice, désinhibitrice ou atypique, ou encore leur durée d'action.

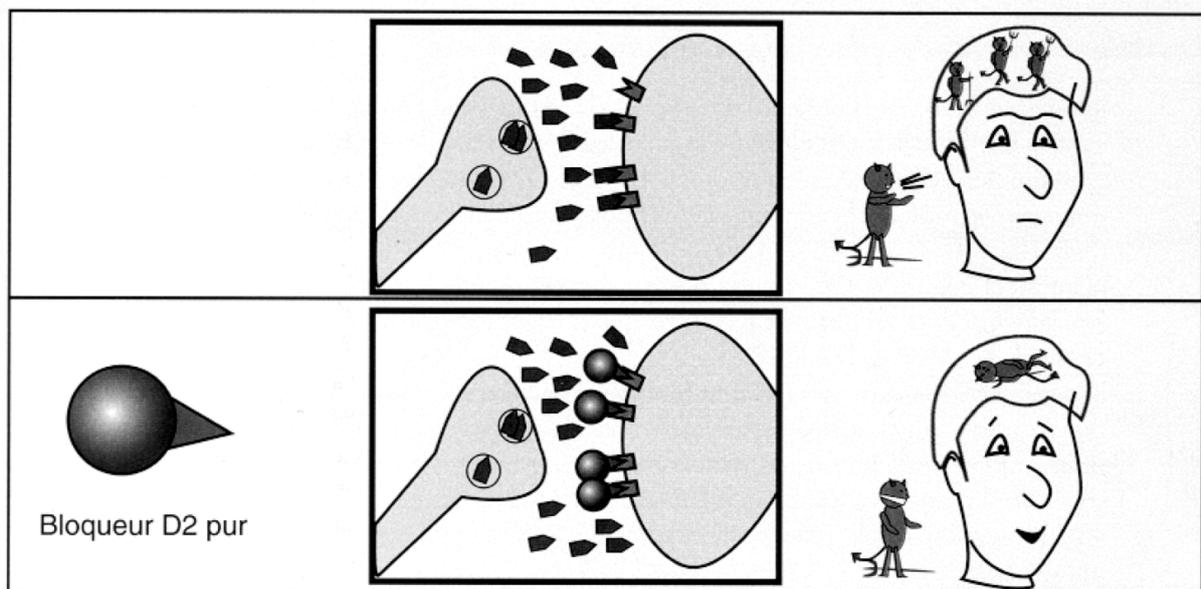
Si l'on se focalise sur leur structure chimique on peut distinguer les phénothiazines (chlorpromazine), les butyrophénones (halopéridol), les benzamides (amisulpiride) et les « atypiques » avec les dibenzodiazépines et dérivés (clozapine, olanzapine et quetiapine) et les benzisoxazoles (Risperidone).

On distingue essentiellement les neuroleptiques dits « classique » des neuroleptiques dits « atypiques » en fonction : du risques d'effets indésirables extrapyramidaux et

d'hyperprolactinémie, de l'effet sur les symptômes négatifs de la schizophrénie et ou de l'efficacité dans la schizophrénie dite « résistante » au traitement (25)

Le principal mécanisme d'action commun des neuroleptiques provient de leurs propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, notamment sur les voies :

- nigrostriée (à l'origine des effets indésirables extrapyramidaux, des dyskinésies tardives)
- méso-limbique et corticale (impliqué dans les effets neuropsychologiques)
- tubéro-infundibulaire (à l'origine d'effets endocriniens comme l'hyperprolactinémie)
- mésocortical (ce qui pourrait expliquer l'absence d'efficacité des neuroleptiques sur les symptômes négatifs, voire même leur aggravation).
- 



*Figure2 : Mécanisme d'action classique : blocage des récepteurs D<sub>2</sub> post synaptiques (26)*

*L'effet thérapeutique dans la psychose résulte principalement du blocage au niveau méso-limbique, prévenant les symptômes positifs.*

Certains neuroleptiques vont également avoir une action antagoniste des récepteurs :

- Sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> : c'est une particularité des antipsychotiques de seconde génération (AP2G) ou « atypiques ». Cet antagonisme aurait pour effet de moduler leur action sur les récepteurs D<sub>2</sub> selon les aires cérébrales ; il pourrait également expliquer les potentiels effets antidépresseurs des AP2G.

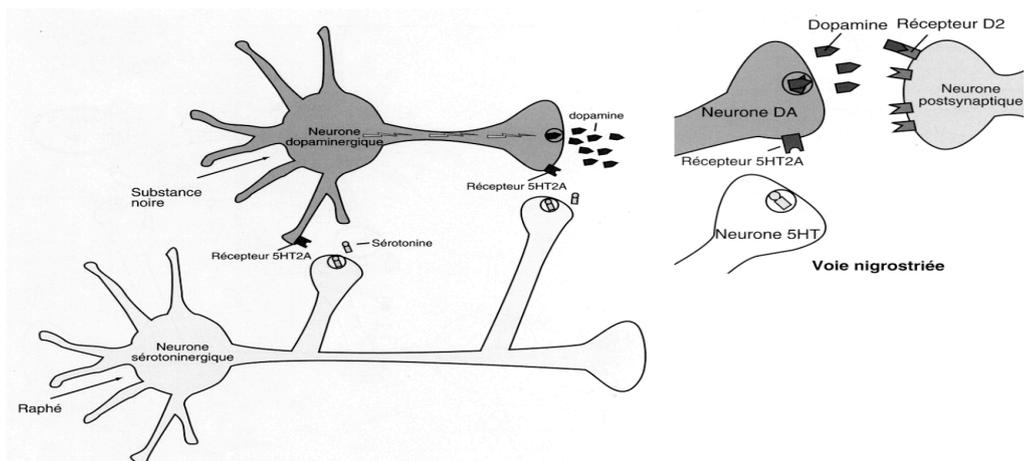


Figure 3 : Interaction entre les voies dopaminergiques et sérotoninergiques (26)

- Adrénérgiques alpha1, en partie responsables de la sédation et de l'hypotension orthostatique
- Cholinérgiques M1, responsables d'effets indésirables centraux comme des troubles confusionnels et des troubles de la mémoire et des effets indésirables périphériques tels que la sécheresse buccale, la constipation, les troubles urinaires...)
- Histaminérgiques H1, favorisant la sédation, l'hypotension et la prise de poids.

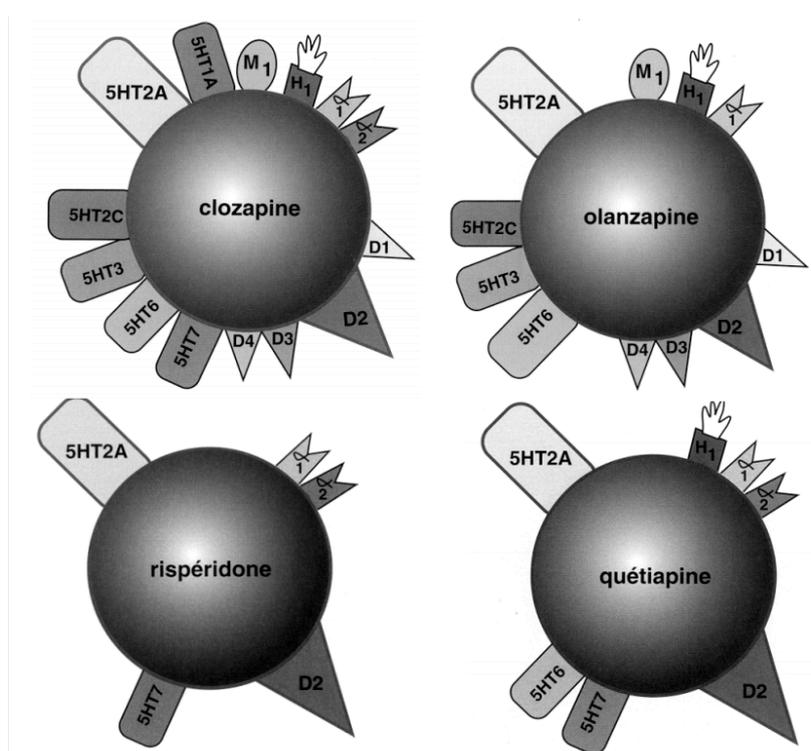


Figure 4 : Profil pharmacologique complexe des antipsychotiques atypiques (26)

La différence des effets entre les différents antipsychotiques s'explique par la variabilité des niveaux d'affinité, des pourcentages d'occupation et de la vitesse de dissociation avec les récepteurs D<sub>2</sub> et par leur action sur les autres systèmes de neurotransmission. (22)

Pour résumer, l'action antagoniste des récepteurs de type D<sub>2</sub> est commune à tous les neuroleptiques qu'ils soient de première ou de deuxième génération. En plus des effets thérapeutiques et/ou effets indésirables que provoque cet antagonisme D<sub>2</sub>, chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs. (21)

Dans l'idéal, un traitement antipsychotique optimal devrait augmenter la libération de dopamine dans les régions méso-corticales (pour traiter les symptômes négatifs) tout en diminuant sa libération dans la région méso-limbique (pour agir sur les symptômes positifs). (7)

**a) Les antipsychotiques de première génération**  
**(ou neuroleptiques « classiques »)**

**Les antipsychotiques sédatifs** (lié au blocage d'alpha1)

Ils sont peu ou pas utilisés dans la réduction des symptômes positifs mais vont agir sur l'agitation, l'angoisse et l'impulsivité au cours des états psychotiques. Leurs effets indésirables (EI) prédominants seront d'ordre neurovégétatif (hypotension, tachycardie réflexe, énurésie, impuissance). (27)

On retrouve notamment :

- Chlorpromazine (LARGACTIL®)
- Lévomépromazine (NOZINAN®)
- Cyamémazine (TERCIAN®)

**Les antipsychotiques anti-productifs**

Ils vont agir sur les délires, les hallucinations, l'agitation, l'angoisse. Les EI prédominants sont d'ordre neurologique (syndrome extrapyramidal) par effet anti-D<sub>2</sub>. (27)

On retrouve :

- Halopéridol (HALDOL®, HALDOL DECANOAS®)
- Loxapine (LOXAPAC®)

**Les antipsychotiques anti-déficitaires**

Ils vont agir sur les déficits intellectuels (autisme) et l'apragmatisme.

Les effets indésirables prédominants seront l'hyperprolactinémie (galactorrhée, gynécomastie...) et la dysrégulation thermique par effet anti-D<sub>2</sub> au niveau de la zone tubéro-infundibulaire.

On retrouve :

- Pimozide (ORAP®)
- Amisulpride (SOLIAN®) (à faible dose)

### **Les antipsychotiques polyvalents**

Ils vont être anti-déficitaires à faible dose et anti-productifs à forte dose ou sédatifs à très forte dose. (27)

On retrouve :

- Sulpiride (DOGMATIL®)

### **b) Les antipsychotiques de seconde génération**

Ils vont avoir une action plus marquée sur les symptômes productifs, déficitaires, voire affectifs.

Ils vont avoir un effet anti-D<sub>2</sub> et/ou D<sub>4</sub> méso-limbique ayant pour conséquence l'effet anti-productif.

Au niveau du système sérotoninergique, il va y avoir un effet anti-5HT<sub>2A</sub> des neurones dopaminergiques qui augmente la libération de dopamine au niveau de la voie méso-corticale ayant pour conséquence un effet « anti-déficitaire ». (27)

On peut citer parmi eux :

- Clozapine (LEPONEX®)
- Olanzapine (ZYPREXA®)
- Aripiprazole (ABILIFY®)
- Risperidone (RISPERDAL®) (RISPERDALCONSTA®)

#### **1.4.4 Effets indésirables des antipsychotiques**

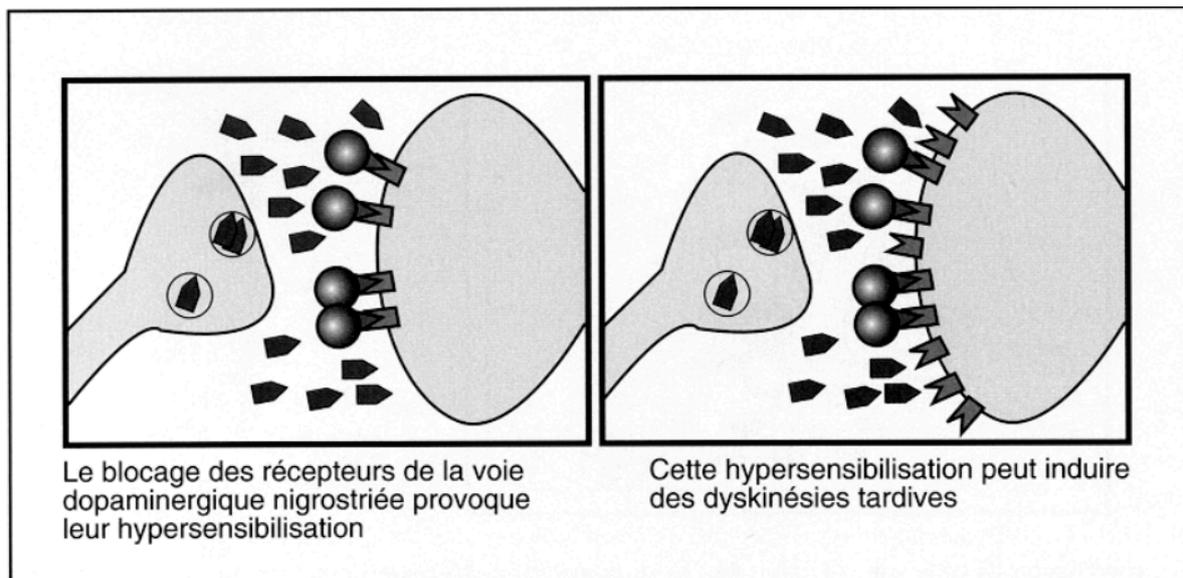
##### **a) Les effets indésirables neurologiques**

Les principaux effets indésirables neurologiques des antipsychotiques sont les syndromes extrapyramidaux (tremblement de repos, hypertonie), les dystonies aiguës (contractions musculaires involontaires), les akathisies (impatiences, besoin irrépressible d'agitation des jambes) et les dyskinésies (mouvements athéto-choériques le plus souvent bucco-faciaux). Ils sont dose-dépendants et majoritairement réversibles à l'arrêt du traitement. Toutefois, ils sont la principale cause d'interruption de traitement. (28)

Les AP2G induisent beaucoup moins d'effets neurologiques que les APG, mais ils n'en sont pas tout à fait exempts, c'est le cas notamment de la rispéridone et de l'amisulpride. (22)

Le syndrome extrapyramidal est souvent la conséquence du blocage des voies dopaminergiques D<sub>2</sub> dans la région nigro-striée. Une simple diminution de posologie peut suffire à les stopper. Dans le cas contraire, le recours à des correcteurs anticholinergiques comme la tropatépine (Lepticur®) peut être envisagé. Enfin, si les effets indésirables sont toujours présents malgré les deux dernières options, un changement d'antipsychotique peut être effectué. Notons que la clozapine et la quétiapine sont les deux antipsychotiques les mieux tolérés du point de vue de ces effets indésirables. (20)(22)(28)

Les dyskinésies peuvent apparaître au début du traitement (on parle alors de dyskinésies précoces) ou à l'inverse après plusieurs mois de traitements (on parle alors de dyskinésies tardives). Ces dernières peuvent être redoutables, car à l'inverse des dyskinésies précoces, elles peuvent être irréversibles à l'arrêt du traitement. A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif des dyskinésies tardives. Si le patient est traité par un APG, un changement vers un AP2G peut lui être favorable (notons que d'après une récente revue la clozapine serait la plus appropriée). (28) Certaines stratégies proposent l'utilisation de la mélatonine, la vitamine E, des benzodiazépines mais leur efficacité n'a pas encore réellement été prouvée. Enfin, les correcteurs anticholinergiques sont à éviter. (20)(22)(28)



*Figure 5 : Blocage à long terme des R-D<sub>2</sub> (26)*

Les crises d'épilepsies peuvent faire partie des effets indésirables. Tous les neuroleptiques sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, notamment la clozapine qui pourrait entraîner des crises d'épilepsies dans 5 % des cas lorsque sa posologie est comprise entre 600 et 900 mg/j. (20)

### **b) Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**

Le SMN est une complication rare, cependant il est grave et imprévisible. Il se caractérise par quatre symptômes : une altération des fonctions mentales (confusions, délire, vertige, convulsion, coma), une fièvre, une rigidité musculaire et une instabilité du système nerveux autonome (fluctuation de la pression artérielle, tachycardie, tachypnée, incontinence ...). (29) Biologiquement, on peut retrouver des signes de rhabdomyolyse avec une élévation des Créatine PhosphoKinases (CPK), une hyperleucocytose et des perturbations électrolytiques (hyponatrémie et hyperkaliémie). (22)(28) Les facteurs de risques du SMN sont : une augmentation trop rapide de posologie ou encore l'administration parentérale (pour les formes non à libération prolongée). Il s'agit d'une urgence vitale et en cas de suspicion de SMN une prise en charge en réanimation ainsi que l'arrêt de tout médicament antipsychotique s'impose. Des agonistes dopaminergique tel que la bromocriptine ou le dantrolène peuvent se révéler efficaces sur ce syndrome. (28)

Par la suite, la réintroduction d'un antipsychotique (hormis celui incriminé) pourra être envisagé avec prudence et par petite dose après la évaluation de la balance bénéfice risque (28).

### **c) Les effets indésirables métaboliques**

Pouvant être à l'origine de problèmes d'observance et de morbi-mortalité accrue, les effets indésirables métaboliques induits par les antipsychotiques sont fréquents. On observe une prise de poids, une insulino-résistance pouvant aller jusqu'au diabète de type 2, des dyslipidémies et un syndrome métabolique (cf. encadré), sans compter les risques cardio-vasculaires associés à ces troubles. (22)(30)

Le risque est variable selon la molécule administrée. La clozapine et l'olanzapine présentent le risque le plus élevé d'effets métaboliques, suivis de la rispéridone, de l'amisulpride et de la quétiapine. L'aripiprazole semble être le mieux toléré de ce point de vue. (28)(30)

La prévention de ces effets indésirables fait l'objet de recommandations, notamment en terme d'addictologie (tabac, alcool) et de surveillance clinique régulière avant et pendant le traitement. Un changement de molécule peut être envisagé après l'évaluation du rapport bénéfice risque. (22)(30)(31)

#### **Syndrome métabolique**

On définit le syndrome métabolique par la présence de trois critères parmi les cinq suivants :

- Surpoids abdominal (tour de taille > à 80 cm chez la femme et > à 94 cm chez l'homme)
- Taux de triglycérides sanguins supérieur à 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
- Hypertension artérielle
- HDL < à 1,0 mmol/l (40 mg/dl) chez l'hommes et à 1,3 mmol/l (50 mg/dl) chez la femme.
- Glycémie supérieure à 5,6 mmol/l ou 101 mg/dl.

#### **d) Effets indésirables cardiaques**

Tous les antipsychotiques peuvent présenter des risques d'effets indésirables cardiaques graves. En effet, ils augmentent l'intervalle QT et soumettent donc le patient à un risque de torsade de pointe et d'arrêt cardiaque. Un électrocardiogramme (ECG) doit donc être systématiquement réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement reconstrôlé. L'allongement du QT est dose-dépendant et le risque peut être augmenté en cas d'association de deux antipsychotiques ou lors de l'utilisation des formes injectables. (22)(28)

#### **e) Hyperprolactinémie et trouble sexuels**

Le blocage des voies dopaminergiques au niveau tubéro-infundibulaire peut avoir pour conséquence une augmentation de la sécrétion de prolactine entraînant : une galactorrhée, une gynécomastie, une diminution de la libido, une dysfonction érectile chez l'homme et des troubles du cycle menstruel chez la femme.

Le risque de survenue de ces effets indésirables n'est pas le même pour tous les antipsychotiques. Ils sont très fréquents avec les APG, alors qu'ils sont beaucoup plus variables selon les AP2G (par exemple, la clozapine n'augmente quasiment pas le risque d'hyperprolactinémie). (22)(28)

Aucune recommandation n'existe pour ces effets indésirables. Toutefois, une diminution de la posologie ou un changement de molécule peut être envisagé en raison du risque de non observance du aux troubles sexuels. (28)

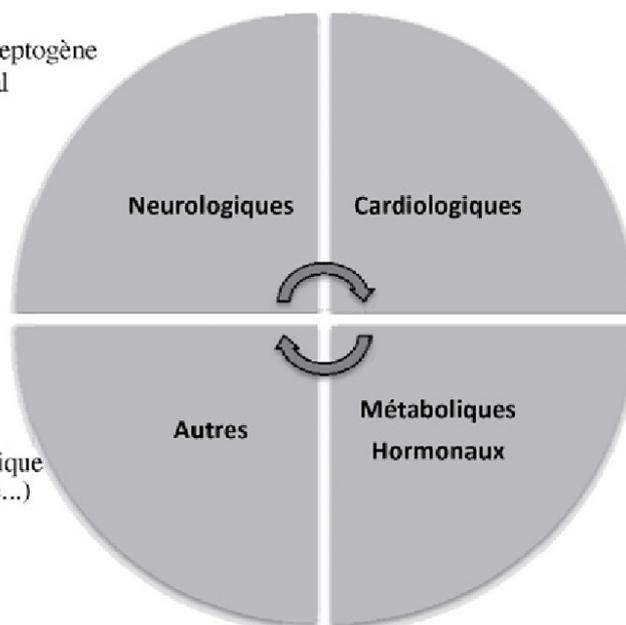
#### **f) Effets indésirables hématologiques**

Les effets indésirables hématologiques concernent surtout la Clozapine qui est associé à un risque d'agranulocytose non négligeable. Ce risque justifie donc une surveillance hebdomadaire puis mensuelle de la numération de formule sanguine (NFS) pendant toute la durée du traitement. (22)

### g) Autres effets indésirables

- Effets indésirables psychiques (anxiété, dépression)
- Effets indésirables cognitifs (baisse des performances cognitives)
- Effets anticholinergiques (sècheresse buccale, constipation, troubles de la miction)
- Effets indésirables digestifs, hépatiques et biliaires.

- Dyskinésies tardive
- Abaissemen du seuil épileptogène
- Syndrome extrapyramidal
- Akathisie



- Hypotension orthostatique,
- Allongement du QT, torsade de pointe

- Sédation
- Syndrome anticholinergique (constipation, hyposialie...)
- Agranulocytose
- Syndrome malin des neuroleptiques

- Hyperprolactinémie
- Syndrome métabolique
- Diabète de type 2
- Dyslipidémie
- Élévation transitoire des transaminases

Figure 6 : Les différents types effets indésirables des antipsychotiques (22)

	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Épilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques	Allongement du QT
Amisulpride	+	+	+	/	+	++	0	+	+++	0	+
Aripiprazole	0	0	+++	/	/	0	0	/	+	0	/
Chlorpromazine	+	++	++	++	++	+	++	+	+	+++	+
Clozapine	0	0	0	+ ?	+++	+++	+++	+++	0	+++	++
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	+	++	0	+
Olanzapine	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	++	+
Quétiapine	0	0	/	/	+	++	+	++	0	0	+
Risperidone	+	+	++	+	+	+	0	+	++	0	+
Sertindole	0	0	/	/	/	+	0	/	0	0	+++
Ziprasidone	0	+	/	+	/	0	0	/	+	0	++

Figure 7 : Fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques (21)

### **1.4.5 Médicaments adjuvants**

#### **a) Les antidépresseurs**

La dépression est courante chez les patients atteints de schizophrénie et est associée à une augmentation du risque de rechute et de suicide.

A l'heure actuelle, aucune preuve ne permet de recommander ou déconseiller un traitement antidépresseur chez les patients souffrant de schizophrénie. L'utilisation des antidépresseurs chez les sujets schizophréniques a montré un effet bénéfique sur les symptômes dépressifs. Bien qu'assez faible, il existe un risque de réactivation psychotique sous antidépresseur ce qui nécessite donc que leur prescription soit faite avec prudence.(32)(33)

Parmi eux on peut citer :

- Paroxétine (DEROXAT®)
- Venlafaxine (EFFEXOR®)
- Mirtazapine (NORSET®)
- Escitalopram (SEROPLEX®)
- Fluoxétine (PROZAC®)

#### **b) Les anxiolytiques**

L'utilisation d'anxiolytiques type benzodiazépines peut être utile pour traiter les symptômes anxieux et les troubles du sommeil. (33)

Parmi eux on peut citer :

- Clorazepate (TRANXENE®)
- Alprazolam (XANAX®)
- Lorazepam (TEMESTA®)
- Oxazepam (SERESTA®)

- Bromazepam (LEXOMIL®)

Certains d'entre eux, comme l'oxazepam et le diazepam peuvent également être indiqués dans le traitement de akathisies (impatiences) induites par les antipsychotiques.(33)

### **c) Les thymorégulateurs**

Les thymorégulateurs peuvent être associés à un traitement antipsychotique lorsque le sujet présente des troubles de l'humeur. (33)

Parmi eux on peut citer :

- Lithium (TERALITHE®)
- Carbamazépine (TEGRETOL®)
- Acide valproïque (DEPAKOTE®)

Notons que les thymorégulateurs anticonvulsivants peuvent également être utilisés en vue de réduire l'impulsivité et l'agressivité. (33)

### **d) Les correcteurs anticholinergiques**

Ils sont indiqués dans la corrections des effets indésirables types syndrome parkinsonien et les dyskinésies aiguës induits par les neuroleptiques. En revanche, ils sont inefficaces et donc non indiqués pour les dyskinésies tardives. (34)

On peut citer trois molécules :

- Tropatépine (LEPTICUR®)
- Trihexyphenidyle (ARTANE® ; PARKINANE®)
- Biperidene (AKINETON®)

#### **1.4.6 Thérapeutiques non médicamenteuses**

Selon la méta-analyse de Jääskeläinen et al., seuls 13,5% des patients schizophrènes ayant une prise en charge usuelle se rétablissent. (35) Une réponse insuffisante aux traitements médicamenteux, des troubles associés aux manifestation psychotiques (insight, trouble cognitifs, ...) et d'autre facteurs subjectifs en serait la conséquence. Selon l'auteur N.Franck, ceci justifie une association des mesures non médicamenteuses au traitement antipsychotiques.(36) Parmi les thérapeutiques non médicamenteuses, la thérapie cognitive comportementale (TCC) arrive au premier plan, suivi de la psychoéducation, de la remédiation cognitive et de la prise en charges familiale. Notons que ces différentes thérapies peuvent être utilisées seules ou combinées ; elles sont également conçues au cas par cas selon les besoins spécifiques de chaque patient.

##### **a) Les thérapies cognitives et comportementales (TCC)**

Développées dans les années 1950-1960, les TCC reposent sur l'analyse des pensées, des croyances et des comportements. Dans la TCC, on considère qu'un comportement inadapté a été appris dans certaines situations. L'objectif est donc de changer ce comportement inadapté en effectuant un nouvel apprentissage. (7) L'efficacité de ce type de thérapie, notamment en termes de réinsertion sociale et sur les taux de rechute à court et moyen terme, a été démontrée. Elles sont généralement mises en œuvre chez des patients stabilisés par un traitement psychopharmacologique réduit à une posologie minimale efficace afin d'éviter les effets que peuvent avoir ces traitements sur la cognition ce qui pourrait compromettre l'efficacité de la TCC. (37)

##### **b) Psychoéducation**

La psychoéducation permet au patient schizophrène (et à sa famille) d'être mieux informé sur la maladie et ses troubles. En effet, le manque de conscience du trouble (défaut d'insight) est

fortement associé à une mauvaise compliance thérapeutique ce qui est étroitement lié à la sévérité et chronicité de la schizophrénie. Dans cette technique, tout repose sur l'hypothèse qu'une meilleure connaissance de la maladie permettrait au patient d'améliorer la conscience de sa maladie et sa compliance ce qui, in-fine, améliorerait le pronostic. (36)

Notons que la famille doit aussi bénéficier de mesure de psychoéducation. En effet, plusieurs études ont montré l'effet bénéfique de la psychoéducation familiale sur la compliance thérapeutique, sur le taux de rechute et de réhospitalisation ainsi que sur le fonctionnement social du patient. (36)(38)(39)

### **c) Remédiation cognitive**

La remédiation cognitive consiste à entraîner de manière répétitive les fonctions cognitives altérées (mémoire, attention, fonctions exécutives). Elle vise à restaurer des processus altérés ou à compenser des troubles dans l'objectif de diminuer leur impact, et donc de permettre au patient d'améliorer son autonomie et d'augmenter ses chances de réinsertion sociale et professionnelle. (40)

## **Partie 2 - Observance médicamenteuse chez les sujets atteints de schizophrénie**

### **1.1 Observance médicamenteuse chez les sujets schizophrènes**

De manière générale, le terme « d'observance » ou « compliance » (un anglicisme moins souvent utilisé) se définit par la capacité à prendre correctement un traitement prescrit, à suivre les recommandations du médecin, à adopter des comportements sains (pratiquer un exercice physique, se rendre au rendez-vous chez le médecin, arrêter le tabac, ...). (41)

Même si de nombreux progrès en matière de traitement de la schizophrénie ont vu le jour ces dernières années, la question de l'observance chez les sujets schizophrènes demeure encore une problématique. En effet, bien que l'efficacité des neuroleptiques en terme de bénéfice sur les symptômes de la schizophrénie ne soit plus à prouver, 75% des patients arrêteraient leur traitement dans les deux années qui suivent sont instauration.(42)(43)

### **1.2 Observance médicamenteuse, rechutes et conséquences**

La rechute est définie par la réapparition d'une symptomatologie aiguë après une phase de rémission partielle ou complète. On considère que 7 patients sur 10 rechutent après un premier épisode aigu. (44)

Il a largement été démontré que l'inobservance du traitement antipsychotique constitue l'une des principales causes de rechute et de ré-hospitalisation chez les sujets schizophrènes, avec les addictions. En effet, un sujet non observant aurait jusqu'à quatre fois plus de risque de rechuter. (44)(45)

Les rechutes vont avoir pour conséquence une chronicisation des symptômes, une baisse de l'efficacité des antipsychotiques ainsi qu'une conservation de symptômes résiduels (chez 17% des patients). On peut dire qu'elles peuvent faire entrer le patient dans un véritable cercle

vicieux dans lequel chaque rechute augmente le risque d'en faire une nouvelle avec une aggravation de la maladie. On parle même d'une toxicité biologique liée à la rechute. (44)

### **1.3 Les facteurs influençant la non-observance chez les sujets schizophrènes**

#### **1.3.1 Le défaut d'insight**

On peut définir d'une manière générale l'insight par la conscience des troubles. Il est actuellement établi que la schizophrénie fait partie des maladies mentales les plus touchées par un faible insight ; en effet, les troubles de l'insight toucheraient entre 57 à 98 % des sujets atteints de schizophrénie. (42) Bien que le défaut d'insight n'ait pas ou peu de lien sur l'intensité de la symptomatologie, il aurait en revanche de fortes répercussions cliniques sur l'adaptation fonctionnelle, les soins et les actes hétéro et/ou auto-agressifs. (46)

Certaines études comme l'étude CATIE (47) tendent à montrer un lien très fort entre l'insight et l'adhérence du patient. L'insight serait même un puissant prédicteur d'une future mauvaise observance; en effet, un sujet ne se croyant pas malade ne comprend pas forcément pourquoi on lui donne un traitement. (43)

#### **1.3.2 Les effets indésirables**

Dans la revue de Wade et al. (2017), Regroupe 11 études qui tendent à montrer un lien entre les effets indésirables des traitements antipsychotiques et la non-observance médicamenteuse. Parmi les effets indésirables les plus rapportés par les patients et qui seraient responsables d'une mauvaise observance on retrouve : la prise de poids, la sédation, les insomnies, l'akathisie (impatience), l'hyperprolactinémie, les nausées et/ou vomissements, la perte d'énergie, les troubles sexuels, la dysphorie, les syndromes métaboliques, les effets anticholinergiques et extrapyramidaux. Cependant, selon 3 autres études citées par les mêmes auteurs, l'expérience pour le patient d'effets indésirables moins

intenses ou plus tolérables par rapport à un précédent traitement conduirait à une meilleure observance, ce qui souligne l'importance d'un traitement individualisé avec la recherche d'une posologie minimale efficace.(43)

Haddad et al. considèrent qu'il est complexe faire un lien direct entre la survenue d'effets indésirables et l'arrêt du traitement. Selon lui, de nombreux essais cliniques désignent les effets indésirables comme responsables de la non observance sans prendre en compte les croyances des patients sur la maladie et le manque d'information des patients sur la dangerosité ou non des effets indésirables. Les patients percevant les bénéfices du traitement auront tendance à être plus observant malgré les effets indésirables auxquels ils s'exposent. (48)

Selon Garcià et al., l'âge du patient peut être un facteur à prendre en compte concernant la tolérance aux effets indésirables. En effet, un adolescent ou un patient d'âge jeune serait plus susceptible de ne pas suivre correctement son traitement, voire de l'arrêter, du fait de ses effets indésirables (notamment les dysfonctionnements sexuels et la sédation). (49)

### **1.3.3 Les facteurs médicamenteux (APG vs AP2G)**

Bien que les antipsychotiques de seconde génération semblent nettement mieux tolérés que les antipsychotiques de première génération, il est actuellement difficile de conclure qu'ils améliorent vraiment l'observance sur le long terme. En effet, parmi les études comparant les APG et les AP2G (hors APAP) citées dans l'article de J. Palazzolo, certaines se sont montrées en faveur d'une amélioration de l'observance (et donc d'une diminution des rechutes) chez les patients traités par AP2G, tandis que d'autres ne montraient aucune amélioration notable de l'observance médicamenteuse chez les patients schizophrènes. (50)

Dans la revue de Tham et al., des résultats équivoques ne permettent pas non plus de conclure à une supériorité des antipsychotiques de seconde génération face aux antipsychotiques classique. (45) Cependant, l'arrivée des antipsychotiques d'action prolongé (APAP) semble très prometteuse en terme d'observance. Bien que ces derniers aient montré leur supériorité

lors d'études observationnelles rétrospectives et prospectives non randomisées, ils n'ont, en revanche, montré aucune différence lors d'essais cliniques randomisés. On peut toutefois noter que les études randomisées ne reflètent pas la vie quotidienne des patients et que le recrutement des sujets a pu être fait avec des patients déjà connus pour être observants. (48)(51)(52)

#### **1.3.4 Alliance thérapeutique**

L'alliance thérapeutique entre le praticien et le patient semble également jouer un rôle important dans la future adhésion thérapeutique de ce dernier. En effet, dans la revue de Brownes et al., la majorité des études semblent tendre vers une amélioration de l'observance médicamenteuse lorsqu'il y a une bonne alliance thérapeutique. (53)

Aarabe et al. considèrent même que l'alliance thérapeutique fait partie des facteurs majeurs d'une future adhésion aux soins. Lors de cette étude, il a été constaté que 44 % des patients non observants se sentaient mal à l'aise avec leur médecin et que 89 % avaient changé plusieurs fois de praticiens. (54)

#### **1.3.5 Autres facteurs pouvant influencer l'observance**

Selon Lamouroux et al. et Thomas, plusieurs autres facteurs sont également à prendre en compte. (43)(45)

Des facteurs tels que, l'abus de drogues (cannabis par exemple) ou d'alcool, la stigmatisation, les croyances religieuses, une efficacité du traitement insuffisamment rapide, les troubles cognitifs induits par la maladie, ont été rapportés dans plusieurs études comme étant des facteurs de risque d'une mauvaise observance médicamenteuse. On peut citer également les symptômes positifs (par exemple des hallucinations auditives convaincant le patient de ne pas prendre les médicaments) et/ou les syndromes négatifs et dépressifs comme étant des facteurs pouvant causer un problème de motivation dans la prise du traitement. (48)

## **Partie 3 - Attitudes des patients souffrant de schizophrénie vis-à-vis de leur traitement.**

### **1.1 La notion d'attitude et croyance**

La notion d'attitude en psychologie sociale est une notion assez complexe à définir. Selon les auteurs Thomas et Alaphilippe (55), le terme « d'attitude » est employé pour désigner « un état mental prédisposant à agir d'une certaine manière, lorsque la situation implique la présence réelle ou symbolique de l'objet d'attitude ». Selon Eagly et Chaiken, en 1993(56), « l'attitude est une tendance psychologique exprimée en évaluant une entité particulière en termes de degré de favorabilité ou de non-favorabilité ». Selon Bloch et al., en 1997, l'attitude désigne « la disposition interne durable qui sous-tend les réponses favorables ou défavorables de l'individu à un objet ou à une classe d'objet du monde social »(57).

Nombreux sont donc les auteurs qui se sont intéressés à la définition de l'attitude si bien qu'il est difficile d'en donner une seule définition. Notons également que le terme de croyance est pour certains auteurs une notion indépendante des attitudes ; cependant, il est généralement accordé, notamment par des auteurs tels que Thomas et Alaphilippe, que ce sont deux notions très voisines (55).

Dans le cadre de notre étude sur les attitudes et croyances des patients face à leurs traitements, on considérera donc que cette notion d'attitude désigne un ensemble de jugements face à un objet (le traitement médicamenteux) qui pourra donc prédisposer le patient à agir de manière favorable ou non favorable vis-à-vis de l'observance médicamenteuse.

### **1.2 Attitudes et observance médicamenteuse**

A ce jour, peu d'études se sont intéressées à la recherche d'un lien entre les croyances et /ou les attitudes et l'observance médicamenteuse chez les patients schizophrènes. Cependant,

selon les revues de la littérature de Thomas, Aarab, Lamouroux et Sendt , les attitudes et croyances sembleraient fortement influencer la future observance ou non observance d'un traitement antipsychotique. (54)(44)(41)(58)

Selon Krzystanek M et al., les attitudes impactent directement l'observance du traitement et la recherche des facteurs influençant celles-ci serait une aide précieuse pour établir des stratégies d'éducation ciblée chez les patients souffrant de schizophrénie. (59)

Selon Mohamed et al., les attitudes positives envers le traitement seraient liées à une meilleure observance médicamenteuse. (60)

Enfin, la méta-analyse d'Horne et al. en 2013 conclut sur le fait que l'étude des attitudes est un modèle conceptuel utile pour comprendre le point de vue des patients sur les traitements prescrits. Prendre en compte les attitudes des patients permettrait d'améliorer la qualité de la prescription et aiderait le patient à contribuer à la décision de son traitement et d'augmenter son adhérence à celui-ci.(61)

A titre d'exemple, les principales croyances rapportées menant à une mauvaise observance du traitement tournent souvent autour : de la peur des neuroleptiques, de la peur de devenir dépendant du traitement, de la frustration d'un traitement sans fin, du fait que le patient pense que son traitement est inutile et qu'il peut gérer ses troubles mentaux sans médication ou encore qu'il rejette de manière générale tout traitement. (43)

### **1.3 Les facteurs influençant les attitudes des patients souffrant de schizophrénie vis-à-vis de leur traitement**

Plusieurs facteurs semblent influencer les attitudes des patients schizophrène vis-à-vis de leur traitement. Ces facteurs peuvent être cliniques (symptomatologie, niveau d'insight), relationnels, dus aux effets indésirables du traitement, ou encore dus à l'auto-stigmatisation. (62)(63)(64)

La gravité de la maladie et les attitudes négatives jouent un rôle sur l'observance médicamenteuse du patient schizophrène. (62) Plusieurs études, telles que celle Adewuya et

al. ou celle Hofer et al., ont établi un lien entre l'attitude vis-à-vis du traitement antipsychotique et la symptomatologie de la schizophrénie. (65)(66)(67). Une symptomatologie de la schizophrénie plus faible, serait corrélée à des attitudes positives à l'égard du médicament.

Paillot et al. ont montré une corrélation du score global de la Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) avec la Drug Attitude Inventory (DAI) et indiquent que moins les symptômes des participants étaient sévères, plus leurs croyances étaient favorables aux antipsychotiques. Il n'ont en revanche pas trouvé de corrélation entre le score des symptômes négatifs de la PANSS et l'observance médicamenteuse. (68)

Le niveau d'insight semble aussi avoir un impact sur les attitudes des patients vis-à-vis de leur traitement. (64) En effet, plus le patient perçoit la nécessité de sa prescription, plus il serait en mesure d'adhérer à son traitement et inversement, plus il s'inquiète, moins il adhère au traitement. (63)(70)

En analysant les résultats obtenus avec la DAI et la Scale for the assessment of Unawareness of Mental Disorder (SUMD), Rocca et al. ont trouvé une relation positive entre les attitudes du patient et sa conscience de la nécessité d'avoir recours à un traitement ainsi que sa conscience des conséquences sociale de la maladie. (71)

Selon Paillot et al., associer l'évaluation des croyances relatives aux antipsychotiques à celle de l'insight optimiserait la prédiction de l'observance médicamenteuse. (68)

Outre les facteurs cliniques, la qualité des relations avec les cliniciens pendant l'admission en phase aiguë de la maladie semble être un déterminant important pour l'attitude des patients à l'égard de son traitement. Selon Day et al., l'amélioration de ces relations pourrait procurer d'importants bénéfices cliniques. (63)

Les effets indésirables sont souvent mis en cause dans l'attitude négative des patients vis-à-vis du traitement. La sédation, les effets extrapyramidaux, les troubles sexuels et la prise de poids seraient de bons pourvoyeurs d'attitudes négatives vis-à-vis des antipsychotiques.(62) Fischel et al., dans leur étude, souligne le fait que l'émoussement affectif induit par les antipsychotiques est lié de façon significative à des attitudes négatives. Cependant il n'a été trouvée qu'une faible corrélation entre les autres effets indésirable (prise de poids, sédation,

EP, troubles sexuels ...) et les attitudes négatives vis-à-vis du traitement antipsychotique. (72) D'après ce même auteur, les patients ayant eu une mauvaise expérience avec leur traitement antipsychotique seraient également plus sujets à des attitudes négatives. Notons tout de même que l'auteur précise que cette étude avait été réalisée sur un faible échantillon de patients. Chiang et al. ont démontré une corrélation positive entre attitudes négatives et les effets indésirables en général, notamment les effets indésirables psychiques et hormonaux. (73)

La durée de la maladie semble aussi influencer les attitudes puisque Rocca et al. observent des attitudes plus positives chez des patients malades depuis plus longtemps. Ceci pourrait être le résultat d'une amélioration de la compréhension et de l'acceptabilité de la maladie à travers les années. (71)

Enfin, même si certains patients acceptent l'idée d'avoir une maladie mentale, ils intègrent également tous les stéréotypes qui lui sont associés. C'est ce qu'on appelle l'auto-stigmatisation. (74) Selon Feldhaus et al., l'auto-stigmatisation est liée à des attitudes négatives à l'égard du traitement antipsychotique. Le même auteur constate également qu'une meilleure compréhension de sa maladie et de son traitement par le patient était en faveur d'attitudes plus positives vis-à-vis des médicaments. (71)

#### **1.4 Impact du type d'antipsychotique sur les attitudes à l'égard du traitement.**

L'arrivée des antipsychotiques de seconde génération a permis une amélioration de la tolérance, notamment grâce à la diminution des effets indésirables neurologiques. Cependant, ils ne sont pas complètement dénués d'effets indésirables puisqu'ils peuvent être responsables de comorbidités cardiovasculaires et métaboliques accrues (prise de poids, diabète, dyslipidémie). On pourrait penser que l'amélioration de la tolérance des AP2GG serait synonyme d'attitudes plus positives vis-à-vis du traitement.

Cabeza, lors de son étude comparant des patients traités sous halopéridol versus risperidone et olanzapine a montré d'avantage de réponses subjectives positives et une meilleure observance avec ces derniers types d'antipsychotiques. (75)

Fishel et al. n'ont quant à eux pas trouvé de différences significatives entre les APG et les AP2G. (72)

Voruganti et al. retrouvent d'avantage d'attitudes positives à l'égard des patients traités par des AP2G.(76)

Schennach-Wolf et al. ont également trouvé chez les patients sortant d'hospitalisation plus d'attitudes positives à l'égard des AP2G. (77)

Qu'en est-il des attitudes et croyances chez les sujets recevant des APAP ?

Une récente étude japonaise réalisée par Sugawara et al. semble montrer des attitudes positives à l'égard des patients recevant des APAP en ce qui concerne les effets indésirables, les rechutes et la douleur. (52) Cependant Jaeger et Rossler, dans une étude antérieure, démontrent à contrario des attitudes beaucoup plus négatives par rapport aux APAP. En effet, la sensation de coercition, de perte d'autonomie, la peur des aiguilles, de la douleur et des effets indésirables semblent faire pencher la balance du côté des attitudes négatives. Toutefois, les auteurs précisent que ces attitudes négatives pourraient provenir d'un certain manque d'information du patient sur les APAP. (78)

Bien que les effets indésirables induits par les antipsychotiques semblent influencer les attitudes des patients vis-à-vis de leur traitement, il semble actuellement difficile de définir quel type d'antipsychotique est réellement en faveur d'attitudes plus positives. Cependant, même si les APAP semblent prometteurs autant du point de vue des attitudes que du point de vue de l'amélioration de l'observance, leur prescription reste assez faible. (79) (80)

D'après Samalin L., la place des antipsychotiques à action prolongée évolue vers une utilisation plus systématique et en première intention, dans une démarche de décision médicale partagée. (80)

On peut conclure cette partie sur le fait que les attitudes semblent très prédictives de la future observance du patient. Les analyser permettrait de mieux individualiser la prise en charge et de mieux adapter le traitement. Face aux nombreuses spécialités d'antipsychotiques

existantes, nous avons vu que les APAP semblent être à l'origine d'attitudes plus positives à l'égard du traitement. Il me semble donc intéressant de rechercher s'il existe une réelle supériorité des APAP face aux formes orales.

## **Partie 4 - Présentation du questionnaire évaluant les attitudes chez les patients souffrant de schizophrénie.**

### **1.1 Choix de l'outil**

Bien que la Drug Attitude Inventory (DAI) soit l'échelle la plus utilisée pour évaluer les attitudes chez les personnes présentant un trouble mental, elle présente quelques limites dues à un recouvrement avec les mesures de l'insight, de la symptomatologie ou de l'observance des patients et ne permet pas d'analyser uniquement les attitudes. Le Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ), quant à lui, présente l'intérêt de pouvoir évaluer les attitudes selon quatre dimensions distinctes de croyances vis-à-vis du traitement. De plus, la sous-échelle spécifique lui confère une réelle force. En effet, en seulement une dizaine d'items, on peut recueillir tout un tas d'information permettant d'évaluer l'attitude du patient, prédictifs de sa future observance. (81)

### **1.2 Le Beliefs about Medicines Questionnaire**

Publié en 1999 par Horn, Hankins et Weinman, le BMQ vise à évaluer les représentations et croyances des patients atteints de maladies chroniques sur les médicaments et la médecine en général, mais également l'importance qu'ils donnent à leur propre traitement. (82) Une version française du BMQ a été validée sur des populations atteintes de diabète et de VIH et plus récemment dans le domaine de la psychiatrie en ciblant des populations présentant des troubles mentaux, ce qui a également permis de montrer un lien entre les attitudes négatives et la variation de l'observance chez les sujets souffrant de schizophrénie. (81)(83)(84)

Le BMQ est un questionnaire anonyme à remplir directement par le patient. Il comprend 18 items. Chaque item comprend une échelle de Likert en 5 points allant de 1 « tout à fait d'accord » à 5 « fortement en désaccord ».

Parmi les 18 items, 10 items vont constituer le BMQ-spécifique et vont permettre d'évaluer les croyances spécifiques concernant le traitement prescrit. Les 8 autres items vont constituer le BMQ-général et évalueront les représentations que les patients ont de la médecine en général, de ses méfaits et de sa surconsommation. (83)(85)

Le BMQ-spécifique est constitué de deux sous échelles (*Necessity-Concerns framework*) :

- La sous échelle *Necessity* (nécessité) qui mesure sur 5 items les croyances par rapport au traitement prescrit en fonction de sa nécessité pour contrôler la maladie (par exemple : « Ma vie serait impossible sans mes médicaments »).
- La sous échelle *Concerns* (préoccupations) : qui mesure sur 5 items les croyances par rapport au traitement prescrit en fonction des préoccupations des conséquences néfastes qu'il pourrait procurer (par exemple : « Je m'inquiète d'avoir à prendre des médicaments »).

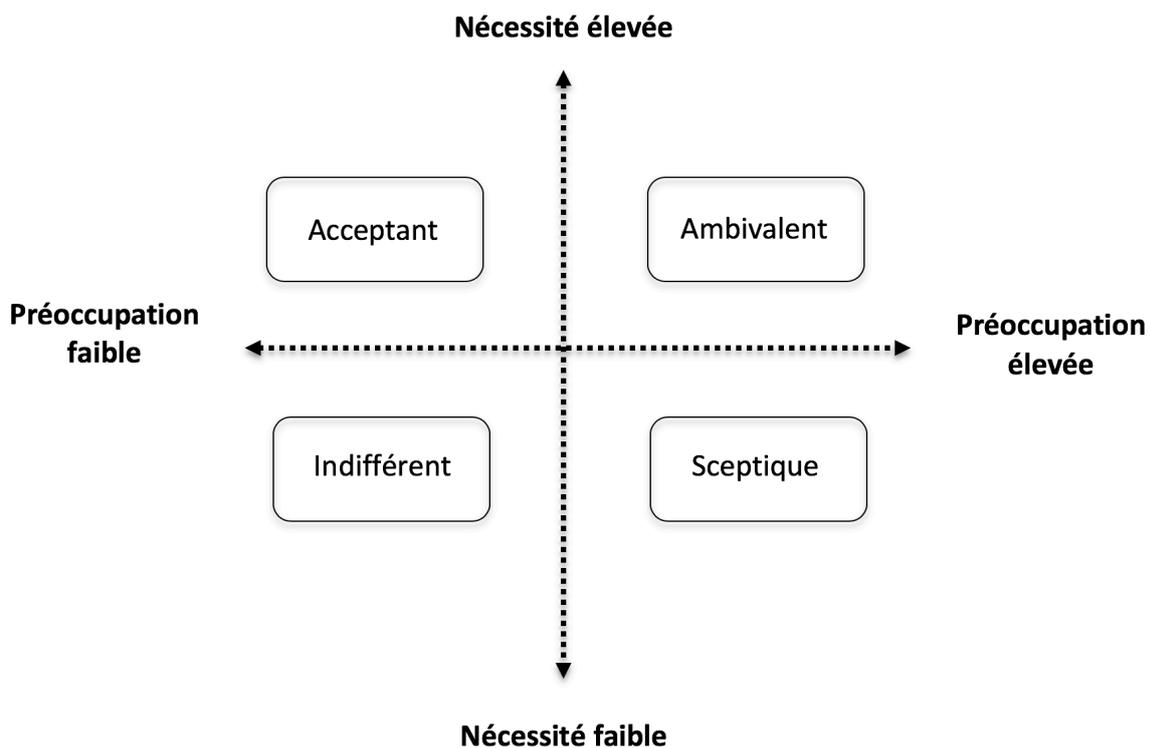
Le BMQ Général comprend deux échelles de 4 items chacun:

- Une échelle *Général harm* « dommages généraux » évaluant les croyances à propos des médicaments , à savoir s'ils sont perçus comme des poisons nocifs pouvant créer des dépendances et devant être évités si possible (par exemple : « Les médicaments font plus de mal que de bien »).
- Une échelle *General overuse* « surconsommation générale » évaluant les croyances sur les produits pharmaceutiques, à savoir s'ils sont trop prescrits par les cliniciens (par exemple : « Les docteurs utilisent trop de médicaments »).

L'attribution des scores s'effectue en additionnant les scores individuels de chaque échelle. Ainsi, les scores totaux pour les échelles de la nécessité et de la préoccupation varient dans une fourchette 5 à 25 et, pour les croyances générales (dommages généraux et surconsommation) entre 4 et 20. Plus le score est élevé plus les croyances sont fortes. (82)(83)(85)

Selon certaines études, il est possible de calculer avec le BMQ-spécifique un score différentiel (*the necessity-concerns differential*) en soustrayant le score de l'échelle de préoccupation du score de l'échelle de nécessité permettant ainsi de réaliser une échelle différentielle avec une plage allant de -20 à +20. Un score positif signifie que les croyances envers la nécessité de prendre un traitement sont supérieures à celles des préoccupations et vice-versa. (79)(80)(86)

En divisant la médiane des deux sous échelles du BMQ-spécifique, il est également possible de répartir les patients en quatre groupes d'attitudes: Accepting (score *Necessity* élevé ; *Concerns* faible), Ambivalent (score *Necessity* élevé ; *Concerns* élevé), Indifferent (score *Necessity* faible ; *Concerns* faible), Sceptical (score *Necessity* faible ; *Concerns* élevé)(84)(87).



*Figure 8 : Les quatre groupes d'attitudes en fonction des nécessités et préoccupations*

Cette répartition des patients en groupes d'attitude pourrait permettre de jouer un rôle dans le cadre des perspectives d'une prise en charge plus individualisée. En effet, un patient avec un score *necessity* très faible, et qui n'a donc pas conscience d'avoir besoin de prendre un traitement, aura certainement plus besoin d'avoir recours à de la psychoéducation. Un patient

qui, en revanche, à conscience de la nécessité de prendre son traitement mais pour qui cela cause beaucoup de souci aura peut-être plus besoin d'être mieux informé sur celui-ci, etc.

## **Partie 5 - Présentation du protocole de l'étude (Résumé)**

### **1.1 Contexte**

L'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes de la schizophrénie n'est plus à prouver. Cependant, leur efficacité tient compte de la capacité du patient à bien respecter sa prescription. La schizophrénie fait partie des maladies chroniques fortement touchées par les problèmes d'observance médicamenteuse puisque l'on estime à 75% le nombre de patients qui arrêtent leur traitement dans les deux années suivant son instauration. (42) Une mauvaise observance médicamenteuse est synonyme d'augmentation du risque de rechute, de ré-hospitalisation, de suicide et d'aggravation de la maladie. (44)(88)

Parmi les études s'étant intéressées à rechercher les facteurs favorisant la non-observance médicamenteuse chez les patients schizophrènes, plusieurs ont mis en lumière la notion d'attitude négative. En effet, certaines études tendent à montrer qu'une attitude négative face au traitement serait prédictrice d'une future mauvaise observance. (58)(43)(45)(88)

Les études existantes sont contradictoires quant à la qualité de l'observance en fonction du type d'antipsychotique (antipsychotique classique ou antipsychotique atypique). (50)(45) En revanche, les antipsychotiques d'action prolongée semblent montrer une amélioration de l'observance, bien que certains essais cliniques randomisés n'aient pas trouvé une réelle supériorité face aux formes orales. (52)

A ma connaissance, peu d'étude se sont donc intéressées à rechercher la présence d'une variabilité des attitudes entre les patients traités par des antipsychotiques oraux et ceux traités par des antipsychotiques injectables à libération prolongée. Puisque les attitudes semblent refléter la future observance du patient, il semble donc intéressant de tenter de recueillir et d'analyser celles-ci auprès des patients souffrant de schizophrénie.

## **1.2 Type d'étude**

L'étude proposée entre dans le cadre d'une recherche non interventionnelle réalisé à l'aide d'un questionnaire qui ne peut mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle et dont les contraintes et inconvénients apportés à la personne qui se prête à la recherche sont négligeables. Cette étude rentre donc dans le cadre de la loi Jardé et nécessite donc la réalisation d'un protocole de catégorie 3 (RIPH3). (89)

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle .

Elle consistera à la remise d'un questionnaire papier (BMQ) au patient. La réponse à l'enquête ne prendra pas plus de 10 min. L'étude sera complètement anonyme. Les données sociodémographiques et cliniques telles que l'âge ou le sexe seront recueillis via une feuille d'information complémentaire sur le patient.

## **1.3 Objectifs de l'étude**

### **a) Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude est de rechercher s'il existe une variabilité des attitudes et croyances en fonction du type d'antipsychotique administré (voie orale versus voie injectable à libération prolongée).

### **b) Objectif secondaires**

Lors de l'étude, les données sociodémographiques ainsi que la date du diagnostic seront recueillis. L'étude permettra aussi d'évaluer la variabilité des attitudes en fonction de facteurs tels que : l'âge, le sexe et la durée de la maladie.

## **1.4 Nombre de centres**

Il s'agit d'une étude multicentrique. Le recrutement des patients se fera dans deux services de psychiatrie différents. L'un situé au CMP du CHU Gabriel Montpied à Clermont Ferrand et l'autre situé au CMP Sainte-Marie à Clermont-Ferrand.

## **1.5 Population étudiée**

### **a) Critère d'inclusion**

Tout patient recevant un traitement antipsychotique oral ou injectable, hospitalisé sur diagnostic de troubles schizophréniques selon le DSM-IV et DSM-V et ayant donné son accord pour participer à l'étude.

### **b) Critère d'exclusion**

- Patients mineurs,
- Patients ne comprenant pas bien le français,
- Patients ne sachant ni lire, ni écrire,
- Patients dont une mauvaise compréhension rendrait impossible le consentement oral et l'évaluation,
- Patients n'ayant aucun traitement antipsychotique oral ou injectable.

## **1.6 Description de l'étude**

### **a) Critères d'évaluation**

Le critère d'évaluation principal est le questionnaire BMQ. Il comprend 18 items que la patient remplit seul. Chaque item comprend une échelle de Likert en 5 points allant de 1 « tout à fait

d'accord à 5 « fortement en désaccord ». Parmi les 18 items, 10 items vont constituer le BMQ-spécifique et vont permettre d'évaluer les croyances spécifiques par rapport au traitement prescrit. Les 8 autres items vont constituer le BMQ-général et évalueront les représentations que les patients ont de la médecine en générale, de ses méfaits et de sa surconsommation.

Les critères d'évaluation secondaires seront recueillis grâce à la fiche d'information sur le patient (*cf. Annexe2*). Ainsi, il sera possible de recueillir des données sociodémographiques et les informations complémentaires telles que : âge, sexe, année du diagnostic de la pathologie, traitement antipsychotiques utilisé.

### **b) Méthode d'observation ou d'investigation retenue**

L'enquête se fera sur papier. Nous recevrons les questionnaires une fois qu'ils seront remplis et validés par le patient lui-même.

### **c) Mesures prises pour réduire et éviter les biais**

Le déroulement de l'étude sera relativement simple et se déroulera dans deux centres différents. Chaque patient éligible sera sollicité lors de sa consultation avec le médecin psychiatre. Les objectifs de l'étude seront clairement expliqués à chaque patient.

La durée du questionnaire estimé est inférieure à une dizaine de minute. L'investigateur remplira grâce au dossier médical du patient la fiche d'information complémentaire contenant les données sociodémographiques, le traitement antipsychotique utilisé et l'année du diagnostic de la pathologie.

Afin de réduire un biais de désirabilité sociale, une enveloppe sera fournie avec chaque questionnaire. Une fois son questionnaire rempli, le patient le déposera directement dans l'enveloppe avec la fiche d'information complémentaire puis cèlera celle-ci avant de la remettre à l'investigateur.

## **1.7 Déroulement de l'étude**

Lors de la consultation avec le médecin psychiatre, il leur sera remis en main propre une lettre d'information et de consentement sur les objectifs et le déroulement de l'étude. Leur non-opposition à la participation à cette étude sera recueillie au plus tard juste avant la distribution du questionnaire. Le protocole démarre le jour même de l'accord du patient.

L'investigateur remplira la fiche d'information complémentaire sur le patient avant qu'il ne débute son questionnaire. Une fois le questionnaire effectué, le patient le déposera lui-même dans une enveloppe avec la feuille d'information complémentaire.

## **1.8 Données recueillies et archivage**

Les documents sources, questionnaires complétés par les patients et les feuilles d'informations complémentaires, étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude clinique seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur.

Aucune des données ne sera nominative, seuls l'âge, le sexe du patient, son traitement antipsychotique et l'année de diagnostic de la maladie seront recueillis.

Les données seront accessibles pour le biostatisticien, le coordinateur et les collaborateurs scientifiques. Conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les personnes participant à la recherche et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations aux personnes participants à la recherche et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal). Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et qui sont transmises au promoteur par les investigateurs (ou tout autre intervenant spécialisé) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées, ni leur adresse. Seul un numéro codé propre à l'étude indiquera l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant.

## **1.9 Considération éthiques et réglementaires**

### **a) Comité de protection des personnes**

Le protocole, le formulaire d'information et de consentement ainsi que le cahier d'observation de l'étude seront soumis pour un avis à un comité de Protection des Personnes (CPP). La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise au promoteur de l'étude et à l'autorité compétente. Une demande d'autorisation sera adressée par le promoteur à l'autorité compétente avant le début de l'étude.

### **b) CNIL**

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-003) en application des dispositions de la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par la

décision du 5 janvier 2006. Le promoteur de l'étude signe un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

**c) Information du patient**

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude, de la nature des informations recueillies et de leur droit de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. L'investigateur doit également informer les sujets de l'avis rendu par le CPP.

Toutes ces informations figureront dans un formulaire d'information et de consentement remis au patient. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient sera recueilli par l'investigateur. Ces documents sont approuvés par le CPP et sont à utiliser pour l'essai concerné, à l'exclusion de tout autre document.

Deux exemplaires originaux seront co-signés par le médecin investigateur et le patient. Un exemplaire sera remis au patient, le second exemplaire conservé dans le dossier médical du patient.

**d) Communication, règles de promotion**

Les données ne seront divulguées qu'après accord conjoint préalable de l'investigateur et du promoteur. Les résultats feront l'objet de communications et de publications.

## **Conclusion**

Les antipsychotiques associés aux thérapies non médicamenteuses constituent la pierre angulaire de la prise en charge de la schizophrénie. Cependant, cette maladie chronique est associée à de très fort taux de non observance puisqu'on estime à 75 % le nombre de patients qui arrêtent leur traitement dans les deux années qui suivent son instauration.

Synonyme de réhospitalisation, de risque suicidaire et d'aggravation de la maladie, les rechutes associées à la non observance médicamenteuse ont fait l'objet de nombreuses recherches et de publications. Cependant, la question de l'observance médicamenteuse chez les patients schizophrènes demeure encore et toujours une véritable problématique.

Les attitudes et croyances des patients envers leur traitement antipsychotique semblent étroitement liées à leur future observance. Les étudier apparaît donc comme un bon moyen de mieux comprendre les mécanismes qui influencent le comportement des patients par rapport à leur traitement et permettrait de mieux individualiser la prise en charge, ce qui à mon sens aiderait à améliorer l'observance médicamenteuse chez ces patients.

Actuellement, on retrouve sur le marché une large gamme de molécules antipsychotiques. De l'antipsychotique classique en passant par l'antipsychotique de seconde génération à l'antipsychotique injectable d'action prolongée. Le prescripteur est donc confronté à une multitude de molécule. L'étude des attitudes des patients en fonction de chaque type d'antipsychotique me paraît également important et pourrait aider au choix de la stratégie thérapeutique.

Parmi toutes ces formes d'antipsychotiques, la forme à libération prolongée tend à être la plus propice à une amélioration de l'observance médicamenteuse. En effet, l'amélioration de la qualité de vie que pourrait procurer ce type de molécule me permet de soumettre l'hypothèse que les résultats de l'étude proposée lors de cette thèse serait en faveur d'attitudes plus positives à l'égard des APAP.

Un dernier point important mérite d'être souligné dans cette conclusion. Il s'agit des fausses idées que se fait le grand public de cette pathologie et de la stigmatisation qui en découle. En effet, on associe souvent cette maladie à certains faits divers, actes de violence ou actes absurdes. Pourtant, ceux-ci ne sont ni fréquents ni représentatifs de la maladie puisqu'elle se caractérise le plus souvent par une incapacité à agir. Il paraît clair que ces fausses croyances entretiennent une certaine peur du grand public face à la schizophrénie et joue un rôle négatif dans la prise en charge de la maladie. Il pourrait d'ailleurs être intéressant d'évaluer dans le futur les attitudes et croyances des pharmaciens vis-à-vis des patients souffrant de schizophrénie.

La place du pharmacien d'officine au sein de la pathologie schizophrénique reste difficile à définir face à la complexité de cette maladie. Cependant, son rôle peut ne pas se limiter à la simple délivrance d'ordonnance pour ces patients. En effet, par la mise en place d'actions pluri-professionnelles telles que des ateliers du médicament ou encore des programmes d'éducation thérapeutique, le pharmacien a entièrement un rôle à jouer dans l'amélioration de l'observance médicamenteuse chez les patients souffrant de schizophrénie. Notons également qu'il pourrait être possible d'envisager une collaboration ville/hôpital où le pharmacien pourrait aider le clinicien en lui fournissant certaines données. Par exemple, le Medication Possession Ration (MPR) qui se calcule en divisant le nombre de tablettes prescrites sur une période donnée par le nombre de tablettes théoriques en cas d'observance maximale.

**Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
Brigitte VENNAT**

**Le Président du jury,  
Marie-Ange CIVIALE**

## **Reference bibliographique**

1. Ameller A, Gorwood P. Poids de la comorbidité addictive dans le risque d'observance partielle au traitement médicamenteux et de rechute dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. avr 2015;41(2):174-83.
2. HAUTECOUVRE (Stéphane), Créteil H (Stéphane) : FS de psychiatrie d'adultes HAC, Reims L (Frédéric) : FS de psychiatrie d'adultes HRD, Paris R (Frédéric) : FS de psychiatrie d'adultes HSA (Cmme). *Épidémiologie des troubles schizophréniques. Épidémiologie Troubl Schizophréniques*. 2006;
3. Leboyer M. m\_leboyer\_centres\_experts\_source\_donnees\_observationnelles.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.fondation-fondamental.org/sites/default/files/m\\_leboyer\\_centres\\_experts\\_source\\_donnees\\_observationnelles.pdf](https://www.fondation-fondamental.org/sites/default/files/m_leboyer_centres_experts_source_donnees_observationnelles.pdf)
4. Skoze A. *Épidémiologie des schizophrénies et facteurs de risque génétiques et environnementaux*. 2013;63:6.
5. Rivollier F, Lotersztajn L, Chaumette B, Krebs M-O, Kebir O. Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature. *L'Encéphale*. oct 2014;40(5):380-6.
6. Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. oct 2008;166(8):606-11.
7. Saoud M, d'Amato T. *La schizophrénie de l'adulte. Des causes aux traitements*. Masson; (Les âges de la vie).
8. Franck N. *La Schizophrénie La reconnaître et la soigner*. Odile Jacob;
9. Llorca PP-M. *Editeurs scientifiques : Professeur Marion Leboyer, Professeur Paolo-Lucio Morselli*. 2004;10.
10. Ait Bentaleb L, Stip E, Beauregard M. Psychopathologie et bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie. *Santé Ment Au Qué*. 2000;25(1):241.
11. Franck N. *Clinique de la schizophrénie*. EMC - Psychiatr. janv 2013;10(1):1-16.
12. Fakra E, Belzeaux R, Azorin J-M, Adida M. Symptômes négatifs, émotions et cognition dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. déc 2015;41(6):6S18-21.
13. Stip E. In: *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*. Masson; p. 523-39.
14. Schizophrénie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers->

information/schizophrenie

15. Fekih-Romdhane F, Chennoufi L, Cheour M. La schizophrénie dans le DSM-5. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* oct 2016;174(8):672-6.
16. Cercle d'excellence sur les Psychoses: Schizophrénie (F20) [Internet]. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.cercle-d-excellence-psy.org/informations/cim-et-dsm/dsm-5/schizophrenie-f20/#c1552>
17. 2016\_1115\_pole\_8-9\_schizophrenies.pdf [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.chrouffach.fr/images/pdf/recherche\\_enseignement/formations/2016\\_1115\\_pole\\_8-9\\_schizophrenies.pdf](https://www.chrouffach.fr/images/pdf/recherche_enseignement/formations/2016_1115_pole_8-9_schizophrenies.pdf)
18. Schizophrenia Facts and Statistics [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.schizophrenia.com/szfacts.htm#>
19. Les structures de soins psychiatriques - cadresante.com [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.cadresante.com/spip/profession/sante/Les-structures-de-soins>
20. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatr.* nov 2005;2(4):300-39.
21. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques *Pharmacology and mechanisms of action of neuroleptic agents.* 20 mai 2019;
22. Pignon B. Pharmacologie de la schizophrénie. :36.
23. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat.* août 2007;3(4):495-500.
24. Stephen M .Stahl. *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques* 4ème édition. 4ème. Lavoisier; 2015.
25. Faure S. Actualités pharmaceutiques. *janv 2008;47(470):39-42.*
26. Stephen M .Stahl. *Psychopharmacologie essentielle.* Flammarion. 2002.
27. Bianchi Vincent, Sarra El anbassi. *Médicaments.* de boeck; 2013. (Prépa-Pharma).
28. Tebeka S, Airagnes G, Limosin F. Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? *Rev Médecine Interne.* 1 mai 2017;38(5):328-36.
29. Pillon F. Le syndrome malin des neuroleptiques. *Actual Pharm.* 1 févr 2016;55(553):48-9.
30. Scheen AJ, van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. *Médecine Mal Métaboliques.* déc 2008;2(6):593-9.
31. Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

[Internet]. [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique-Point-d-Information>

32. Micallef J, Fakra E, Blin O. Intérêt des antidépresseurs chez le patient schizophrène présentant un syndrome dépressif. *L'Encéphale*. 1 avr 2006;32(2):263-9.
33. Leon Perlemuter, Perlemuter Gabriel. Guide de thérapeutique Perlemuter. 9<sup>e</sup> éd. Elsevier;
34. Bost A. Pharmacologie des antipsychotiques. Vers une adaptation individuelle du traitement des la schizophrénie [Internet]. Université Toulouse III Paul Sabatier; 2016 [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1295/1/2016TOU32051.pdf>
35. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 nov 2013;39(6):1296-306.
36. Franck N. Psychoéducation et troubles de l'insight dans la schizophrénie. *Presse Médicale*. sept 2016;45(9):742-8.
37. Elsevier. Thérapies comportementales et cognitives dans la schizophrénie [Internet]. Elsevier Connect. [cité 25 août 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/psy/therapies-comportementales-et-cognitives-dans-la-schizophrenie>
38. Hodé Y, Krychowski R, Beck N, Vonthron R, Rouyère N, Huentz M, et al. Effet d'un programme psychoéducatif sur l'humeur des familles des malades souffrant de schizophrénie. *J Thérapie Comport Cogn*. 1 sept 2008;18(3):104-7.
39. Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR. The Effect of Family Interventions on Relapse and Rehospitalization in Schizophrenia—A Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1 janv 2001;27(1):73-92.
40. Correard N, Mazzola-Pomietto P, Elissalde S-N, Viglianese-Salmon N, Fakra E, Azorin J-M. Quelles perspectives pour la remédiation cognitive dans la schizophrénie ? *L'Encéphale*. déc 2011;37:S155-60.
41. Lamouroux.A, Magnan.A, Vervloet.D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? - EM|consulte [Internet]. [cité 17 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/156964>
42. Franck N. Psychoéducation et troubles de l'insight dans la schizophrénie. *Presse Médicale*. 1 sept 2016;45(9):742-8.
43. Wade M, Tai S, Awenat Y, Haddock G. A systematic review of service-user reasons for adherence and nonadherence to neuroleptic medication in psychosis. *Clin Psychol Rev*. 1 févr

2017;51:75-95.

44. Thomas P. Les rechutes : causes et conséquences. *L'Encéphale*. 1 sept 2013;39:S79-82.

45. Tham XC, Xie H, Chng CML, Seah XY, Lopez V, Klainin-Yobas P. Factors Affecting Medication Adherence Among Adults with Schizophrenia: A Literature Review. *Arch Psychiatr Nurs*. déc 2016;30(6):797-809.

46. Raffard S, Bayard S, Capdevielle D, Garcia F, Boulenger J-P, Gely-Nargeot M-C. La conscience des troubles (insight) dans la schizophrénie : une revue critique. *L'Encéphale*. déc 2008;34(6):597-605.

47. Kim J, Ozzoude M, Nakajima S, Shah P, Caravaggio F, Iwata Y, et al. Insight and medication adherence in schizophrenia: An analysis of the CATIE trial. *Neuropharmacology*. 9 mai 2019;107634.

48. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas*. 23 juin 2014;5:43-62.

49. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol*. août 2016;36(4):355-71.

50. Palazzolo J. Observance médicamenteuse et rechutes dans la schizophrénie : des neuroleptiques classiques aux APAP. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. mai 2009;167(4):308-17.

51. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, et al. Efficacy and Effectiveness of Depot Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: Synthesizing Results Across Different Research Designs. *J Clin Psychiatry*. 19 avr 2013;74(6):568-75.

52. Sugawara N, Kudo S, Ishioka M, Sato Y, Kubo K, Yasui-Furukori N. Attitudes toward long-acting injectable antipsychotics among patients with schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 9 janv 2019;15:205-11.

53. Browne J, Nagendra A, Kurtz M, Berry K, Penn DL. The relationship between the therapeutic alliance and client variables in individual treatment for schizophrenia spectrum disorders and early psychosis: Narrative review. *Clin Psychol Rev*. 1 juill 2019;71:51-62.

54. Aarab C, Elghazouani F, Aalouane R, Rammouz I. Facteurs de risque de l'inobservance thérapeutique chez les patients schizophrènes: étude cas- témoins'. *Pan Afr Med J* [Internet]. 20 mars 2015 [cité 10 nov 2019];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484332/>

55. Thomas, Raymond, Alaphilippe, Daniel. *Les attitudes*. Paris : Presses universitaires de

France, impr. 1993, cop.1983. 1993.

56. Leone C. A review: Eagly, A. H., & Chaiken, S. (1993). *The psychology of attitudes*. New York: Harcourt, Brace, & Janovich. Psychol Mark. 1 janv 1995;12:459-466.

57. [cité 20 déc 2019]. Disponible sur: [http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2010.noumbissie\\_c&part=359096](http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2010.noumbissie_c&part=359096)

58. Sendt K-V, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 30 janv 2015;225(1-2):14-30.

59. Krzystanek M, Krysta K, Janas-Kozik M, Martyniak E, Rybakowski J. Risk Factors for Noncompliance with Antipsychotic Medication in Long-Term Treated Chronic Schizophrenia Patients. *Psychiatr Danub*. sept 2019;31(Suppl 3):543-8.

60. Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA. Cross-sectional and Longitudinal Relationships Between Insight and Attitudes Toward Medication and Clinical Outcomes in Chronic Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 mars 2009;35(2):336-46.

61. Horne R, Chapman SCE, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding Patients' Adherence-Related Beliefs about Medicines Prescribed for Long-Term Conditions: A Meta-Analytic Review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS ONE* [Internet]. 2 déc 2013 [cité 19 déc 2019];8(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846635/>

62. Lefebvre Nicolas. *Attitudes des patients souffrant de schizophrénie vis-a-vis de leur traitement*. clermont-ferrand; 2006.

63. Day JC, Bentall RP, Roberts C, Randall F, Rogers A, Cattell D, et al. Attitudes Toward Antipsychotic Medication: The Impact of Clinical Variables and Relationships With Health Professionals. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juill 2005;62(7):717-24.

64. Feldhaus T, Falke S, von Gruchalla L, Maisch B, Uhlmann C, Bock E, et al. The impact of self-stigmatization on medication attitude in schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 1 mars 2018;261:391-9.

65. Adewuya AO, Ola BA, Mosaku SK, Fatoye FO, Eegunranti AB. Attitude towards antipsychotics among out-patients with schizophrenia in Nigeria. *Acta Psychiatr Scand*. mars 2006;113(3):207-11.

66. Hofer A, Kemmler G, Eder U, Honeder M, Hummer M, Fleischhacker WW. Attitudes toward antipsychotics among outpatient clinic attendees with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. janv 2002;63(1):49-53.

67. Hofer A, Rettenbacher MA, Edlinger M, Kemmler G, Widschwendter CG,

Fleischhacker WW. Subjective response and attitudes toward antipsychotic drug therapy during the initial treatment period: a prospective follow-up study in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2007;116(5):354-61.

68. Paillot C-M, Ingrand P, Ingrand I, Jaafari N. L'insight et les croyances relatives aux médicaments influencent l'observance médicamenteuse dans la schizophrénie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 août 2011;169(7):446-8.

69. Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Goff DC. Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight. *J Clin Psychiatry.* oct 2004;65(10):1372-6.

70. Beck E-M, Cavelti M, Kvrjic S, Kleim B, Vauth R. Are we addressing the 'right stuff' to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication. *Schizophr Res.* 1 oct 2011;132(1):42-9.

71. Rocca P, Crivelli B, Marino F, Mongini T, Portaleone F, Bogetto F. Correlations of attitudes toward antipsychotic drugs with insight and objective psychopathology in schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 1 mars 2008;49(2):170-6.

72. Fischel T, Krivoy A, Kotlarov M, Zemishlany Z, Loebstein O, Jacoby H, et al. The interaction of subjective experience and attitudes towards specific antipsychotic-related adverse effects in schizophrenia patients. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* août 2013;28(6):340-3.

73. Chiang YL, Klainin-Yobas P, Ignacio J, Chng CML. The impact of antipsychotic side effects on attitudes towards medication in people with schizophrenia and related disorders. *J Clin Nurs.* août 2011;20(15-16):2172-82.

74. *Stigma\_ElephantCampaign\_FR.pdf* [Internet]. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: [https://mdsc.ca/documents/Home%20Page/Stigma\\_ElephantCampaign\\_FR.pdf](https://mdsc.ca/documents/Home%20Page/Stigma_ElephantCampaign_FR.pdf)

75. García-Cabeza I, Gómez JC, Sacristán JA, Edgell E, González de Chavez M. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry.* 2001;1:7.

76. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res.* 16 juin 2000;43(2):135-45.

77. Schennach-Wolff R, Jäger M, Seemüller F, Obermeier M, Messer T, Laux G, et al. Attitude towards adherence in patients with schizophrenia at discharge. *J Psychiatr Res.* 1 déc 2009;43(16):1294-301.

78. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res.* 30 janv 2010;175(1-2):58-62.
79. Franck N, Fromager F, Thibaut F. 7 - Recommandations concernant l'utilisation des antipsychotiques dans la schizophrénie. In: Franck N, Fromager F, Thibaut F, éditeurs. *Prescrire les antipsychotiques* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 9 déc 2019]. p. 163-79. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746338000076>
80. Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale.* 1 déc 2013;39:189-203.
81. Samalin L, de Chazeron I, Belzeaux R, Llorca P-M. Exploratory analysis of the French version of the beliefs about medicines questionnaire in patients with severe mental disorders: Factorial structure and reliability in specific populations of schizophrenic, bipolar and depressive patients. *PloS One.* 2017;12(3):e0173267.
82. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health.* 1 janv 1999;14(1):1-24.
83. Fall E, Gauchet A, Izaute M, Horne R, Chakroun N. Validation of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) among diabetes and HIV patients. *Rev Eur Psychol Appliquée European Rev Appl Psychol.* nov 2014;64(6):335-43.
84. Samalin L. Attitudes et croyances vis-à-vis du traitement comme variables intermédiaires du comportement d'usage du médicament. :264.
85. Menckeberg TT, Bouvy ML, Bracke M, Kaptein AA, Leufkens HG, Raaijmakers JAM, et al. Beliefs about medicines predict refill adherence to inhaled corticosteroids. *J Psychosom Res.* 1 janv 2008;64(1):47-54.
86. Liu H-X, Teng S, Lin X-H, Shang Y-B, Wang L, Zhang J, et al. The application of the necessity-concerns framework in investigating adherence and beliefs about immunosuppressive medication among Chinese liver transplant recipients. *Chin Nurs Res.* 1 mars 2017;4(1):14-7.
87. Aikens JE, Nease DE, Nau DP, Klinkman MS, Schwenk TL. Adherence to Maintenance-Phase Antidepressant Medication as a Function of Patient Beliefs About Medication. *Ann Fam Med.* 1 janv 2005;3(1):23-30.
88. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness [Internet]. *Patient Preference and Adherence.*

2017 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/why-do-psychiatric-patients-stop-antipsychotic-medication-a-systematic-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>

89. Code de la santé publique - Article L1121-1. Code de la santé publique.

## **Annexes**

Annexe 1 : Le Beliefs about Medicines Questionnaire

Annexe 2 : Feuille d'information complémentaire sur le patient

## Annexe 1

Ce questionnaire est complètement anonyme et permet de recueillir ce que vous ressentez par rapport à votre traitement. Veuillez s'il vous plaît indiquer votre avis en cochant la case appropriée. Il n'y a ni de bonnes, ni de mauvaises réponses. Vos réponses seront toujours bonnes si vous dites vraiment ce que vous pensez.

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni en désaccord ni d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
1. Mes médicaments me permettent de ne pas aller plus mal					
2. Tout de suite, ma santé dépend de mes médicaments					
3. Dans l'avenir, ma santé dépend de mes médicaments					
4. Sans mes médicaments, je serais très malade					
5. Ma vie serait impossible sans mes médicaments					
6. Je m'inquiète quelques fois des effets à long terme de mes médicaments					
7. Mes médicaments sont un mystère pour moi					
8. Je m'inquiète quelques fois d'être devenu trop dépendant à mes médicaments					
9. Je m'inquiète d'avoir à prendre des médicaments					
10. Mes médicaments perturbent ma vie					
11. Les docteurs utilisent trop de médicaments					
12. Si les docteurs passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de médicaments					
13. Les docteurs placent trop de confiance dans les médicaments					
14. Les remèdes naturels sont plus sûrs que les médicaments					
15. La plupart des médicaments sont addictifs					
16. Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps					
17. Les médicaments font plus de mal que de bien					
18. Tous les médicaments sont des poisons					

Cotation : 1 fortement en désaccord à 5 tout à fait d'accord

Échelle des croyances spécifiques (BMQ Spécifique) : sous-échelle Necessity (items 1, 3, 4, 7, 10) et sous-échelle Concerns (items 2, 5, 6, 8, 9). Echelle des croyances générales (BMQ Général) (items 11 à 18)

## Feuille d'information complémentaire

Sexe :  homme     femme

Age : .....

Traitement(s) : .....

.....

.....

.....

Année de diagnostic de la pathologie :  < 1an     ≥ 1an     ≥ 5 ans     ≥ 10ans

Commentair(s) :

.....

.....

.....

.....

.....

**Résumé :**

L'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes de la schizophrénie n'est plus à prouver. Cependant, leur efficacité tient compte de la capacité du patient à bien respecter sa prescription. La schizophrénie fait partie des maladies chroniques fortement touchées par les problèmes d'observance médicamenteuse. Une mauvaise observance médicamenteuse est synonyme d'augmentation du risque de rechute, de ré-hospitalisation, de suicide et d'aggravation de la maladie.

Parmi les études s'étant intéressées à rechercher les facteurs favorisant la non-observance médicamenteuse chez les patients schizophrènes, plusieurs ont mis en lumière la notion d'attitude négative qui serait prédictrice d'une future mauvaise observance.

Les études existantes sont contradictoires quant à la qualité de l'observance en fonction du type d'antipsychotique (antipsychotique classique ou antipsychotique atypique). En revanche, les antipsychotiques d'action prolongée semblent montrer une amélioration de l'observance, bien que certains essais cliniques randomisés n'aient pas trouvé une réelle supériorité face aux formes orales.

Nous décrivons dans un premier temps cette maladie très complexe, son traitement et les effets indésirables associés. Dans un second temps, nous étudierons l'observance médicamenteuse dans la schizophrénie, les conséquences de l'inobservance, les facteurs et les attitudes associés à une mauvaise observance. Enfin, nous proposerons un protocole de recherche visant à mesurer les variabilités des attitudes et croyances chez le patient souffrant de schizophrénie en fonction des formes galéniques d'antipsychotiques administrés ; c'est-à-dire les antipsychotiques oraux versus les antipsychotiques injectables d'action prolongée.

**Mots clés :**

Schizophrénie

Observance

Attitudes

BMQ

Antipsychotiques

