



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients souffrant de schizophrénies

**Présentée par
Lucie CAILLEBOTTE**

**Soutenue publiquement le 21 juin 2021
devant le jury composé de**

Monsieur François DAUPHIN	Professeur des universités / Docteur en pharmacie / Caen	Président du jury et directeur de thèse
Madame Françoise AUGRY-GUY	Pharmacien hospitalier / Docteur en pharmacie / Caen	Examineur
Madame Pascale BRIAND	Pharmacien d'officine / Docteur en pharmacie / Caen	Examineur

Thèse dirigée par Monsieur François DAUPHIN

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel.....	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric.....	Chimie organique
FRERET Thomas.....	Physiologie, Pharmacologie
GARON David.....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie.....	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe.....	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale.....	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François.....	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie.....	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR.....	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR.....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR.....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Remerciements

Merci à Monsieur le Professeur François Dauphin, de me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir encadrée tout au long de mon travail. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et la justesse de vos commentaires.

Merci à Madame le Docteur Françoise Augry-Guy, pharmacien à la PUI du CHU de Caen, de me faire l'honneur d'avoir tout de suite accepté de juger mon travail, ainsi que pour votre accompagnement lors de mon stage à l'hôpital dans le service d'addictologie.

Merci à Madame le Docteur Pascale Briand, pharmacien d'officine, de me faire également l'honneur de la compter comme membre du jury. Merci pour toutes ces années, de mes premiers pas à l'officine au début de mes études jusqu'à aujourd'hui pour la dernière marche, pour toute la bienveillance et la gentillesse dont vous avez toujours fait preuve à mon égard.

Merci à l'ensemble des enseignants de la Faculté de Pharmacie de Caen pour toutes les connaissances qu'ils m'ont apportées afin de me préparer au mieux à l'exercice de mon métier.

Merci à Madame le Docteur Christine Hamel, pharmacien d'officine, pour votre encadrement au cours de mes stages, vos encouragements et votre soutien tout au long de ces années. Votre exigence et votre persévérance à mon égard m'ont tellement apporté pour la suite. Je vous remercie.

Merci à Madame le Docteur Corinne Launay-Lailler, pharmacien d'officine, et à Monsieur Joël Launay de m'avoir offert l'opportunité de commencer ma carrière professionnelle dans leur officine. Merci pour votre gentillesse et pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées. Je vous en suis reconnaissante.

Merci aux équipes de ces officines pour leur accueil, leur soutien, leurs conseils, leur gentillesse et les rires partagés durant ces années.

Merci à mes amis pour toutes ces années passées ensemble, faites de rires, de larmes et surtout de beaucoup d'amour, qui resteront gravées à jamais. En souhaitant que beaucoup suivent encore.

Merci à mes grands-parents, à ceux partis trop tôt et à ceux toujours présents. Merci pour vos encouragements permanents et votre soutien indéfectible.

Merci à ma tante, pour m'avoir accompagnée tout au long de ces années, dans les moments difficiles comme dans les bons. Merci pour ces longues heures à m'écouter parler et larmoyer au téléphone. Merci pour ton éternel soutien.

Merci à mes parents, de m'avoir donné la possibilité de faire mes études dans les meilleures conditions. Merci d'avoir toujours été derrière moi, de m'avoir poussée, encouragée, soutenue et d'avoir accepté les hauts et les bas. Vous m'avez offert tout ce dont j'avais besoin, j'espère en retour vous avoir rendu fiers.

Et pour finir, merci à mon amie (et mon ennemie) de toujours, ma sœur, Manon. Merci de m'avoir supportée tout au long de ces années, pour les rires et les larmes partagées depuis 25 ans maintenant. Merci pour ces heures de relecture que tu as acceptées sans hésiter. Merci pour tout. Et même si tu resteras toujours « petite » pour moi, saches que je suis tellement fière de l'adulte que tu es devenue.

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	9
I. INTRODUCTION	11
II. LES SCHIZOPHRENIES	13
A. PRESENTATION GENERALE	13
a. Définition	13
b. Historique	14
c. Épidémiologie	14
B. DIAGNOSTIC.....	15
a. Selon la CIM-11.....	16
b. Selon le DSM-V	16
C. PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE	17
D. SEMIOLOGIE	18
a. Les symptômes positifs.....	18
b. Les symptômes négatifs	20
c. La désorganisation	21
d. Troubles cognitifs	21
E. FORMES CLINIQUES.....	22
a. La schizophrénie paranoïde.....	22
b. La schizophrénie hébéphrénique.....	22
c. La schizophrénie indifférenciée	23
d. La schizophrénie résiduelle.....	23
e. La schizophrénie simple.....	23
f. La schizophrénie catatonique.....	23
F. ÉTIOLOGIES	24
a. Hypothèses biologiques.....	24
b. Hypothèse génétique.....	26
c. Hypothèse neurodéveloppementale.....	27
d. Les facteurs socio-environnementaux.....	28
G. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE	29
a. Stratégie de prise en charge.....	29
b. Traitements pharmacologiques.....	29
c. Electroconvulsivothérapie	45
d. Critères pour un traitement idéal.....	46
H. L'INSIGHT	47
I. COMORBIDITES	48
a. Comorbidité addictive.....	48
b. Comorbidités somatiques.....	50
c. Comorbidités dues à la dépression.....	52
J. ÉVOLUTION	53
III. ÉTUDE : LE PHARMACIEN D'OFFICINE ET LE PATIENT SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIES	55
A. PRESENTATION DE L'ÉTUDE	55
a. Les objectifs de l'étude	55
b. La population ciblée.....	56
c. Le questionnaire	56
d. La diffusion du questionnaire	59
B. HYPOTHESES	59
C. RESULTATS.....	60
D. ANALYSES DES RESULTATS	65
E. CONCLUSION DE L'ÉTUDE	76
IV. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE	79
A. LIEN PATIENT-PROFESSIONNEL DE SANTÉ.....	79
a. Avec le patient.....	79
b. Avec les aidants	83

B.	L'OBSERVANCE, AUSSI APPELEE ALLIANCE THERAPEUTIQUE	84
a.	<i>Les facteurs liés à la maladie</i>	84
b.	<i>Les facteurs liés au médicament</i>	85
c.	<i>Les facteurs liés au médecin prescripteur</i>	86
d.	<i>Les facteurs liés au patient</i>	86
e.	<i>La place du pharmacien d'officine dans cette alliance thérapeutique</i>	87
C.	LA GESTION AUTONOME DU TRAITEMENT PAR LE PATIENT ET LE COMMENTAIRE D'ORDONNANCE AU COMPTOIR PAR LE PHARMACIEN	88
D.	SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS	89
E.	INTERET DES ATELIERS D'ETP (OU PSYCHO-EDUCATION) DANS LA SCHIZOPHRENIE.....	92
F.	LIMITES ET POSSIBILITES D'EVOLUTION/D'AMELIORATION.....	94
V.	CONCLUSION	96
	BIBLIOGRAPHIE	97
	ANNEXES	103

Liste des abréviations

Par ordre alphabétique :

5^{ème} AHU : 5^{ème} Année Hospitalo-Universitaire

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

APAP : AntiPsychotique injectable d'Action Prolongée

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

BMP : Bilan de Médication Partagé

CATTP : Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMP : Centre Médico-Psychologique

CPK : Créatines phosphokinases

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMP : Dossier Médical Partagé

DPC : Développement Professionnel Continu

DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorder V

ECT : ElectroConvulsivoThérapie

EP : Entretien Pharmaceutique

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

HAS : Haute Autorité de Santé

Loi HPST : Loi Hôpital Patients Santé et Territoires

IMC : Indice de Masse Corporelle

LSD : Diéthyllysergamide

MSE : Maudsley Side Effects

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCP : Phencyclidine

PDA : Préparation de Doses à Administrer

RCPG : Récepteur Couplé à une Protéine G

Liste des Figures et Tableaux

Figures

Figure 1 : Classification des neuroleptiques selon Deniker & Ginestet

Figure 2 : Les 4 principales voies dopaminergiques

Figure 3 : Allongement du segment QT

Figure 4 : Logigramme sur le déroulement du questionnaire envoyé aux pharmacies

Figure 5 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les molécules ?

Figure 6 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les mécanismes d'action ?

Figure 7 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur leur efficacité ?

Figure 8 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les interactions médicamenteuses ?

Figure 9 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les effets indésirables ?

Figure 10 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les règles de prescriptions et de délivrance ?

Figure 11 : Connaissances des traitements selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

Figure 12 : Appréhension à servir ce patient selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

Figure 13 : Temps au comptoir selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

Figure 14 : Connaissance des structures d'accompagnement selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

Figure 15 : Intérêt pour étendre les missions selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

Tableaux

Tableau 1 : Neuroleptiques (ou antipsychotiques) classiques (Liste 1) d'après Gervais et Wiloquet, 2017

Tableau 2 : Tableau 1 : Neuroleptiques atypiques (Liste 1) d'après Gervais et Wiloquet, 2017

Tableau 3 : Récapitulatif des réponses de la 1^{ère} partie du questionnaire

Tableau 4 : Récapitulatif des réponses de la 3^{ème} partie du questionnaire

Tableau 5 : Récapitulatif des réponses de la 4^{ème} partie du questionnaire

Tableau 6 : Place des milieux urbains et ruraux dans les différents départements

Tableau 7 : Répartition des termes caractérisant les connaissances sur la totalité des questions portant sur les traitements

Tableau 8 : Temps accordé au comptoir si l'officiel ressent une gêne/appréhension vis-à-vis du patient souffrant de schizophrénie

Tableau 9 : Comparaison des résultats en fonction de la connaissance ou non du milieu hospitalier psychiatrique

Tableau 10 : Les quatre étapes de l'éducation du patient, adaptées du modèle de Jean-François d'Ivernois et Rémo Gagnayre

I. Introduction

Évoquée pour la première fois par un psychiatre allemand, Eugen Bleuler, au début du XXème siècle, la schizophrénie est une pathologie complexe, qui touche environ 1% de la population mondiale. Cette maladie peut prendre de multiples formes et ses étiologies sont encore à ce jour le sujet de nombreux débats.

Depuis maintenant un siècle, la prise en charge de la schizophrénie a fortement évolué. Avec l'émergence des antipsychotiques dans les années 1950, les thérapeutiques médicamenteuses ont nettement progressé. Ces traitements ont permis la désinstitutionnalisation de nombreux patients souffrant de schizophrénie, qui ont alors commencés à fréquenter les officines.

De ce fait, le pharmacien d'officine se retrouve désormais directement impliqué dans l'accompagnement thérapeutique des patients souffrant de schizophrénies et voit son domaine d'expertise élargit. Dans l'intérêt des patients, le pharmacien s'est adapté et a dû développer ses connaissances pour proposer un suivi adéquat.

Malgré ces avancées, les conditions de prise en charge de ces patients par le pharmacien d'officine méritent d'être étudiées et des interrogations sont soulevées :

- le pharmacien possède-t-il les connaissances réellement nécessaires ?
- le patient est-il stigmatisé ?
- une évolution de cette prise en charge est-elle possible ?

Ces questions sont en effet importantes dans le cadre des nouvelles missions des pharmaciens d'officine développées ou à développer afin de proposer une prise en charge plus individualisée des patients souffrant de schizophrénies, d'améliorer l'alliance thérapeutique et ainsi permettre au patient une gestion plus autonome de son traitement. Tout cela dans le but de l'accompagner vers un rétablissement solide et durable.

Dans le déroulé de cette thèse, nous présenterons dans un premier temps la schizophrénie dans son ensemble (historique, étiologies, formes cliniques, etc.). Nous

effectuerons ensuite un état des lieux de la prise en charge actuelle dans les départements du Calvados, de la Manche et de l'Orne. Enfin, le rôle du pharmacien d'officine sera analysé et un questionnaire sur les éventuelles pistes d'amélioration sera mené.

II. Les Schizophrénies

A. Présentation générale

a. Définition

Selon le Larousse médical, la psychose est un « *trouble mental caractérisé par une désorganisation de la personnalité, la perte du sens du réel et la transformation en délire de l'expérience vécue* » (47). Au sein de cette classification psychiatrique, on retrouve deux sous-types : les psychoses aiguës avec les bouffées délirantes aiguës et les psychoses chroniques. Au sein de ces dernières, nous retrouvons les schizophrénies.

Les schizophrénies sont des maladies mentales qui se définissent comme des psychoses chroniques, ponctuées à certains moments par des épisodes aigus. Ce terme fut proposé pour la première fois par Eugen Bleuler en 1911. Il provient du grec : *skhizein*, qui veut dire scission et *phren*, qui signifie esprit. La schizophrénie est donc, étymologiquement parlant, une scission de l'esprit (2).

Toujours d'après le Larousse médical, les schizophrénies sont des « *psychoses caractérisées par la désagrégation de la personnalité (et non son dédoublement) et par une perte du contact vital avec la réalité* » (47).

Ces maladies sont très hétérogènes. En effet, en plus du trouble de traitement et d'intégration de l'information, la personne souffrant de schizophrénies peut présenter des symptômes de distorsion de la réalité qui s'expriment de différentes façons. On peut retrouver des idées délirantes ou bien des hallucinations, aussi appelées symptômes positifs (5). D'autres manifestations sont possibles, comme la réduction des capacités d'expression, une difficulté à accomplir des actes de la vie quotidienne ainsi qu'un retrait social. Ces dernières vont être regroupées sous le terme de symptômes négatifs (5).

Pour la Haute Autorité de Santé (HAS), les schizophrénies sont reconnues comme des Affections de Longue Durée (ALD)(17). Elles nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse qui seront pris en charge par l'Assurance Maladie. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe ces maladies dans le groupe des 10 maladies qui entraînent le plus d'invalidité car elles sont un facteur majeur de désocialisation et de précarité.

b. Historique

En 1896, le psychiatre allemand Emil Kraepelin a différencié deux types de maladies mentales débutant avant trente ans et évoluant tout au long de la vie : la psychose maniaco-dépressive (ou maladie bipolaire) et la démence précoce (11).

Sous cette qualification de « démence précoce », il regroupait sous un même diagnostic trois états qui étaient jusque-là considérés comme distincts : **l'hébéphrénie**, marquée par un comportement désorganisé et incongru ; la **catatonie**, caractérisant une personne alternativement négativiste et immobile, agitée et incohérente ; et la **démence paranoïde**, dominée par le délire de persécution et de grandeur. Il considérait l'évolution de cette dernière comme déficitaire d'un point de vue cognitif, émotionnel et affectif (3).

En 1911 un psychiatre suisse, Eugen Bleuler, élève d'Emil Kraepelin, inventa le terme « schizophrénie » : « *Je nomme la demantia praecox (démence précoce), schizophrénie, parce que la dissociation des fonctions psychiques en est l'une des caractéristiques les plus importantes* » (2). Avec cette qualification, Eugen Bleuler souligne également l'hétérogénéité évolutive de cette maladie : la détérioration n'est pas l'issue systématique de cette pathologie, certaines formes pouvant aboutir à une stabilisation de l'état du patient, que l'on pourrait l'assimiler à une guérison (2).

c. Épidémiologie

La schizophrénie est une psychose chronique qui touche 1% de la population mondiale, et qui affecte environ 600 000 personnes en France (3) (8). C'est une maladie psychiatrique

de l'adulte jeune très fréquente. La plupart des cas se déclarent entre quinze et vingt-cinq ans. Il n'y a aucune distinction entre le genre, homme ou femme, les deux sexes sont touchés de façon ubiquiste (11).

L'incidence annuelle, qui désigne le nombre de nouveaux cas dans la population observée durant une année, est de 8 à 40 cas sur 100 000. Celle-ci reste la même, peu importe le continent (48). En revanche, elle est plus élevée si elle est associée à l'urbanité (qui est une mesure d'urbanisation ou de densité résidentielle calculée par le nombre d'adresses au km²) ou aux migrations internationales (66).

La prévalence, qui définit le nombre de cas dans la population à un moment choisi, varie quant à elle entre 2 et 10 pour 1 000. Celle-ci est plus élevée dans les classes sociales moins favorisées (48).

Cette pathologie est un véritable enjeu de santé publique. En effet, chaque année en France, l'Assurance Maladie consacre aux maladies mentales environ vingt milliards d'euros, soit six milliards de plus que pour les maladies cardiovasculaires ou pour le cancer (11). Une amélioration de la prise en charge en milieu ambulatoire permettrait de diminuer ces dépenses, en réduisant par exemple le nombre d'hospitalisations faisant suite à des rechutes.

B. Diagnostic

Le diagnostic de la schizophrénie étant purement clinique, il différait considérablement d'un côté à l'autre du globe jusqu'à la fin des années 1960. Depuis cette période, une démarche d'harmonisation des critères de diagnostic a été mise en place. A ce jour, deux documents sont particulièrement utilisés à travers le monde : la onzième édition de la Classification Internationale des Maladies 11^{ème} version (CIM-11) proposée par l'OMS, ainsi que le Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder V (DSM V).

a. Selon la CIM-11

Afin de poser un diagnostic, la CIM-11 requiert, que certains symptômes soient présents pendant plus d'un mois (18). Il peut reposer :

- soit sur la présence d'au moins l'un des symptômes suivants :
 - écho de la pensée, pensées imposées, retrait de la pensée ou diffusion de la pensée ;
 - syndrome d'influence ou perception délirante ;
 - hallucinations verbales en deuxième ou troisième personne ou autres types de voix hallucinatoires provenant du corps du patient, délire persistant, culturellement inapproprié et rationnellement impossible ;
- soit sur l'association de deux des symptômes suivants :
 - hallucinations persistantes quelle qu'en soit la modalité, présentes tous les jours pendant au moins un mois, lorsqu'elles sont accompagnées d'un délire sans contenu affectif ou d'idées surinvesties et persistantes ;
 - néologisme, barrages ou troubles du cours de la pensée, entraînant un discours incohérent ou illogique ;
 - comportement catatonique, tel qu'une excitation, une flexibilité cireuse, un négativisme, un mutisme ou une stupeur ;
 - symptômes négatifs (non consécutifs à une dépression ou au traitement par neurologique), tels qu'une apathie, une pauvreté du discours, un émoussement ou une incongruité des réponses émotionnelles.

b. Selon le DSM-V

Le DSM-V est la classification la plus utilisée pour poser le diagnostic de schizophrénie. Elle prend en compte l'expression clinique de la maladie et y ajoute la chronicité du trouble et son retentissement (37). Les différents critères de diagnostic sont regroupés dans le tableau à retrouver en annexe (*annexe 1*).

C. Premier épisode psychotique

Comme vu précédemment, la schizophrénie affecte autant l'homme que la femme, néanmoins l'épisode inaugural est souvent plus précoce chez l'homme. On retrouve un pic entre quinze et vingt-cinq ans pour le sexe masculin contre vingt-cinq à trente-cinq ans pour le sexe féminin (5). Plus celui-ci sera précoce, plus l'évolution de la maladie sera défavorable.

Le premier épisode se manifeste généralement par un tableau clinique aigu dans lequel on retrouve, comme principale manifestation, l'apparition brutale d'un délire. Il peut parfois être associé à une agressivité (2). Celle-ci peut être expliquée par le fait que cet épisode psychotique constitue une expérience traumatisante pour le patient, qui est tout d'un coup envahi par des pensées angoissantes et incontrôlables, souvent accompagnées d'hallucinations sensorielles et une impression de perte d'identité (5). Ce premier épisode prend le nom de syndrome schizophrénique s'il se résout dans les 1 à 6 mois qui suivent. Le diagnostic de schizophrénie comme pathologie ne sera posé que si les symptômes persistent au-delà de six mois (2).

Cet épisode inaugural impose une hospitalisation si la sécurité du patient ou d'un tiers est en jeu, ou bien si le contexte est défavorable (le patient est isolé, sans soutien ou/et avec des difficultés cognitives importantes). Lors de celle-ci, un traitement antipsychotique sera mis en place, de préférence en monothérapie et à posologie aussi faible que possible tout en ayant un impact puissant sur les symptômes (5). La réussite de celui-ci sera gage d'une alliance thérapeutique de qualité pour la suite de la prise en charge.

Le premier épisode psychotique est l'étape qui permet de diagnostiquer la pathologie mais ce n'est pas le début de l'entrée dans la maladie. Il a été montré que les fonctions cognitives, comme l'attention, la concentration ou bien la mémoire, sont en réalité altérées bien avant l'apparition des symptômes dit « schizophréniques » comme les hallucinations, le délire ou l'incohérence (11).

D. Sémiologie

La schizophrénie se découpe en trois dimensions principales de symptômes : une dimension positive, une dimension négative et une dimension désorganisée. Une quatrième dimension, neurocognitive, a également été décrite. Celle-ci ne participe pas au diagnostic de la maladie car ses symptômes sont très peu spécifiques, en revanche elle a un rôle très marqué dans le handicap psychique et la perte d'autonomie qui sont associés à cette pathologie.

a. Les symptômes positifs

Les symptômes positifs, ou productifs, sont caractérisés par leur caractère « saillant », c'est-à-dire qu'ils divergent d'un comportement ou d'un discours dits « normaux ». Ce sont ces symptômes qui créent la « bizarrerie » du patient souffrant de schizophrénie. Dans la plupart des cas, c'est suite à l'apparition de l'un de ces symptômes que le diagnostic sera évoqué.

Le patient souffrant de schizophrénie va être atteint **d'hallucinations**, qui peuvent être verbales, olfactives, cénesthésiques ou psychomotrices (2) (5).

Les hallucinations verbales vont se manifester sous forme de commentaires des actes ou de la pensée. Le plus souvent, les voix entendues vont s'exprimer à la deuxième ou troisième personne. Il peut arriver de percevoir des conversations entières. Ces hallucinations prennent place uniquement au sein de la tête du malade, sans qu'un événement sonore extérieur n'en soit à l'origine. Ces voix entendues ont le plus souvent un contenu négatif et peuvent, par exemple, commenter les actes du patient, proférer des critiques, des insultes ou bien même des menaces. Néanmoins, il peut arriver que certains patients entendent des propos agréables ou des encouragements. Ce sont les hallucinations verbales qui sont les plus fréquemment retrouvées dans la schizophrénie.

Les hallucinations olfactives sont quant à elles moins courantes, mais peuvent être présentes. Le schizophrène aura, par exemple, la sensation de sentir de mauvaises odeurs qu'il peut interpréter comme étant la conséquence de gaz que leurs voisins diffusent. Généralement, le contexte malveillant est toujours présent.

Les hallucinations cénesthésiques sont la perception erronée d'un touché, mettant en jeu la sensibilité profonde. Le schizophrène peut alors avoir l'impression de vivre un rapport sexuel ou bien d'avoir une sensation bizarre au sein de sa tête.

Enfin, on retrouve les hallucinations psychomotrices où le malade a l'impression de réaliser un mouvement sans que celui n'ait réellement lieu. Elles peuvent concerner les membres ou le corps dans son ensemble.

Un des autres symptômes positifs mis en évidence est le **syndrome d'influence** (2). Le patient a le sentiment qu'une autre personne ou une force extérieure est en train de prendre le contrôle sur lui. Selon lui, cette influence extérieure le force à agir d'une certaine façon ou à désirer certaines choses. Il peut arriver que le patient soit complètement dépossédé de ses actes, sa volonté peut lui paraître être remplacée par celle d'un tiers.

Le patient souffrant de schizophrénie peut également présenter un autre symptôme positif appelé les **pensées imposées** (2). Il ne reconnaît plus ses pensées comme étant les siennes, elles lui sont totalement étrangères et il s'imagine qu'elles ont été placées dans sa tête par une tierce personne, généralement quelqu'un lui voulant du mal. On les différencie des pensées liées au syndrome d'influence par le fait que dans ce dernier le patient reconnaît que les pensées sont les siennes.

On retrouve en plus comme symptôme positif la **diffusion de la pensée** (2). Elle consiste en une perte des pensées qui quittent l'esprit du patient malgré lui. Le schizophrène a l'impression que quelqu'un d'autre pense la même chose que lui en même temps, et qu'il peut ainsi connaître et lire ses propres pensées. Étroitement associé, on retrouve un autre symptôme qui est le **vol et retrait de la pensée** (2). Le malade se plaint d'une disparition subite de ses pensées de son esprit, qu'un tiers ou qu'une force externe lui aurait dérobées.

Le dernier symptôme positif, qui est le plus impressionnant pour le monde extérieur, est le **délire** (2) (5). Les idées délirantes du schizophrène reposent sur des convictions qui ne sont ni fondées sur des faits, ni partagées par le groupe social du patient. Les thèmes du délire sont très souvent redondants : la persécution qui va entraîner une méfiance du patient et une hostilité ; la possession où le schizophrène a par exemple le sentiment qu'un démon a pris

possession de son corps ; la mégalomanie ; les convictions mystiques faisant référence à un lieu particulier avec Dieu par exemple ; l'hypocondrie où le patient est persuadé d'être malade alors qu'il ne souffre d'aucune autre pathologie ; ou encore la négation d'un organe. Le délire s'exprime très souvent ouvertement et peut être parfois très spectaculaire.

b. Les symptômes négatifs

Les symptômes négatifs de la schizophrénie peuvent être présents en amont ou à la suite des symptômes positifs. A l'inverse de ces derniers qui sont qualifiés de « symptômes productifs », ils sont désignés sous le nom de « symptômes déficitaires » car il y aura une perte ou la réduction d'une ou plusieurs capacités (5). Ils peuvent être liés à l'anxiété induite par les manifestations productives, à la dépression souvent associée à la maladie, à l'akinésie causée par les médicaments antipsychotiques ou au manque de stimulation si la personne atteinte se trouve en institution. Ils vont toucher le comportement, l'idéation et l'affect du patient. Ils s'expriment donc généralement par une perte dans les sphères émotionnelles et comportementales. Ces symptômes peuvent être à l'origine d'une grande incapacité fonctionnelle car ils sont très souvent stables dans le temps et sont surtout résistants aux traitements. Dans certaines formes de schizophrénies, il est possible qu'ils se retrouvent au premier plan.

Les symptômes négatifs touchant le domaine du comportement et de l'idéation sont : l'**aboulie**, qui est caractérisée par un déficit de la volonté du patient ; l'**appauvrissement du discours** ; l'**apragmatisme**, où le patient présente un manque d'énergie (anergie) qui diminue sa capacité à entreprendre des actions au quotidien et qui peut être à l'origine d'un déficit motivationnel chez le schizophrène (16). On retrouve également l'**incurie**, consécutive à l'incapacité de s'occuper de soi (2).

Ceux touchant la sphère affective vont être : le **retrait social**, caractérisé par une diminution de la vie sociale du patient et un renfermement sur soi ; la **froideur affective**, qui rend le schizophrène incapable de ressentir ou d'exprimer des émotions correspondantes aux situations auxquelles il est confronté mais également de percevoir correctement les émotions

d'autrui ; l'**apathie**, qui cause une incapacité à réagir ainsi qu'un manque d'empathie ; et l'anhédonie, où le schizophrène sera dans l'impossibilité d'éprouver du plaisir (2).

Les symptômes négatifs sont souvent les premiers à apparaître mais, contrairement aux symptômes positifs, ils restent longtemps ignorés car leur développement est insidieux et peu démonstratif (5).

c. La désorganisation

La désorganisation est caractérisée par une incapacité à construire un comportement ou un discours cohérent (2). Cette désorganisation est aussi connue sous le terme de syndrome dissociatif. Ce terme souligne la rupture des processus unissant le psychisme : affects, pensées et comportement qui ne sont plus en cohérence (5).

La désorganisation va toucher les actes via la mise en œuvre d'actions insolites avec un **comportement irrationnel**, une **ambivalence** où il y a coexistence de deux intentions opposées au sein du patient. On retrouve aussi une **bizarrie** du comportement, ainsi qu'une désorganisation de celui-ci. Le patient peut présenter des **rires immotivés**, une **ambivalence affective**, une **gestuelle excessive** ou déplacée et un **néguvisme** (2).

La désorganisation va également atteindre le langage avec des **propos irrationnels**, une **incohérence dans le discours** et une **schizophasie**, c'est-à-dire un langage peu ou non compréhensible et sans rapport avec le contexte dans lequel le patient se trouve. Le patient schizophrène peut aussi avoir recours à l'utilisation de **néologisme**, qui est l'invention de mots nouveaux, et de **paralogisme**, qui est l'attribution d'un sens nouveau à des mots existants. La présence de **troubles syntaxiques** est aussi rapportée (2).

d. Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs qui sont associés à la schizophrénie ne lui sont pas spécifiques (2). Cependant ils n'en sont pas moins très fréquents et invalidants. Il a été établi que 75 à

85% des patients souffrant de schizophrénies présentent ce type de troubles (5). Ils peuvent être d'origine primaire ou secondaire aux symptômes, mais peuvent également être de cause iatrogène. Les plus fréquents vont être ceux qui touchent la mémoire, l'attention, la vitesse de traitement des informations ainsi que les fonctions exécutives (2).

Le traitement de ces troubles cognitifs est un enjeu important car ils font grandement partie d'un pronostic fonctionnel favorable ou non. En effet, ils peuvent entraver une bonne réinsertion sociale et/ou professionnel du patient lors de la phase de « rémission » de la maladie.

E. Formes cliniques

Suite au regroupement par Emil Kraepelin sous le même diagnostic des trois états psychotiques que sont l'hébéphrénie, la démence paranoïde et la catatonie, on ne parle pas de la schizophrénie comme une forme unique, mais des schizophrénies (2). Les formes cliniques peuvent être multiples.

a. La schizophrénie paranoïde

Dans cette forme, aussi appelée schizophrénie paraphrénique, les symptômes positifs sont au premier plan (2). On retrouve essentiellement la présence d'idées délirantes relativement stables dans le temps, associées à un sentiment de persécution, habituellement accompagnées d'hallucinations surtout auditives et d'une perturbation des perceptions. Les perturbations des affects, de la volonté et du langage, de même que les symptômes catatoniques sont soit absents, soit relativement discrets (18).

b. La schizophrénie hébéphrénique

Connue aussi sous le nom de schizophrénie désorganisée (2), cette forme est caractérisée par la présence au premier plan d'une perturbation des affects. Les idées délirantes et les hallucinations sont présentes, en résulte alors un comportement irresponsable et imprévisible. La pensée est désorganisée et le discours très incohérent ce qui conduit généralement à un isolement social. Cette forme est également caractérisée par

l'apparition précoce de symptômes négatifs, avec une diminution des affects et une perte de la volonté. La schizophrénie hébéphrénique a habituellement un pronostic médiocre (18).

c. La schizophrénie indifférenciée

La schizophrénie indifférenciée, aussi appelée atypique, ne présente aucune prédominance des symptômes positifs, catatoniques ou de la désorganisation. Ils sont peu intenses lorsqu'ils sont présents et sont généralement associés à des symptômes négatifs (2).

d. La schizophrénie résiduelle

La schizophrénie résiduelle est la forme chronique de l'évolution d'une maladie schizophrénique, se développant souvent après une phase paranoïde, catatonique ou indifférenciée (2). Elle est caractérisée par des symptômes négatifs durables, néanmoins pas irréversibles. On retrouve un ralentissement psychomoteur, une hypoactivité, des émoussements affectifs, une passivité ainsi qu'un manque d'initiative, mais également une pauvreté du discours, un manque de soins apportés à sa personne et une diminution de la vie sociale (18).

e. La schizophrénie simple

La schizophrénie simple est caractérisée par une survenue lente et progressive de bizarreries du comportement, d'une impossibilité à répondre aux exigences quotidiennes de la société ainsi que d'une diminution des performances. Lorsque surviennent les symptômes négatifs de la schizophrénie résiduelle ils ne sont pas précédés de symptômes psychotiques. (18)

f. La schizophrénie catatonique

La schizophrénie catatonique est aujourd'hui une forme rare de la maladie (2). Elle est caractérisée par des perturbations psychomotrices importantes pouvant aller d'un extrême à l'autre, comme par exemple passer de l'hyperkinésie à la stupeur. Les principaux symptômes

catatoniques sont la catalepsie, une activité motrice excessive non influencée par stimulations extérieures, un négativisme, des positions ou des mouvements bizarres ou stéréotypés et des attitudes en miroir.

F. Étiologies

La schizophrénie est un trouble mental très complexe, aux formes multiples, dont l'étiologie reste assez méconnue. A ce jour, plusieurs hypothèses ont été proposées, certaines plus documentées que d'autres.

a. Hypothèses biologiques

L'origine de la schizophrénie serait liée à des perturbations de certains neurotransmetteurs. Elle toucherait les neurotransmetteurs que sont la dopamine, le glutamate et la sérotonine. L'hypothèse dopaminergique est celle qui est aujourd'hui la mieux connue et la plus documentée.

a) Hypothèse dopaminergique

L'hypothèse dopaminergique fut proposée à la suite de la découverte du mécanisme d'action des neuroleptiques classiques. Elle est avancée pour la première fois par Carlsson et Lindqvist en 1963 (29).

Elle évoque l'idée que la symptomatologie positive, caractérisée par les délires et les hallucinations, fait suite à une hyperactivité de la transmission dopaminergique. Cette hypothèse est étayée par l'une des actions pharmacologiques des antipsychotiques qui est le blocage des récepteurs dopaminergiques de la famille D2 et qui atténue les symptômes productifs de la maladie (voire permet leur rémission totale) dans environ 40% des cas de schizophrénies (29).

Un autre argument en faveur de cette hypothèse est que l'utilisation de substances induisant une modulation des concentrations synaptiques en dopamine et/ou potentialisant

ses effets, comme le cannabis, les amphétamines, la cocaïne ou les morphiniques, peuvent induire des psychoses (29).

Au niveau du cerveau, on retrouve quatre voies dopaminergiques : la voie méso- limbique, la voie méso-corticale, la voie nigro-striée et la voie tubéro-infundibulaire (voir « Mécanismes d'action des neuroleptiques » page 35). D'après Carlsson, le circuit impliqué serait le circuit méso-cortico-limbique. Deux voies seraient donc concernées : la voie méso- limbique et la voie méso-corticale. L'hypothèse dopaminergique propose qu' :

- une hyperactivité dopaminergique de la voie méso-limbique serait à l'origine de la symptomatologie positive ;
- une hypoactivité dopaminergique de la voie méso-corticale serait à l'origine des symptômes négatifs (30).

b) Hypothèse glutamatergique

L'acide glutamique ou glutamate est un acide aminé exciteur qui joue le rôle de neurotransmetteur. Contrairement à la dopamine qui n'est présente que dans certaines zones du cerveau, la transmission glutamatergique est beaucoup plus diffuse (30).

L'hypothèse glutamatergique est envisagée depuis l'observation de l'induction de symptômes positifs, négatifs et cognitifs par la phencyclidine (PCP) et la kétamine, qui sont des antagonistes non compétitifs des récepteurs glutamatergiques ionotropes de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (29).

Ce récepteur NMDA joue un rôle très important dans l'apprentissage, la mémoire et le traitement de l'information. Il participe également à la régulation de la libération de la dopamine. En effet, il a été observé que l'administration prolongée de PCP bloque l'activité des récepteurs NMDA et conduit à un déséquilibre de la transmission dopaminergique, donc à une augmentation de l'activité de la voie méso-limbique et ainsi une symptomatologie positive (29).

c) Hypothèse sérotoninergique

Cette hypothèse a été élaborée avant l'hypothèse dopaminergique, mais ne fut pas autant développée. Elle a été évoquée pour la première fois dans les années 1960 par Woolley et Shaw (30). Elle fait suite à l'observation des propriétés psychédéliques du diéthyllysergamide (LSD) qui possède une structure proche de la sérotonine (29). Il a été constaté que cette substance pouvait être à l'origine, en fonction de la dose, d'hallucinations, d'une diminution de l'attention et de la concentration, d'une instabilité de l'humeur, d'une dépersonnalisation, d'une déréalisation et des troubles de la pensée. Tous ces symptômes ne sont pas sans rappeler la symptomatologie de la psychose schizophrénique.

L'hypothèse sérotoninergique a connu un regain d'intérêt avec l'émergence des neuroleptiques atypiques et leur action sur les troubles cognitifs, ainsi que sur les symptômes négatifs, qui est attribuée notamment au blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} (29). Cette action sur la dimension négative aurait tendance à confirmer le rôle de la sérotonine dans la symptomatologie schizophrénique.

b. Hypothèse génétique

Il est avéré que les sujets qui ont un parent proche souffrant de schizophrénie ont une probabilité d'en développer une à leur tour environ dix fois plus forte que les sujets sans antécédents familiaux (35).

Plus la charge génétique est importante, plus le risque de développer la maladie l'est aussi. Des études épidémiologiques ont démontré que le jumeau monozygote, aussi appelé « vrai jumeau », d'un patient atteint de schizophrénie a un risque d'environ 40 à 50 % de développer lui aussi la maladie (32). Ce risque est de 9 % entre frère et sœur et de 13 % pour les enfants dont un des parents est atteint. Chez un sujet dont les deux parents biologiques sont atteints de schizophrénie, le risque de développer la même maladie est de 35 à 45 % (35).

Cela démontre l'importance du facteur génétique mais aussi la place des nombreux autres facteurs qui rentrent en compte dans l'apparition ou non de la maladie. Un même patrimoine génétique ne va pas se traduire obligatoirement par le déclenchement d'une pathologie schizophrénique (35). Cette pathologie ne peut donc apparaître comme une

maladie de transmission génétique simple. On la considère plutôt comme plurifactorielle (faisant intervenir des facteurs génétiques et non génétiques) et polygénique (impliquant plusieurs gènes) (32). Cette notion met en avant la notion de vulnérabilité personnelle pour le développement ou non de la maladie.

c. Hypothèse neurodéveloppementale

L'hypothèse neurodéveloppementale est un modèle proposé il y a déjà plusieurs décennies pour expliquer la schizophrénie. Selon cette hypothèse, on naîtrait vulnérable au trouble schizophrénique du fait d'interactions entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux précoces qui vont causer des anomalies cérébrales (28). La schizophrénie se développerait alors par l'intervention de facteurs environnementaux plus tardifs, comme par exemple la prise de toxiques, et/ou de facteurs endogènes, lors de la période de puberté avec les modifications hormonales (31).

Les anomalies précoces du système nerveux central peuvent apparaître dès le stade *in utero* du développement (28). Les études épidémiologiques menées ont permis de mettre en évidence trois catégories de facteurs de risque obstétricaux, fréquemment présents dans les antécédents du patient schizophrène : des complications au cours de la grossesse (hémorragies, pré-éclampsie, diabète et incompatibilité de facteur rhésus), des anomalies de la croissance et du développement fœtal (faible poids de naissance, malformations congénitales, petit périmètre crânien) et des complications au moment de l'accouchement (asphyxie ou hypoxie fœtale, hypotonie utérine, césarienne en urgence) (31).

Récemment des chercheurs ont mis en avant que le risque de schizophrénie serait sept fois plus élevé chez les sujets exposés *in utero* au virus *influenza*. Des carences nutritionnelles en acide folique, en fer ou encore en vitamine D durant la gestation ont également été soulevées comme hypothèses initiatrices de la schizophrénie (28).

d. Les facteurs socio-environnementaux

Comme vu précédemment, il existe des facteurs de risque génétiques à la maladie chez un certain nombre d'individus dans la population générale qui, en fonction des effets délétères, ou à l'inverse protecteurs, de l'environnement, seraient amenés ou non à développer une schizophrénie.

L'un des premiers facteurs est le sexe du sujet. En effet, l'homme serait plus précocement touché et plus sévèrement que la femme. La nature des symptômes serait également différente : l'homme aurait plus tendance à présenter des troubles cognitifs ainsi qu'un repli sur lui-même, contrairement à la femme, chez qui, les symptômes positifs seraient dominants (36).

L'âge des parents ainsi que la saison de naissance ont aussi été mis en avant comme facteurs de risque pour le développement de la maladie (36). Selon plusieurs études, un âge paternel avancé lors de la conception serait un facteur de vulnérabilité : si le père a plus de cinquante ans, le risque serait multiplié par trois. De même, les naissances hivernales semblent plus à risque : chez les schizophrènes elles sont 10 à 15 % supérieures par rapport aux naissances estivales.

Le statut social, les conditions de vie ou bien l'urbanicité ont aussi été avancés comme facteurs de risque pour l'émergence d'une schizophrénie (48). Une personne célibataire serait plus à même d'être touchée par la maladie qu'une personne en concubinage. La résidence en milieu défavorisé semble elle aussi avoir son importance dans l'apparition ou non de la pathologie (36). L'étude de Van Os, menée dans les années 2000, qui s'est intéressée au lien entre les antécédents familiaux de schizophrénie et l'exposition urbaine, a fait ressortir un risque de développement de la maladie 20 fois supérieur à la population générale (67).

Il existe également des facteurs de risque dits « tardifs », qui apparaissent à l'âge adulte. On retrouve la consommation de toxiques tels que le cannabis ou l'alcool, surtout dans le cadre d'un usage précoce, qui augmenterait la prévalence de la schizophrénie chez ces consommateurs par rapport à la population générale (36).

G. Prise en charge de la maladie

a. Stratégie de prise en charge

Le traitement médicamenteux est l'une des principales composantes de la prise en charge mais il est important de garder à l'esprit qu'il ne peut s'envisager sans un accompagnement psychothérapeutique et social du patient, et cela dès le début de la prise en charge. Au commencement du traitement pharmacologique, le patient doit être informé que celui-ci sera maintenu à vie. En effet, chaque nouvelle rechute aggrave le pronostic fonctionnel à court et long terme, la notion d'observance du traitement est donc primordiale.

b. Traitements pharmacologiques

a) Historique des neuroleptiques

L'histoire des traitements pharmacologiques dans le cadre de la prise en charge de la schizophrénie se divise en deux parties : avant et après 1952.

Au début du XX^{ème} siècle, il n'existait pas de traitements pharmacologiques spécifiques des schizophrénies. Certains médecins utilisaient des barbituriques ou des benzodiazépines dans un but de sédation des malades. D'autres encore se servaient de médicaments entraînant des crises convulsives en s'appuyant sur l'hypothèse d'un antagonisme entre schizophrénie et épilepsie. L'injection d'insuline, par exemple, était utilisée pour créer un choc hypoglycémique qui entraînait comas et convulsions. Dans d'autres cas, certains psychiatres induisaient des crises via l'injection de camphre (42). C'est durant cette période qu'émergea également l'électroconvulsivothérapie, avec toujours le même principe à l'esprit : induire des crises convulsives pour diminuer les symptômes.

C'est à partir de 1952 avec la découverte des neuroleptiques que la prise en charge des schizophrénies fit un véritable bon en avant. A cette période-là, Henri Laborit, un chirurgien, remarqua qu'un produit utilisé en anesthésie, le 4560 RP, pouvait induire un état

d'indifférence chez les patients en post-opératoire, effet qui pourrait être utile dans la prise en charge des maladies mentales (42). Cette molécule fut rebaptisée la chlorpromazine. Deux psychiatres, Jean Delay et Pierre Deniker, menèrent une étude sur plusieurs patients et observèrent après plusieurs semaines de traitement une forte amélioration des symptômes ainsi qu'une diminution des troubles du comportement (42). La chlorpromazine fut la première molécule agissant spécifiquement sur les symptômes de la schizophrénie, notamment l'agitation et le délire.

En 1955, Delay et Deniker décidèrent de nommer cette nouvelle classe thérapeutique « neuroleptiques », signifiant « qui prend le nerf ». La découverte de celle-ci permit de révolutionner et de changer profondément la prise en charge de la schizophrénie, en diminuant notamment le nombre de patients en institution (42).

Progressivement, cette classe fut enrichie avec de nouvelles molécules telles que la cyamémazine ou l'halopéridol. On parle alors de neuroleptiques de première génération, dits « typiques » ou « classiques ». Delay a défini ces neuroleptiques dits de première génération selon cinq critères :

- ils créent un état d'indifférence psychomotrice ;
- ils entraînent une diminution de l'agressivité et de l'agitation psychomotrice ;
- ils provoquent une réduction des psychoses aiguës et chroniques ;
- leur utilisation induit l'apparition de syndromes extrapyramidaux et végétatifs, qui sont compris dans leurs effets indésirables ;
- ils ont une action sous-corticale prédominante, c'est-à-dire qu'ils n'agissent pas sur le cortex cérébral (42).

Plus tard, au début des années 1980 les neuroleptiques de seconde génération, dits « atypiques », furent découverts et intégrés dans le protocole de prise en charge. Ils présentaient l'avantage de ne pas causer d'effets extrapyramidaux et donc moins d'effets indésirables neurologiques, contrairement à leurs prédécesseurs. C'est l'absence de cet effet extrapyramidal qui leur confère le nom d'« atypique » car sans cet effet, ils ne rentrent plus dans la définition de Delay des neuroleptiques dits classiques.

b) Classifications des neuroleptiques

Les antipsychotiques utilisés dans le traitement des schizophrénies peuvent être classés en fonction de différents critères : soit selon leur structure chimique ou bien soit selon leurs effets cliniques et leurs mécanismes d'action (41).

Pour la classification selon leur structure chimique, les neuroleptiques classiques, dits de première génération, et les neuroleptiques atypiques, de seconde génération seront classés séparément. Les neuroleptiques classiques regroupent cinq familles chimiques (38) (40) : les phénothiazines, les thioxanthènes, les butyrophénones, les benzamides et les dibenzo-oxazépines (Tableau 1).

	DCI* (Spécialité)	Date de l'AMM** (45)
Phénothiazines	Chlorpromazine (LARGACTIL®)	1952
	Levomépromazine (NOZINAN®)	1956
	Propériciazine (NEULEPTIL®)	1963
	Cyamémazine (TERCIAN®)	1971
	Pipotiazine (PIPORTIL®) (APAP)	1972
Butyrophénones	Halopéridol (HALDOL®) (APAP)	1960
	Pipampérone (DIPIPERON®)	1965
	Pimozide (ORAP®)	1971
Benzamides	Sulpiride (DOGMATIL®)	1968
	Tiapride (TIAPRIDAL®)	1974
Dibenzo-oxazépines	Loxapine (LOXAPAC®)	1978
Thioxanthènes	Flupentixol (FLUANXOL®) (APAP)	1983
	Zuclopenthixol (CLOPIXOL®)	1987

Tableau 2 : Neuroleptiques (ou antipsychotiques) classiques (Liste 1) d'après Gervais et Wiloquet, 2017 (38)

* Dénomination Commune Internationale (DCI)

** Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Les neuroleptiques atypiques sont quant à eux divisés en 4 familles chimiques : benzamides, dibenzodiazépines, benzisoxazoles et dérivés quinolones (Tableau 2).

	DCI (Spécialité)	Date de l'AMM (45)
Benzamides	Amisulpride (SOLIAN®)	1986
Dibenzodiazépines	Clozapine (LEPONEX®)	1991
	Olanzapine (ZYPREXA, ZALASTA®) (APAP)	2001
	Quétiapine (XEROQUEL LP®)	2010
Benzisoxazoles	Risperidone (RISPERDAL®) (APAP)	1995
	Palipéridone palmitate (XEPLION®) (APAP)	2011
Dérivés quinolones	Aripiprazole (ABILIFY®) (APAP) *	2004

Tableau 3 : Neuroleptiques atypiques (Liste 1) d'après Gervais et Wiloquet, 2017 (38)

* Molécule possédant un profil atypique au sein des atypiques (cf. partie « Mécanismes d'action » page 35)

Certains des neuroleptiques recensés dans le tableau ci-dessus peuvent également être utilisés par voie injectable, avec une longue durée d'action. On les regroupe sous le nom d'antipsychotiques injectables d'action prolongée (APAP). Ils sont préférentiellement utilisés pour éviter un défaut d'observance du traitement, notamment suite à une rechute, à la demande du patient, ou sur décision du prescripteur. Ce dernier peut d'ailleurs de le mettre en place dès le premier épisode psychotique si cela lui semble nécessaire. Il est aussi possible que le patient en fasse la demande lors de la poursuite de son traitement en phase de rémission afin de faciliter la prise de celui-ci (74).

Il est possible de classer les neuroleptiques selon leurs effets cliniques. Beaucoup de classifications basées sur les effets des molécules ont été proposées au fil des années. On peut par exemple retrouver celle de Lambert et Revol, datant de 1960, qui propose de répartir les neuroleptiques selon un axe allant d'un pôle sédatif à un pôle « incisif » (40). On retrouve

aussi celle de Deniker et Ginestet (Figure 1), qui en 1975 proposaient une classification bi-axiale en opposant les effets sédatifs aux effets désinhibiteurs, en y intégrant l'importance ou non des effets indésirables.

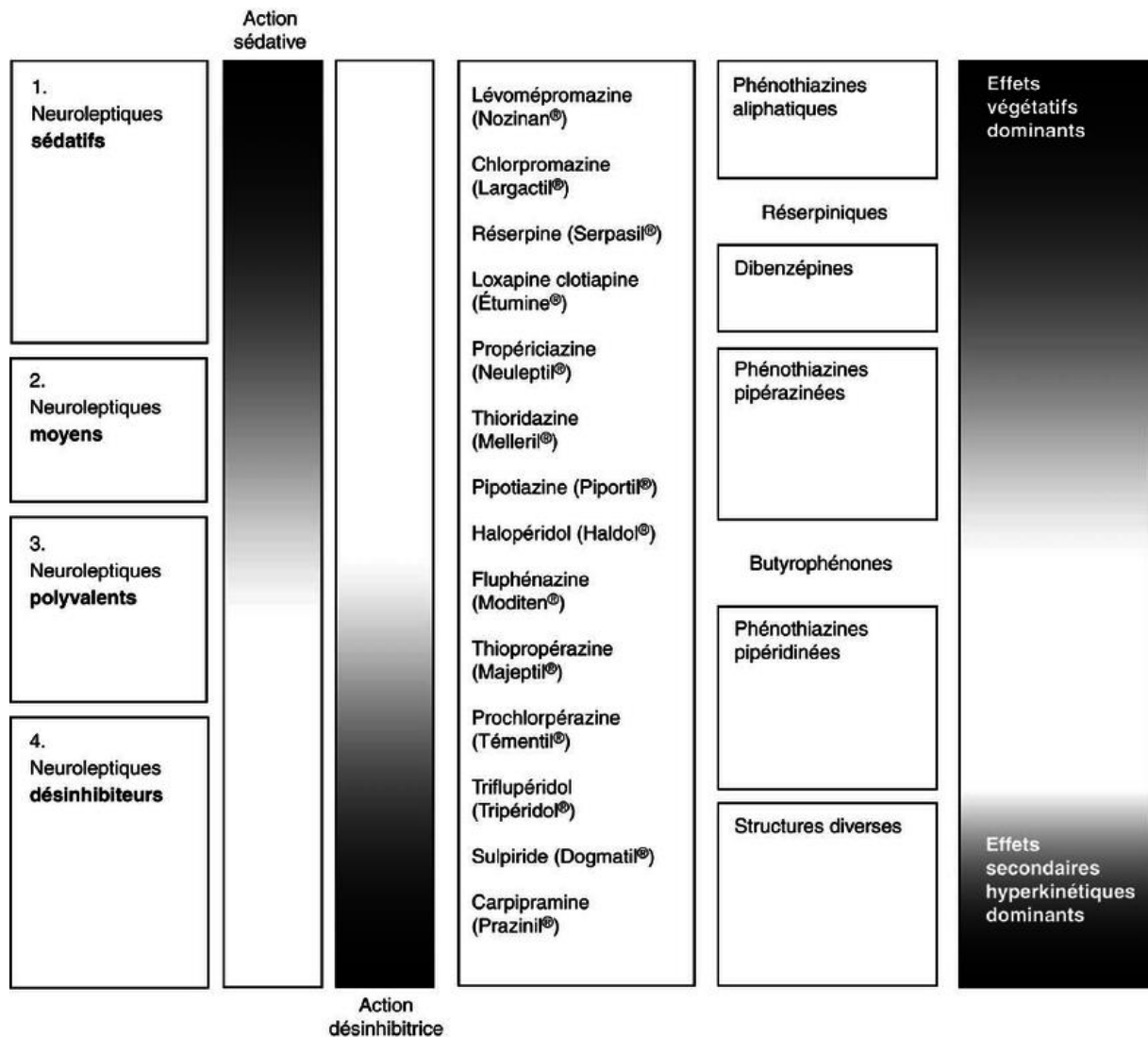


Figure 1 : Classification des neuroleptiques selon Deniker & Ginestet.

Source : Deniker P, Ginestet D. Les effets psychiques des neuroleptiques. *Confrontations Psychiatriques*. 1975;13:135-153 (39)

Toutes ces classifications reposent sur la chronologie d'apparition des effets neuroleptiques :

- Neuroleptiques sédatifs : la sédation est le plus souvent souhaitée face à la symptomatologie (face aux symptômes productifs par exemple) ;

- Neuroleptiques antipsychotiques ou « incisifs » : ils vont agir principalement sur la symptomatologie productive de la pathologie. Cet effet survient généralement en quelques jours ou quelques semaines ;
- Neuroleptiques désinhibiteurs ou « anti-déficitaires » : ils vont limiter les symptômes dits négatifs, comme l'apragmatisme et athymhormie.

c) Mécanisme d'action des neuroleptiques

Comme vu précédemment, l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie a été proposée en lien avec la découverte d'un mécanisme d'action commun aux neuroleptiques classiques. L'étude de ces molécules a en effet mis en avant que chacune d'entre-elles possédaient un effet antagonisme plus ou moins prononcé au niveau d'une famille de récepteurs dopaminergiques, la famille D2 dopaminergiques.

Certains de ces neuroleptiques, ainsi que d'autres de 2^{ème} ou 3^{ème} génération vont également agir sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs comme les systèmes sérotoninergiques (principalement sur les récepteurs 5-HT_{2A}, ainsi que sur les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₆ et 5-HT₇), noradrénergiques, histaminiques, etc. ou avoir une composante pharmacodynamique un peu différente sur les récepteurs de la famille D2.

De ce fait, chaque antipsychotique, quelle que soit sa génération, va posséder un profil d'action dose-dépendant, propre aux récepteurs cérébraux occupés et voies centrales ciblées

(1) Les voies dopaminergiques

La dopamine est un neurotransmetteur monoamine synthétisée à partir de la tyrosine. Comme indiqué précédemment, 4 voies dopaminergiques sont présentes au niveau du cerveau (Figure 2) (42) :

- la voie méso-limbique, qui comprend les neurones de l'aire tegmentale ventrale du tronc cérébral qui vont se projeter vers les structures limbiques comme l'amygdale ou l'hippocampe. Cette voie joue un rôle dans la mémoire, l'apprentissage, la notion de plaisir, les émotions ainsi que la motivation ;
- la voie méso-corticale, où les neurones impliqués sont ceux de l'aire tegmentale ventrale du tronc cérébral qui vont se projeter vers les cortex préfrontal, orbitofrontal

et cingulaire antérieur. Cette voie contrôle les fonctions exécutives comme la planification et l'initiation de tâches et d'actions, ainsi que certaines activités mnésiques ou bien des processus attentionnels ;

- la voie nigro-striée, avec des neurones qui vont se projeter de la substance noire vers le striatum (noyau caudé et putamen). Elle contrôle la motricité.
- et la voie tubéro-infundibulaire, qui projette des neurones de l'hypothalamus vers l'hypophyse. Elle permet notamment d'inhiber la sécrétion de prolactine.

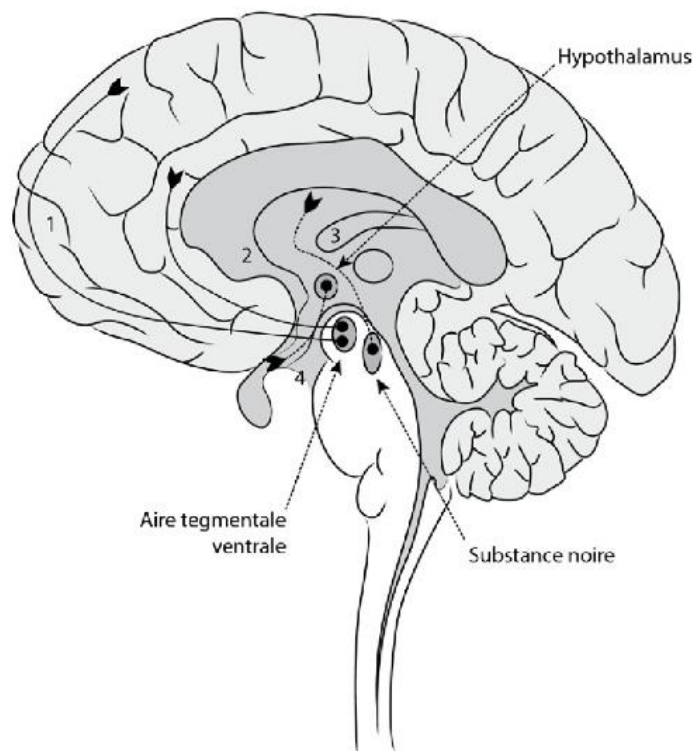


Figure 2. Les 4 principales voies dopaminergiques. 1, voie méso-corticale ; 2, voie méso-lobique ; 3, voie nigro-striée ; 4, voie tubéro-infundibulaire.

B. Pignon, S. Tebeka, F. Schurhoff, A. Szoke. Pharmacologie de la schizophrénie. Thérapeutiques en psychiatrie, Elsevier Masson, 2015 (42)

Dans ces quatre voies, cinq types de récepteurs dopaminergiques, regroupés en deux familles, vont être impliqués (42) (44) :

- la famille de récepteurs dopaminergiques D1 pour les sous-types D1 et D5, qui sont couplés à l'activation de l'adénylyl cyclase conduisant à la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC);

- et la famille de récepteurs dopaminergiques D2 pour les sous-types D2, D3 et D5, qui sont couplés à l'inhibition de l'adénylyl cyclase conduisant à une diminution de l'AMPc.

Chaque sous-type de récepteur dopaminergique est couplé à une protéine G (RCPG) à 7 domaines transmembranaires et possède une répartition caractéristique dans le cerveau (44) :

- les récepteurs D1 sont post-synaptiques et se trouvent principalement dans le striatum, le noyau accumbens, la substance noire, le bulbe olfactif, l'amygdale et le cortex frontal. Ils vont faciliter la stimulation des récepteurs D2 et jouer un rôle dans la motricité ;
- les récepteurs D5 sont peu présents dans le cortex préfrontal, le cortex prémoteur, dans la substance noire, l'hypothalamus et l'hippocampe. Ils peuvent être impliqués dans le contrôle des mouvements et dans les fonctions cognitives ;
- les récepteurs D2 sont fortement retrouvés dans le striatum, le noyau accumbens ainsi qu'au niveau de la substance noire, l'aire tegmentale ventrale, l'hypothalamus, l'aire corticale, le septum, l'hippocampe et l'amygdale. Ils peuvent être pré-synaptiques (autorécepteurs), post-synaptiques, ou bien être présents sur les corps cellulaires dopaminergiques (autorécepteurs somatodendritiques). Une activité antagoniste sur ces récepteurs est responsable des effets secondaires neurologiques et de l'augmentation du taux de prolactine ;
- les récepteurs D3 qui vont être pré-synaptiques ou post-synaptiques sont retrouvés principalement au niveau des régions limbiques et dans le tubercule olfactif. Ceux-ci permettraient la régulation de la libération de dopamine au niveau pré-synaptique. Le blocage de ces récepteurs pourrait améliorer certains symptômes négatifs ;
- les récepteurs D4, les moins exprimés dans le cerveau, sont présents au niveau du cortex frontal et l'hippocampe. Ils pourraient jouer un rôle dans l'impulsivité ou la mémoire de travail.

(2) Les neuroleptiques classiques (1^{ère} génération)

Les neuroleptiques classiques vont agir au niveau des récepteurs D2 avec un effet antagonisme. Cette action « anti-D2 » n'est pas sélective de la voie dopaminergique méso-limbique impliquée dans la symptomatologie positive de la schizophrénie, mais agit

également sur les trois autres voies décrites précédemment. Les neuroleptiques classiques provoquent un effet anti-productif sur la voie méso-limbique. En revanche, l'action qu'ils vont avoir sur les autres voies dopaminergiques est à l'origine de leurs effets indésirables. Un blocage de la voie méso-corticale induit un renforcement des effets négatifs de la schizophrénie. Au niveau de la voie nigro-striée, il entraîne des effets extrapyramidaux. Celui de la voie tubéro-infundibulaire cause des effets neuro-endocriniens (libération prolactine, thermorégulation, etc.) (38).

Nous avons évoqué plus haut que ces neuroleptiques classiques possèdent aussi des actions sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs (43) (44). Celles-ci sont à l'origine de la plupart des effets indésirables de cette classe thérapeutique.

Sur le système noradrénergique, ils vont bloquer les récepteurs α_1 ce qui entraîne des effets indésirables centraux, une sédation, ainsi que des effets indésirables périphériques, une vasodilatation pouvant provoquer une hypotension artérielle orthostatique, une tachycardie réflexe, une énurésie, des vertiges ou bien des troubles de l'érection.

L'antagonisme sur le système cholinergique se manifeste essentiellement au niveau des récepteurs muscariniques M_1 et provoque des effets indésirables « anticholinergiques » centraux et périphériques tels que mydriase, tachycardie, bouche sèche, constipation, confusion, etc.

Ils vont également agir sur le système histaminergique, avec un effet antagoniste sur les récepteurs H_1 causant une importante sédation, une augmentation de l'appétit et une prise de poids.

Les neuroleptiques classiques peuvent enfin abaisser le seuil épileptogène par une action sur le système GABAergique,

(3) Les neuroleptiques atypiques (2^{ème} génération)

A la différence des neuroleptiques classiques, le profil d'effet des neuroleptiques atypiques est essentiellement expliqué à travers un double antagonisme sur les récepteurs dopaminergiques D_2 et sur les récepteurs sérotoninergiques $5HT_{2A}$ avec un profil de puissance largement en faveur de l'antagonisme $5-HT_{2A}$ (38).

Le système sérotoninergique exerce une inhibition de la libération de dopamine au niveau des différentes terminaisons dopaminergiques. Cet antagonisme sur le système sérotoninergique, va ainsi, au niveau des récepteurs 5HT_{2A}, augmenter la libération de dopamine (43). Via l'augmentation de sa concentration, la dopamine va entraîner une diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par les antipsychotiques et ainsi une moindre prévalence des symptômes négatifs, extrapyramidaux et neuro-endocriniens car ces derniers apparaissent si le taux d'occupation de ces récepteurs D2 striataux par les antipsychotiques est supérieur à 80% (44). Ce mécanisme n'est cependant pas applicable à tous les neuroleptiques atypiques. L'amisulpride, par exemple, ne présente pratiquement pas d'antagonisme au niveau des récepteurs 5-HT_{2A} mais n'entraîne pas ou peu d'effets extrapyramidaux, d'autres mécanismes correcteurs entrent en jeu. De plus, la réduction des symptômes liés à l'antagonisme sur les récepteurs D2 n'est pas une généralité. Par exemple, la prise de rispéridone ou d'amisulpride reste très fréquemment associée à une hyperprolactinémie.

Mis à part l'olanzapine, les neuroleptiques atypiques présentent agonisme partiel sur les récepteurs 5-HT_{1A} qui va leur conférer également une capacité à réduire les symptômes négatifs mais également les symptômes cognitifs, l'anxiété et le risque de dépression (75).

Les récepteurs D2, 5-HT_{2A} et 5-HT_{1A} ne sont pas les seuls ciblés par les neuroleptiques atypiques. En effet, ces antipsychotiques présentent un manque de sélectivité pour ces sous-types de récepteurs et vont être amenés à avoir une action sur de très nombreuses autres cibles. Ils peuvent notamment moduler les récepteurs dopaminergiques D1, D3 et/ou D4, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ et/ou 5-HT₇, les récepteurs histaminergiques H1 ainsi que les récepteurs adrénergiques α_1 , α_{2A} , α_{2B} et α_{2C} . (75). Ces modulations réceptorielles vont pouvoir être à l'origine d'effets indésirables (cf. partie « Effets indésirables des neuroleptiques » page 41) mais sont de plus en plus discutées comme vecteurs d'atypismes d'effets qui peuvent être au bénéfice du traitement individualisé.

(4) Cas particulier de l'aripiprazole (ABILIFY®)

L'aripiprazole peut être considéré comme un neuroleptique de 3^{ème} génération. Cette molécule présente en effet un profil pharmacodynamique différent et notamment un agonisme partiel sur les récepteurs dopaminergiques D2 à la place de l'effet antagoniste de ces mêmes cibles exercé par les autres antipsychotiques. L'aripiprazole est donc moins efficace que la dopamine sur ce sous-type de récepteur dopaminergique tout en étant plus affin. Il va réduire la transmission de la dopamine au niveau des récepteurs dopaminergiques sans l'empêcher totalement (49). La particularité de cet antipsychotique de 3^{ème} génération est complétée par un profil de puissance favorisant une action sur les récepteurs 5-HT_{2B}, D2, 5-HT_{1A}, D3 et 5-HT₇ à une action sur les récepteurs 5-HT_{2A}, α_1 et H1 (cf ci-dessous).

La diminution de la transmission de la dopamine entraîne un effet antiproductif qui conduit à une diminution des symptômes positifs qui, pour rappel, apparaissent suite à l'hyperdopaminergie méso-limbique. Cet agonisme partiel permet également un effet antidéficitaire, qui diminue les symptômes négatifs, suite à la stimulation plus modérée de la transmission dopaminergique qui empêche une hypodopaminergie méso-corticale (43).

L'aripiprazole, en maintenant une transmission de dopamine, ne provoque pas, ou peu, de blocages des voies nigro-striée et tubéro-infundibulaire. Les effets extrapyramidaux et endocriniens sont donc nettement moins présents lors de la prise de ce traitement. Il présente ainsi une activité agoniste partielle au niveau de la voie tubéro-infundibulaire qui permet d'inhiber la libération de prolactine (49).

Au niveau des récepteurs sérotoninergiques, on retrouve un agonisme partiel sur les récepteurs 5HT_{1A} qui permet le traitement de la dépression associée à la schizophrénie via ses effets antidépresseurs et anxiolytiques. A l'inverse, il présente un antagonisme sur les récepteurs 5HT_{2A} qui est à l'origine des effets antipsychotiques ainsi qu'une majoration des effets antihallucinatoires (49).

A des doses élevées, l'aripiprazole peut bloquer les récepteurs adrénergiques α_1 ainsi que les récepteurs histaminergiques H₁ ce qui entraîne une sédation.

En revanche, cette molécule ne présente pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques, cela permet de supprimer un certain nombre des effets indésirables connus des neuroleptiques, notamment classiques (43).

d) Effets indésirables des neuroleptiques

Les antipsychotiques, classiques ou atypiques, de par leur mécanisme d'action complexe, présentent de nombreux effets secondaires qui peuvent être à l'origine d'une rupture de traitement par le patient ainsi qu'une diminution de sa qualité de vie. Leur nombre important ainsi que leurs conséquences sur la santé du patient impose un suivi médical régulier. Ces effets indésirables ne sont pas les mêmes pour chaque molécule appartenant à cette classe de médicaments et ils sont souvent dose-dépendants.

(1) Effets neurologiques

L'antagonisme D2 à l'origine de l'effet antipsychotique entraîne des effets secondaires neurologiques. Les principaux vont être des effets extrapyramidaux précoces qui se manifestent peu après l'instauration du traitement, des effets extrapyramidaux tardifs et un risque d'épilepsie (1).

Les effets extrapyramidaux précoces vont être :

- des dyskinésies aiguës touchant généralement la face ;
- un syndrome parkinsonien où l'on retrouve une hypertonie plastique, une akinésie, un tremblement présent au repos (réversible à l'arrêt du traitement) et une abolition du réflexe nasopalébral ;
- une akathisie.

Dans les effets extrapyramidaux tardifs on retrouve des dyskinésies, cette fois-ci dites tardives, touchant la face, le tronc et les membres.

Le risque d'épilepsie est quant à lui dû au fait que tous les antipsychotiques sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène.

Dans la catégorie des effets indésirables neurologiques on peut également retrouver des céphalées ainsi que des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

(2) Effets psychiques et cognitifs

Le mécanisme d'action des neuroleptiques entraîne une hypodopaminergie au niveau central qui peut être à l'origine de symptômes dépressifs ou d'anxiété, ainsi que des troubles cognitifs avec un effet sur la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et l'apprentissage (1).

(3) Effets métaboliques et endocriniens

Les antipsychotiques vont présenter un risque cardio-métabolique important pour le patient. Ils peuvent causer une prise de poids, notamment en lien avec l'antagonisme exercé sur les récepteurs histaminiques H1 qui en est un facteur, qui entraîne aussi une augmentation de la prise alimentaire. Cette prise de poids peut également être une conséquence secondaire de la sédation induite par cet antagonisme. On peut retrouver une dysrégulation glycémique ou un diabète, notamment pour la clozapine et l'olanzapine. On va généralement observer une intolérance au glucose avec résistance périphérique qui peut évoluer vers un diabète de type II. On peut également avoir des dyslipidémies (1).

Chaque antipsychotique peut conduire à un syndrome métabolique. Ce syndrome repose sur plusieurs critères de diagnostic :

- tour de taille : > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme ;
- triglycérides à jeun $\geq$ 150 mg/dL ;
- HDL-cholestérol < 40 mg/dL chez l'homme et < 50 mg/dL chez la femme ;
- pression artérielle $\geq$ 130 / $\geq$ 85 mmHg ou si présence d'un traitement antihypertenseur ;
- glycémie à jeun $\geq$ 110 mg/dL.

Chez les schizophrènes, la prévalence de ce syndrome varie entre 29 et 54 % (50).

Un patient sous antipsychotique peut être sujet à des troubles endocriniens tels qu'une hyperprolactinémie qui se traduit par une galactorrhée et une gynécomastie. Des troubles sexuels (baisse de la libido, difficultés érectiles) peuvent aussi apparaître (1).

(4) Effets anticholinergiques

Les antipsychotiques possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs muscariniques, dites anticholinergiques, qui peuvent entraîner :

- au niveau central : une sédation, une confusion, des troubles cognitifs, une euphorie ;
- au niveau périphérique : une constipation, des nausées, des vomissements, une dysurie, une mydriase, une sécheresse buccale, une hyperthermie (50).

(5) Effets cardiaques

De même, à la suite à la prise de ces traitements, le patient souffrant de schizophrénie peut avoir des effets cardiovasculaires. L'antagonisme sur les récepteurs α_1 adrénergiques peut induire un risque d'hypotension (1).

Un allongement du segment QT lors d'un électrocardiogramme fait également partie des effets indésirables fréquemment rencontrés (Figure 3). Il augmente le risque de torsade de pointe. Celui-ci fait l'objet d'une surveillance importante dans les établissements psychiatriques ainsi qu'en ville car il y a un fort risque de mort subite. Chez les patients traités par antipsychotiques, ce risque est 2,4 fois plus important que pour la population générale (50).

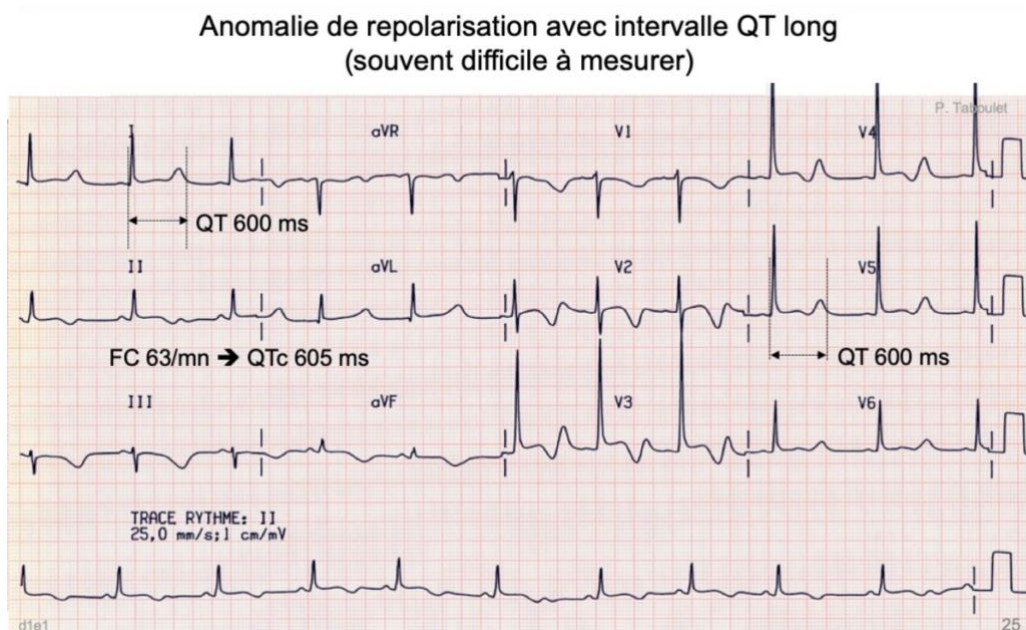


Figure 3 : Allongement du segment QT (76)

(6) Effets hématologiques

L'effet hématologique le plus sévère va être l'agranulocytose polynucléaire neutrophiles ($< 0,5 \text{ G/L}$) (1). L'antipsychotique le plus à risque de causer cet effet est la clozapine. Sa prescription est soumise à la réalisation d'une numération de la formule sanguine (NFS) dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement. La surveillance hématologique sera ensuite réalisée toutes les semaines pendant 18 semaines puis tous les mois lors de la poursuite du traitement. A l'officine, la clozapine ne peut être délivrée sans présentation du carnet de suivi où il est mentionné que la NFS est correcte.

(7) Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques est une réaction rare mais potentiellement létale suite à la prise d'antipsychotiques. Le premier cas fut décrit par Delay et Deniker en 1961. On retrouve une incidence de 1 à 3% pour les neuroleptiques classiques et de 0,01% à 0,02% pour les neuroleptiques atypiques. Une meilleure détection et prise en charge de ce syndrome a permis de réduire la mortalité de celui-ci à moins de 10% des cas détectés (52).

Il se caractérise par une hyperthermie ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), une rigidité musculaire avec une élévation des créatines phosphokinases (CPK), une altération des fonctions mentales (confusion, délire, vertiges, convulsions ou coma) et une instabilité du système nerveux autonome (tachycardie, pression artérielle variable, incontinence, sueurs profuses, hyperpnée) (51).

Dès l'apparition de ces symptômes, le médicament doit être immédiatement arrêté. Il n'y a pas de traitement précis contre le syndrome malin des neuroleptiques, le patient doit être réhydraté et chaque symptôme pris en charge individuellement (51).

e) Autres traitements pharmacologiques

Le patient souffrant de schizophrénie peut aussi être amené à prendre d'autres traitements en plus des neuroleptiques afin de corriger les troubles associés. On peut retrouver des antidépresseurs contre la dépression, des benzodiazépines pour lutter contre

l'agitation ou des thymorégulateurs pour stabiliser l'humeur du patient (réduire l'agressivité par exemple) (13).

Ces médicaments présentent un grand nombre d'interactions avec les neuroleptiques ; leur prescription et leur délivrance doit donc faire preuve d'une grande vigilance tant par le médecin que par le pharmacien d'officine.

c. Electroconvulsivothérapie

Dans certains cas, il peut arriver que les traitements pharmacologiques ne suffisent pas ou ne suffisent plus pour soulager le patient souffrant de schizophrénie. A ce moment-là, les médecins peuvent alors avoir recours à l'électroconvulsivothérapie (ECT).

Sa première utilisation dans le traitement de la schizophrénie remonte à janvier 1934, où L. Von Meduna l'utilisa pour la première fois en Hongrie. Elle fut utilisée chez deux patients souffrant de schizophrénies, chez qui, après le traitement, une nette amélioration des symptômes psychotiques est constatée (25). Cependant, suite à la découverte des neuroleptiques, l'ECT fut nettement moins utilisée. Néanmoins, depuis une trentaine d'années, elle a fait son retour et retrouve une place dans le traitement des schizophrénies, notamment en raison des limites d'efficacité des psychotropes chez certains patients, où une résistance au traitement médicamenteux peut apparaître (25).

Elle est aujourd'hui essentiellement utilisée lors des décompensations aiguës de la schizophrénie, notamment si le patient souffre de puissantes hallucinations acoustico-verbales, d'anxiété très intense, qui peuvent l'une ou l'autre être à l'origine de passages à l'acte envers eux-mêmes ou une tierce personne. Elle peut également être employée dans la schizophrénie catatonique ou bien lorsque l'on retrouve une résistance aux traitements. On parle de résistance lorsqu'aucune amélioration symptomatique significative n'a été constatée suite à l'utilisation d'au moins trois neuroleptiques appartenant à des familles chimiques différentes, qui ont été essayés chacun pendant un minimum de six semaines à une posologie

importante. Cette ECT est nommée « ECT curative ». Afin d'être efficace, elle nécessite en moyenne une vingtaine de séances, au rythme de deux à trois séances hebdomadaires (25).

L'ECT peut également être employée en maintenance, aussi appelée ECT d'entretien. Elle a pour finalité de consolider le bénéfice thérapeutique de l'ECT curative et de prévenir les récurrences de la schizophrénie qui est une pathologie qui évolue par poussées. Les chocs sont réalisés de façon préventive environ toutes les semaines pour commencer, puis espacés progressivement à tous les quinze jours et enfin à une séance mensuelle en moyenne, qui avec le temps se fera de moins en moins fréquemment (25).

Il est important de garder à l'esprit que l'ECT, qu'elle soit curative ou de maintenance, est toujours utilisée en association avec des neuroleptiques.

d. Critères pour un traitement idéal

En 1947, l'OMS a élargi la définition de la santé en incluant la notion de santé physique mais également la notion de bien-être social et mental : « *La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* » (7).

Aujourd'hui, les critères pour définir un traitement comme idéal ne se limitent donc plus uniquement à son efficacité face aux symptômes productifs mais prennent en compte la maladie dans son ensemble : il faut traiter les symptômes positifs, les symptômes négatifs et améliorer la qualité de vie du patient (12). On cherche un effet général du traitement.

Le but de cette démarche est d'améliorer la prise en charge en ne se concentrant plus uniquement sur l'efficacité des traitements sur les symptômes, mais aussi sur l'amélioration de la qualité de vie, en prenant en compte le retentissement des effets indésirables sur la vie du patient par exemple (14).

La notion de traitement idéal sera donc propre à chaque patient en fonction de ses symptômes, de sa tolérance à celui-ci, de ses antécédents, de ses possibles comorbidités associées, de son ressenti mais aussi de ses attentes. La balance bénéfice/risque du traitement envisagé sera donc évaluée pour chaque patient et le choix sera fait en fonction de celle-ci : il y a aujourd'hui une personnalisation du traitement antipsychotique.

H. L'insight

Dans le domaine de la psychiatrie, l'insight, qui est un terme anglo-saxon, se définit comme la conscience de souffrir de troubles psychotiques par le patient. Il apparaît pour la première fois en 1934 (33). Depuis toujours ce défaut de conscience de leur maladie par les patients et cette incapacité de pouvoir reconnaître leurs troubles ont été considérés par le milieu psychiatrique comme partie intégrante de la pathologie.

La schizophrénie est la maladie psychiatrique pour laquelle cette conscience des troubles, l'insight, est la plus fréquemment altérée. En effet, entre 50 et 80 % des patients souffrant de schizophrénies présentent un défaut d'insight. Dans la pathologie schizophrénique, ces troubles de conscience ont la particularité d'être très stables dans le temps et d'une grande intensité. Différents travaux ont démontré que, dans la plupart des cas, les patients schizophrènes présentaient une moindre conscience de leur maladie comparativement à des patients atteints d'autres troubles psychotiques (33). C'est pourquoi, dans le DSM-V, le manque d'insight est considéré dans cette pathologie comme une manifestation de la maladie et doit être pris comme un symptôme propre au spectre schizophrénique.

Le défaut d'insight dans la schizophrénie a, dans un premier temps, été attribué à un mécanisme de défense psychologique, notamment le déni, suite aux travaux de Freud. Cependant, par définition, le déni est « un refus de prise en charge de certains éléments alors qu'ils ont été perçus » (33). Cette définition ne peut correspondre pour le manque d'insight puisque, dans celui-ci, il y a une absence totale de perception du trouble par le patient.

Il a été démontré que le défaut d'insight avait un lien très fort avec les déficits cognitifs dus à la maladie, et que l'absence de conscience des troubles n'étaient que peu en relation avec l'intensité de la pathologie. Une personne souffrant de schizophrénie peut avoir une symptomatologie très forte mais avoir un bon niveau d'insight (33).

Les répercussions cliniques des troubles de l'insight dans la schizophrénie sont importantes. En effet, une mauvaise conscience des troubles schizophréniques peut être associée à une faible compliance au traitement, à un nombre plus élevé de ré-hospitalisations,

à un fonctionnement relationnel et social altéré et à un nombre de suicides et de comportements violents plus élevé (34). D'une façon générale, la qualité de vie serait altérée pour les patients présentant un manque d'insight en comparaison avec les patients ayant une bonne conscience de leurs troubles. Il est raisonnable de considérer qu'un défaut d'insight est un facteur de mauvais pronostic dans cette pathologie.

Pour le moment, lorsque le patient présente un manque d'insight, il n'existe pas de prise en charge spécifique et les tentatives pour l'améliorer se sont révélées peu fructueuses. Néanmoins, il a été démontré qu'une prise en charge globale dès le premier épisode alliant psychoéducation individuelle et familiale ainsi qu'un traitement pharmacologique permettraient une amélioration très significative de l'insight (34). Cela tend à renforcer l'importance de la prise en charge la plus précoce dans la pathologie schizophrénique.

I. Comorbidités

La comorbidité est, par définition, l'existence ou l'apparition d'un autre trouble, quel qu'il soit, au cours de l'évolution de celui pour lequel un patient consulte ou est hospitalisé. Chez le patient schizophrène, ces comorbidités sont en général peu reconnues, sous-diagnostiquées et donc peu prises en charge. Et pourtant, elles ont un impact important sur l'espérance de vie du malade. En effet, elles causent une diminution d'environ 20% de celle-ci par rapport à la population générale. Les deux plus importantes sont le suicide et les maladies cardiovasculaires. Une prise en charge adaptée de ces comorbidités permettrait d'obtenir une amélioration significative de la santé des patients et ainsi de leur qualité et de leur espérance de vie (26).

Nous aborderons ces comorbidités en trois parties. Dans un premier temps, la comorbidité addictive, pour ensuite s'intéresser aux comorbidités somatiques et finir avec les comorbidités liées à la dépression dont souffre très souvent le patient schizophrène.

a. Comorbidité addictive

L'association d'un trouble addictif à un trouble schizophrénique est très fréquente. En effet, les études menées s'accordent pour dire que l'abus de substances addictives,

notamment le cannabis, est plus fréquent chez les patients souffrant de schizophrénie que dans la population générale : ils ont environ 4,6 fois plus de problèmes d'addiction que les personnes sans maladie psychiatrique (6). Elles révèlent aussi que la moitié des patients souffrant de schizophrénie ont, ou ont eu, une comorbidité addictive au cours de leur vie (4). Les drogues les plus souvent utilisées et consommées en quantité considérable, sont, en plus du café et du tabac (qui touche 70% d'entre eux dans le monde), l'alcool, le cannabis, les amphétamines et la cocaïne (6). Toutes ces drogues interagissent avec la transmission dopaminergique, glutamatergique et GABAergique. Ces différents systèmes sont impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Chez les patients souffrant de schizophrénie, la consommation de tabac est plus élevée que dans la population générale. Vingt à quarante pourcents des patients fument plus de trente cigarettes par jour. Dans la schizophrénie, la dépendance à la nicotine serait plus sévère et plus précoce. La consommation de tabac peut avoir une incidence sur l'efficacité des neuroleptiques. En effet, le tabac est un inducteur enzymatique qui interagit sur le système des cytochromes P450 et va ainsi modifier le métabolisme des médicaments et en diminuer leurs effets. Il est possible que la consommation de tabac nécessite d'augmenter les posologies pour obtenir un effet similaire à une prise de médicament en absence de tabac (26) (61).

La consommation de tabac étant également à l'origine d'une majoration du risque cancéreux mais aussi du risque cardiovasculaire, la lutte contre celui-ci doit être une priorité (cf. partie « Accompagnement dans l'arrêt du tabac » page 82).

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée par les patients atteints de schizophrénie. Cette attirance envers cette substance a fait l'objet de plusieurs hypothèses avancées par les spécialistes. La première et la plus répandue est une hypothèse d'automédication. La consommation de cannabis permettrait aux patients d'améliorer leur humeur, leur anxiété, leur sommeil, de combler leur ennui mais aussi d'atténuer leurs symptômes psychotiques. Cependant, les patients schizophrènes avec une comorbidité addictive au cannabis s'exposent à une symptomatologie plus sévère et ont plus de problèmes psychiques, psychologiques et sociaux associés (6).

En effet, la consommation de cannabis provoque une stimulation excessive des récepteurs endocannabinoïdiques par un de ses composants (le Delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ -9-THC)) et celui-ci cause une dysrégulation de l'activité dopaminergique via ses effets sur la balance GABAergique et glutamatergique qui peut expliquer les symptômes psychotiques chez l'Homme. Même si pour la majorité des consommateurs ces effets sont transitoires, l'utilisation de cette substance apparaît comme un facteur de risque majeur d'évolution défavorable de la pathologie schizophrénique (6).

De plus, l'usage de cannabis est corrélé à une résistance et à une mauvaise observance du traitement, allant même jusqu'à un arrêt complet de celui-ci. Il est l'un des principaux facteurs de risque d'un défaut d'observance de la thérapie par le patient. L'évolution de la pathologie vers une rémission est donc plus compliquée si cette drogue est consommée par le patient (4).

Il semble donc nécessaire de considérer que la prise en charge spécifique des addictions soit une priorité dans la globalité des soins fournis aux patients souffrant de schizophrénie.

b. Comorbidités somatiques

Les comorbidités somatiques des schizophrénies ont une prévalence très élevée ainsi qu'un impact majeur sur la qualité et la durée de vie des patients souffrant de cette pathologie. Leur apparition est favorisée par la schizophrénie elle-même ainsi que par les effets indésirables des traitements antipsychotiques. On retrouve majoritairement comme troubles somatiques l'obésité, les désordres cardiovasculaires iatrogènes et également les effets extrapyramidaux (dystonies, akathisie, syndrome parkinsonien, etc.) et endocriniens (diabète, hyperprolactinémie et dyslipidémies) liés aux neuroleptiques. (26) Tous ces troubles ont un caractère réversible, d'où la mise en place de recommandations pour leur prise en charge.

Des troubles somatiques sont directement associés à la consommation d'antipsychotiques, notamment l'obésité. Dans une étude menée par Allison *et al* aux États-

Unis, sur un échantillon d'environ 100 000 personnes (souffrant de schizophrénie ou non touché par la pathologie) a été constaté que 42 % d'un groupe d'individus souffrant de schizophrénies présentaient un IMC (Indice de Masse Corporelle) supérieur ou égal à 27, alors que dans la population générale, seuls 27 % étaient dans les mêmes conditions (77). L'antipsychotique le plus à risque serait la clozapine, suivi de l'olanzapine et de la rispéridone. L'obésité va contribuer à augmenter significativement le risque de survenue du diabète de type 2, de l'hypertension, des coronaropathies ainsi que de l'arthrose. Elle peut aussi avoir un impact psychologique en interférant avec l'intégration sociale et avec l'image de soi (26).

L'une des comorbidités somatiques les plus fréquentes est le diabète et dans la plupart des cas il s'agira d'un diabète de type 2. Le patient souffrant de schizophrénie a un risque d'apparition de ce trouble environ doublé par rapport à la population générale. L'explication pourrait se trouver dans la forte prévalence de l'obésité chez ces patients, comme vu précédemment, mais un certain nombre de cas ne présentant pas de surpoids ont pu être rapportés. Les antipsychotiques sont également à l'origine d'effets directs sur le transport du glucose et sur l'insuline en causant notamment une insulino-résistance (53).

Il a été avancé qu'il existe une vulnérabilité spécifique à la survenue d'un diabète dans la schizophrénie en proposant l'hypothèse de gènes de susceptibilité communs suite à une étude qui a montré que le nombre de diabétiques de type 2 dans les familles de patients schizophrènes était compris entre 19 et 31%, des chiffres nettement supérieurs à ceux de la population générale (53).

Les traitements peuvent aussi être à l'origine de l'apparition de dyslipidémies, et notamment une augmentation du taux sanguin de cholestérol total, du cholestérol LDL (aussi appelé « mauvais cholestérol »), des triglycérides et une diminution du taux du cholestérol HDL (ou « bon cholestérol »). Celles-ci augmentent fortement le risque de coronaropathie (26).

Les antipsychotiques peuvent également causer un allongement du segment QT. Comme vu précédemment (cf « Effets indésirables des neuroleptiques » page 41), celui-ci peut potentiellement être mortel via l'apparition de torsades de pointes qui peuvent évoluer

vers la fibrillation ventriculaire et la mort subite. De nombreux autres médicaments vont aussi majorer cet intervalle QT, notamment certains antidépresseurs (26).

Plusieurs études ont également démontré un lien entre la prise de clozapine et la prévalence de cardiomyopathies. Le taux de mortalité étant de près de 40%, la surveillance biologique et clinique est donc essentielle lors de la prise de ces traitements pour limiter ces risques (26).

De nombreux troubles somatiques sont retrouvés chez les patients souffrant de troubles schizophréniques. Souvent délaissés au profit de la prise en charge psychiatrique, ils ont pourtant un impact non négligeable sur l'espérance et sur la qualité de vie du patient. Le constat est fait que plusieurs de ces comorbidités pourraient être évitées si leur prise en charge était adaptée et qu'une surveillance régulière était mise en place. Suite à ce constat, de nombreux praticiens ont élaboré des recommandations de prévention pour ces troubles.

c. Comorbidités dues à la dépression

Chez le patient souffrant de schizophrénie, la prévalence d'un trouble dépressif est d'environ 40%. Ce taux peut néanmoins varier en fonction du stade de la maladie ou bien si le patient est en phase aiguë ou post-psychotique. Lors des épisodes aigus, ce taux peut atteindre 60% et ceux-ci s'accompagnent fréquemment de conduites à risques, comme le suicide. Il y a environ 10 à 15% des patients souffrant de schizophrénies qui décèdent par suicide, surtout lors des premières années de la maladie. En effet, la prévalence de la dépression après le premier épisode tourne à environ 50% alors que lorsque le patient passe en phase chronique de la maladie, la prévalence est plutôt autour de 20% (27).

La dépression tient une place très importante dans la schizophrénie et son pronostic de « rétablissement ». Comme vu précédemment, c'est le facteur le plus important dans le risque de suicide via l'augmentation des idées suicidaires. Elle a également des conséquences à long terme sur la récupération des fonctions cognitives ainsi que sur la qualité de vie. Les études ont montré que les patients schizophrènes atteints de dépression étaient plus

susceptibles de rechuter, notamment en diminuant l'observance de son traitement, en plongeant dans la toxicomanie, en rompant avec sa famille ou la société, voire même en ayant des comportements violents vis-à-vis d'eux-mêmes ou d'autrui (27).

Cette dépression peut avoir deux origines :

- une dépression intrinsèque à la psychose ;
- une dépression qui est une réaction psychologique au diagnostic et à ses implications sur la vie future.

Le plus souvent, elle n'est pas ou peu diagnostiquée car elle est souvent associée à un symptôme de la maladie (symptôme négatif) (5).

Une bonne prise en charge de la dépression chez les patients schizophrènes pourrait avoir un impact significatif sur leur rétablissement avec une diminution de ses souffrances, ainsi qu'une réduction du risque de suicide très important chez les schizophrènes.

J. Évolution

Les schizophrénies peuvent évoluer de différentes manières. Il est possible que le patient évolue vers une désagrégation totale de sa personnalité, sans aucun retour en arrière. Cependant, même si une guérison totale et définitive ne peut être envisagée, l'évolution des thérapeutiques et de la prise en charge des patients permet désormais des rémissions symptomatiques et syndromiques (totales ou partielles) de plus en plus fréquentes. Le rétablissement, ou rémission, désigne un ensemble de réaménagements existentiels pour permettre au patient souffrant de schizophrénie de sortir de cette « identité de malade » et ne plus se définir uniquement au travers de la maladie (5).

Ce concept de rémission n'est pas nouveau. Dès 1927, Eugène Minkowski, psychiatre français, l'évoquait déjà : « *Le fait même d'aborder le malade comme un individu « pouvant guérir » influe, sans même que nous nous en rendions toujours nettement compte, sur toute notre attitude à son égard* » (19).

A ce jour, en prenant en compte l'absence d'hospitalisation, de symptomatologie productive et une bonne adaptation sociale et familiale du patient, il est considéré que 20 à

30% des patients souffrant de schizophrénie sont en rémission totale (21). Ces données sont très encourageantes, surtout lorsque que l'on se remémore qu'il y a un peu plus de cent ans, la schizophrénie était définie comme une maladie psychotique qui avait pour seule issue la détérioration complète et irrémédiable du malade.

Cette possibilité de rétablissement du patient souffrant de schizophrénie a permis d'élargir les stratégies de prises en charge (le suivi en ambulatoire, la prise en charge des troubles cognitifs, l'aide à la réinsertion, etc.).

Cependant il faut garder à l'esprit que malgré ce taux important de rémission, une personne souffrant de schizophrénie n'est jamais à l'abri d'une rechute. Elle peut conduire à un grand nombre de conséquences : une altération des habiletés fonctionnelles, une diminution de l'estime de soi, un risque potentiel de passage à l'acte, une désorganisation familiale, une augmentation du coût des soins, une possible évolution vers une résistance ou bien une difficulté à regagner des compétences cognitives analogues aux compétences antérieures.

III. Étude : le pharmacien d'officine et le patient souffrant de schizophrénies

Suite à la diminution du nombre d'institutionnalisations due à l'évolution des traitements médicamenteux, les patients souffrant de schizophrénie sont de plus en plus présents en ville. Il est donc plus fréquent de se retrouver en contact avec ce type de patients pour la délivrance des médicaments en officine. C'est pourquoi, dans la seconde partie de cette thèse, nous allons nous intéresser à la prise en charge actuelle des patients souffrant de schizophrénies dans les officines. En lien avec cette thématique, j'ai réalisé une enquête afin de pouvoir établir un état des lieux de cette prise en charge.

A. Présentation de l'étude

a. Les objectifs de l'étude

Comme évoqué ci-dessus, le principal objectif de cette étude était de faire un tour d'horizon de la prise en charge actuelle des patients souffrant de schizophrénie dans les officines.

La première idée était de s'intéresser aux connaissances que possèdent le pharmacien et le préparateur sur les antipsychotiques, qui sont nécessaires pour leur bonne délivrance.

L'étude a également abordé l'image, possiblement négative, que les professionnels de santé peuvent avoir du patient souffrant de schizophrénie et qui pourrait se mettre en travers d'un accompagnement optimal avec les conseils adaptés au comptoir.

Enfin, le dernier objectif de cette étude était de questionner les pharmaciens sur l'intérêt d'une possible évolution de la prise en charge du patient avec l'élargissement au patient souffrant de schizophrénie des nouvelles missions du pharmacien d'officine telles que

les entretiens pharmaceutiques (EP) et les bilans de médication partagés (BMP). Ces nouvelles missions seront abordées dans la partie « Analyses des résultats » page 65.

b. La population ciblée

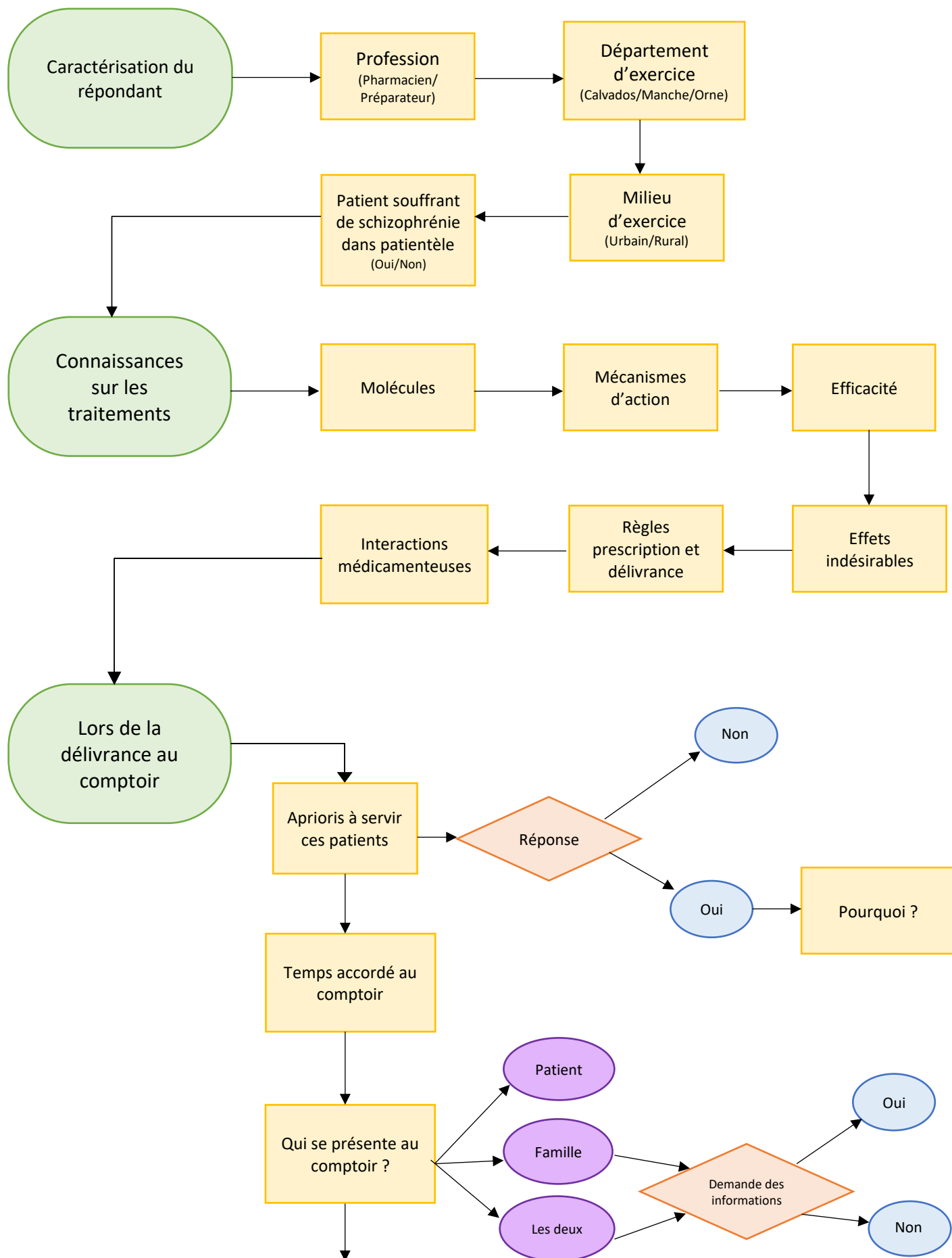
Les pharmacies sondées dans le cadre de cette étude se situent dans les départements du Calvados, de la Manche et de l'Orne, en région Normandie. Choisir ces trois départements permettait de cibler un panel de populations différentes : populations d'officines en milieu urbain (communes au-delà de 2000 habitants) et en milieu rural (communes de moins de 2000 habitants) (72) (73).

Les professionnels de santé interrogés sont aussi bien des pharmaciens que des préparateurs. En effet, la prise en charge du patient au comptoir est similaire, que l'on soit préparateur ou pharmacien.

c. Le questionnaire

Le questionnaire utilisé est présenté ci-dessous sous forme d'un logigramme (Figure 4) et également à retrouver en annexe (cf. annexe 2). Il a été réalisé sur la plateforme Google Doc, qui permet la création de questionnaire et l'analyse des résultats sous forme de données statistiques. Les réponses apportées par les professionnels de santé étaient anonymes. Le questionnaire se découpait en quatre parties :

- caractérisation du répondant (profession, département d'exercice, milieu de travail) ;
- état des lieux des connaissances sur les traitements médicamenteux, sur la prise en charge (autoévaluation du répondant sur divers points : molécules, mécanismes d'action, efficacité, effets indésirables, etc.) ;
- comportement au comptoir lors d'une délivrance (temps accordé au patient, aprioris, gênes) ;
- intégration des nouvelles missions du pharmacien dans la prise en charge du patient souffrant de schizophrénie.



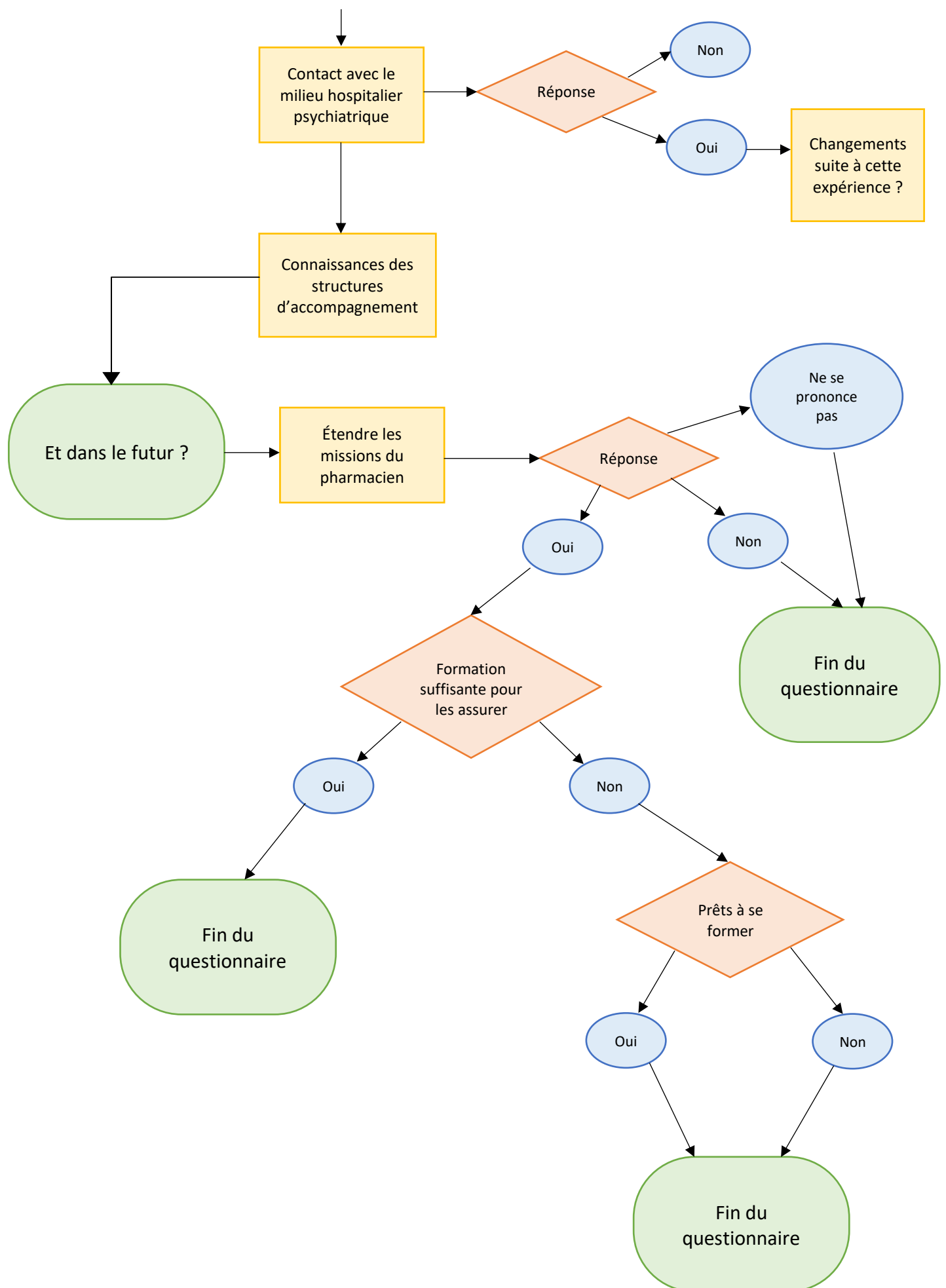


Figure 4 : Logigramme sur le déroulement du questionnaire envoyé aux pharmacies

d. La diffusion du questionnaire

La diffusion du questionnaire s'est faite majoritairement par e-mail en envoyant le lien qui conduisait à celui-ci. La transmission du questionnaire s'est aussi faite via les réseaux sociaux (Facebook par exemple) ou les pages internet des pharmacies pour lesquelles l'adresse mail n'était pas disponible. Dans certains cas, aucun renseignement excepté le numéro de téléphone n'était accessible. Un premier contact a donc été établi via celui-ci afin de présenter la démarche et récupérer les adresses mail pour pouvoir envoyer le lien du questionnaire.

Les trois départements ciblés comptent 456 officines au 1^{er} janvier 2021, répartis de cette façon (46) :

- 216 officines dans le Calvados ;
- 144 officines dans la Manche ;
- 96 officines dans l'Orne.

253 officines (55.5%) ont pu être contactées :

- 117 officines (54.1%) contactées dans le Calvados ;
- 74 officines (51.4%) contactées dans la Manche ;
- 62 officines (64.6%) contactées dans l'Orne.

Le questionnaire a été libre d'accès pendant 5 mois (de février 2020 à juin 2020) avant de venir collecter les réponses.

B. Hypothèses

Avant de voir et d'analyser les résultats de cette étude tirés du questionnaire envoyé, mes hypothèses étaient les suivantes :

- **Hypothèse n°1** : les pharmacies rurales sont plus à même de rencontrer des patients souffrant de schizophrénie dans leur patientèle que les pharmacies urbaines ;

- **Hypothèse n°2** : les pharmacies rurales sont majoritairement situées dans la Manche et l'Orne ;
- **Hypothèse n°3** : les connaissances sur les traitements sont assez limitées, que ce soit sur les mécanismes d'action, les effets indésirables ou les nombreuses interactions ;
- **Hypothèse n°4** : il existe une appréhension à servir ces patients au comptoir, la délivrance est faite rapidement pour limiter les échanges et ainsi éviter les possibles réactions gênantes ou démonstratives du patient ;
- **Hypothèse n°5** : le patient souffrant de schizophrénie est peu impliqué dans son traitement, ce qui amène à être le plus souvent en relation avec la famille, qui est demandeuse d'informations sur la pathologie et les médicaments ;
- **Hypothèse n°6** : il existe un bénéfice pour le(la) pharmacien(ne) ou le(la) préparateur(rice) lors de la délivrance en ville d'avoir des connaissances, via une expérience personnelle ou professionnelle, sur le milieu psychiatrique hospitalier ;
- **Hypothèse n°7** : l'existence et les adresses des structures d'accompagnement proches des officines ne sont pas connues par les professionnels de santé ;
- **Hypothèse n°8** : le pharmacien est intéressé d'étendre ses missions actuelles au patient souffrant de schizophrénie, mais ne se sent pas assez formé. En revanche, il est pour avoir accès à une formation pour améliorer la réalisation de celles-ci.

C. Résultats

Soixante-seize (76) des 253 officines contactées ont répondu au questionnaire. Les réponses récoltées, abordées question par question, sont succinctement récapitulés ci-dessous. L'analyse et l'interprétation seront développées dans la partie suivante.

La première partie du questionnaire était une caractérisation du répondant. Les réponses sont à retrouver dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Questions	Réponses		
Fonction dans l'officine	Pharmacien (89,5% ; n=68)		Préparateur (10,5% ; n=8)
Département d'exercice	Calvados (47,4% ; n=36)	Manche (21,1% ; n=16)	Orne (31,6% ; n=24)
Milieu d'exercice	Rural (59,2% ; n=45)		Urbain (40,8% ; n=31)
Patient souffrant de schizophrénie dans patientèle	Oui (96,1% ; n=73)		Non (3,9% ; n=3)

Tableau 4 : Récapitulatif des réponses de la 1ère partie du questionnaire

La deuxième partie du questionnaire portée sur les connaissances des traitements pharmacologiques de la schizophrénie. Les résultats inhérents à cette partie sont illustrés dans les graphiques suivants (pour chaque question) (Figure 5, 6, 7, 8, 9 et 10).

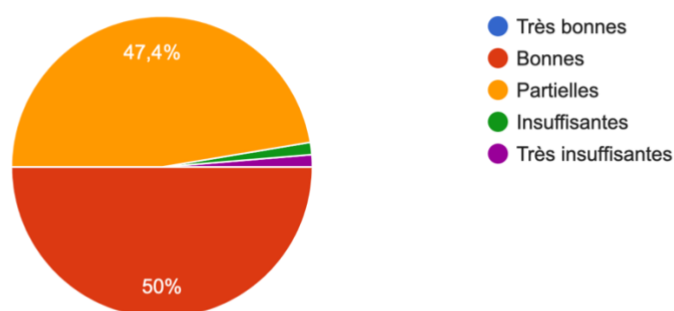


Figure 5 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les molécules ?

Très bonnes (n=0); Bonnes (n=38 ; 50%); Partielles (n=36 ; 47,4%); Insuffisantes (n=1 ; 1,3%); Très insuffisantes (n=1 ; 1,3%)

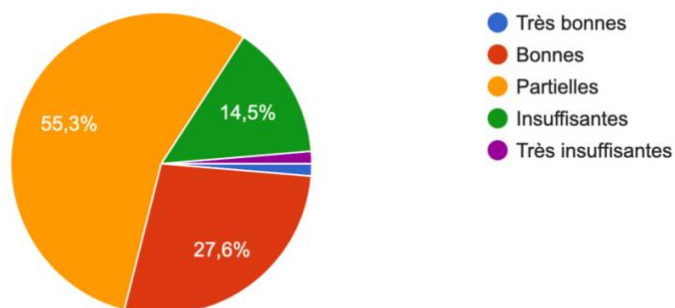


Figure 6 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les mécanismes d'action ?

Très bonnes (n=1 ; 1,3%) ; Bonnes (n=21 ; 27,6%) ; Partielles (n=42 ; 55,3%) ; Insuffisantes (n=11 ; 14,5%) ; Très insuffisantes (n=1 ; 1,3%)

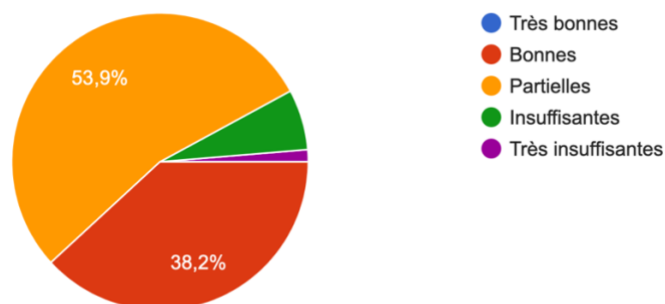


Figure 7 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur leur efficacité ?

Très bonnes (n=0) ; Bonnes (n=29 ; 38,2%) ; Partielles (n=41 ; 53,9%) ; Insuffisantes (n=5 ; 6,6%) ; Très insuffisantes (n=1 ; 1,3%)

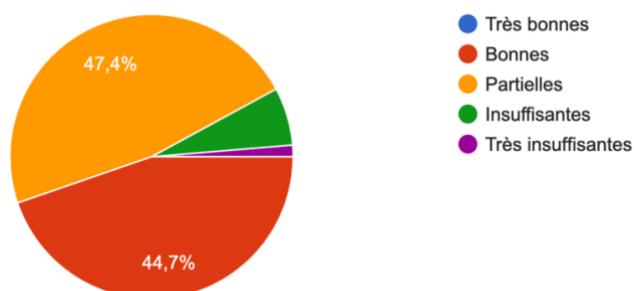


Figure 8 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les interactions médicamenteuses ?

Très bonnes (n=0) ; Bonnes (n=34 ; 44,7%) ; Partielles (n=36 ; 47,4%) ; Insuffisantes (n=5 ; 6,6%) ; Très insuffisantes (n=1 ; 1,3%)

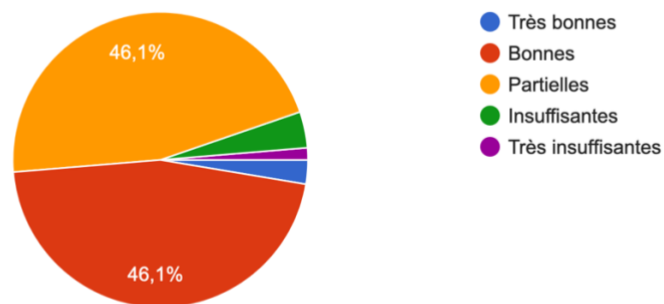


Figure 9 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les effets indésirables ?

Très bonnes (n=2 ; 2,6%); Bonnes (n=35 ; 46,1%); Partielles (n=35 ; 46,1%); Insuffisantes (n=3 ; 3,9%); Très insuffisantes (n=1 ; 1,3%)

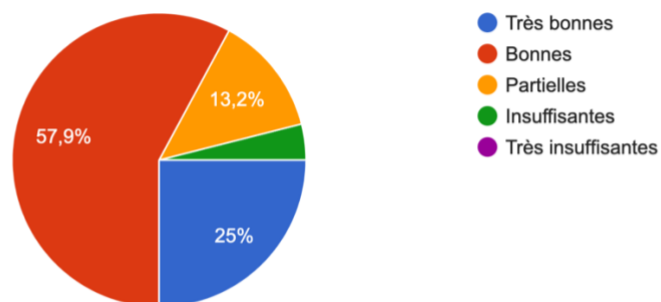


Figure 10 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge : sur les règles de prescriptions et de délivrance ?

Très bonnes (n=19 ; 25%); Bonnes (n=44 ; 57,9%); Partielles (n=10 ; 13,2%); Insuffisantes (n=3 ; 3,9%); Très insuffisantes (n=0)

La troisième partie du questionnaire portée sur la délivrance au comptoir. Les résultats sont à retrouver dans le Tableau 4.

Questions	Réponses																								
Aprioris/gêne à servir ces patients au comptoir	Oui (9,2% ; n=7)		Non (90,8% ; n=69)																						
Si oui, pourquoi ?	Figure 7 : origines de aprioris/gêne <table><thead><tr><th>Origine de l'aprioris/gêne</th><th>Nombre de réponses</th><th>Pourcentage</th></tr></thead><tbody><tr><td>Comportement "bizarre" du patient</td><td>4</td><td>57,1 %</td></tr><tr><td>Echange compliqué avec le patient</td><td>6</td><td>85,7 %</td></tr><tr><td>Compréhension du traitement par le patient</td><td>3</td><td>42,9 %</td></tr><tr><td>Discours incohérent du patient</td><td>1</td><td>14,3 %</td></tr><tr><td>Regard fuyant du patient</td><td>1</td><td>14,3 %</td></tr><tr><td>Peur d'une réaction violente du patient</td><td>2</td><td>28,6 %</td></tr></tbody></table>				Origine de l'aprioris/gêne	Nombre de réponses	Pourcentage	Comportement "bizarre" du patient	4	57,1 %	Echange compliqué avec le patient	6	85,7 %	Compréhension du traitement par le patient	3	42,9 %	Discours incohérent du patient	1	14,3 %	Regard fuyant du patient	1	14,3 %	Peur d'une réaction violente du patient	2	28,6 %
Origine de l'aprioris/gêne	Nombre de réponses	Pourcentage																							
Comportement "bizarre" du patient	4	57,1 %																							
Echange compliqué avec le patient	6	85,7 %																							
Compréhension du traitement par le patient	3	42,9 %																							
Discours incohérent du patient	1	14,3 %																							
Regard fuyant du patient	1	14,3 %																							
Peur d'une réaction violente du patient	2	28,6 %																							
Temps accordé par rapport à un patient lambda	Aucune différence (77,6% ; n=59)	Plus de temps (17,1% ; n=13)	Moins de temps (3,9% n=3)	Ne se prononce pas (1,3% ; n=1)																					
Qui est le plus souvent au comptoir ?	Le patient (43,4% ; n=33)	Entourage (9,2% ; n=7)		Les deux (47,4% ; n=36)																					
Si « entourage » ou « les deux », entourage demandeur d'informations	Oui (18,6% ; n=8)		Non (81,4% ; n=35)																						
Connaissance du milieu psychiatrique	Oui (52,6% ; n=40)		Non (47,4% ; n=36)																						
Si « oui », changement d'image du patient et de la pathologie	Oui (82,5% ; n=33)		Non (17,5% ; n=7)																						
Connaissance des existences/ adresses des CMP/CATTP*	Oui (80,3% ; n=61)	Non (18,4% ; n=14)		Ne connaît pas ces structures (1,3% ; n=1)																					

Tableau 5 : Récapitulatif des réponses de la 3ème partie du questionnaire

* CMP : Centre Médico-Psychologique / CATTP : Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel

La dernière partie du questionnaire concernait les possibles évolutions dans le futur de la prise en charge du patient souffrant de schizophrénie. Les résultats sont présentés ci-dessous (Tableau 5).

Questions	Réponses		
Intérêt pour l'extension des missions du pharmacien à ce patient	Oui (43,4% ; n=33)	Non (19,7% ; n=15)	Ne se prononce pas (36,8% ; n=28)
Si « oui », la formation est-elle suffisante ?	Oui (15,2% ; n=5)	Non (84,8% ; n=28)	
Si « non », sont-ils prêts à se former ?	Oui (100% ; n=28)	Non (n=0)	

Tableau 6 : Récapitulatif des réponses de la 4ème partie du questionnaire

D. Analyses des résultats

Pour rappel, ce questionnaire était proposé à l'ensemble de l'équipe officinale, excepté la dernière partie qui concernait uniquement les pharmaciens. Sur la totalité des répondants, seuls 10,5% sont des préparateurs. Les résultats de cette étude sont donc potentiellement plus représentatifs des pharmaciens.

L'analyse sera faite en reprenant pas à pas les hypothèses émises au début de cette étude.

- **Hypothèse n°1 : « les pharmacies rurales sont plus à même de rencontrer des patients souffrant de schizophrénies dans leur patientèle que les pharmacies urbaines »**

La quasi-totalité des pharmacies où travaillent les répondants ont des patients souffrant de schizophrénies (96,1%) dans leur patientèle. Avec ces données, l'hypothèse ci-dessus est mise en défaut. On peut donc supposer que, peu importe l'endroit où il est amené à exercer, le professionnel de santé officinal pourra être en relation avec des patients atteints de schizophrénie. Cependant, la forme de la question ne permet pas de quantifier le pourcentage de patient souffrant de schizophrénie dans chaque officine et ainsi vraiment

comparer le milieu urbain au milieu rural. Ce point sera abordé lors de la conclusion de cette étude (cf. partie « Conclusion de l'étude » page 76)

➤ **Hypothèse n°2 : « les pharmacies rurales sont majoritaires situées dans la Manche et l'Orne »**

Si l'on croise les réponses sur le milieu d'exercice avec celles sur les départements, on retrouve les résultats suivants (Tableau 6) :

Département	Milieu rural	Milieu urbain
Calvados	44,4%	55,6%
Manche	56,3%	43,7%
Orne	83,3%	16,7%

Tableau 7 : Place des milieux urbains et ruraux dans les différents départements

Les résultats obtenus dans la Manche et l'Orne confirment l'hypothèse faite précédemment sur la place des pharmacies rurales dans ces départements. Ces données peuvent s'expliquer par le taux d'urbanisation des deux départements concernés qui est plus faible que dans le Calvados. Néanmoins, le pourcentage de pharmacies rurales dans ce dernier reste important, on retrouve environ une pharmacie calvadosienne sur deux se trouvant en milieu rural. Il est donc plus élevé qu'attendu au début de l'étude.

➤ **Hypothèse n°3 : « les connaissances sur les traitements sont assez limitées, que ce soit sur les mécanismes d'action, les effets indésirables ou les nombreuses interactions »**

Les répondants se sont évalués eux-mêmes sur l'état de leurs connaissances, au travers de cinq termes, pour leur permettre de les quantifier :

- très insuffisantes ;
- insuffisantes
- partielles ;
- bonnes ;
- très bonnes ;

En comptabilisant la totalité des réponses de cette partie, les résultats sont les suivants (Tableau 7) :

	Très insuffisantes	Insuffisantes	Partielles	Bonnes	Très bonnes
Réponses	1,1%	6,1%	43,9%	44,1%	4,8%

Tableau 8 : Répartition des termes caractérisant les connaissances sur la totalité des questions portant sur les traitements

Ces chiffres font ressortir une maîtrise générale correcte des traitements par les pharmaciens et les préparateurs. Cependant, ils ne reflètent pas les réelles connaissances des officinaux. Cet équilibre est trouvé car des sujets sont plutôt très bien maîtrisés comme les règles de prescriptions et de délivrance des antipsychotiques, quand d'autres, comme les interactions ou les mécanismes d'action des molécules, sont nettement moins connus. (Cf. camemberts de la partie « résultats » page 61)

Les différents résultats obtenus ne confirment ni n'infirmement l'hypothèse préalable. En effet, selon le ressenti global des officinaux, environ la moitié pensent avoir des lacunes voire des connaissances insuffisantes à très insuffisantes alors que l'autre moitié se présente comme ayant de bonnes ou très bonnes connaissances sur les mécanismes d'action, les effets indésirables ou les nombreuses interactions. Malgré tout, si l'on veut pouvoir répondre à l'enjeu de proposer un bon accompagnement du patient souffrant de schizophrénie lors de son parcours de soin, l'état actuel des connaissances des pharmaciens et des préparateurs ne semble pas suffire. Une amélioration de celles-ci serait donc nécessaire.

- **Hypothèse n°4 : « *il existe une appréhension à servir ces patients au comptoir, la délivrance est faite rapidement pour limiter les échanges et ainsi éviter les possibles réactions gênantes ou démonstratives du patient* »**

Les résultats sur la présence d'une gêne ou d'aprioris à servir les patients souffrant de schizophrénie au comptoir (Tableau 4) ont été « non » pour 90,8% des réponses. Avec ces données, l'hypothèse faite précédemment est mise en défaut. Les pharmaciens et les préparateurs n'expriment pas ressentir de gêne et/ou d'anxiété lors de la délivrance au comptoir.

Pour les répondants ayant répondu « oui », les raisons suivantes ont été données :

- l'échange compliqué avec le patient (6 réponses) ;
- le comportement « bizarre » du patient (4 réponses) ;
- la mauvaise compréhension du traitement par le patient (3 réponses) ;
- la peur d'une réaction violente du patient (2 réponses) ;
- le discours incohérent du patient (1 réponse) ;
- le regard fuyant du patient (1 réponse) ;

L'appréhension ressentie (Tableau 4) par certains des répondants peut trouver plusieurs explications. Il est possible qu'il y ait une méconnaissance de la maladie, qui peut entraîner une stigmatisation du patient souffrant de schizophrénie, en l'associant à l'image d'une personne diminuée, violente et/ou dangereuse. Les expériences passées de chacun peuvent également être un facteur important. En effet, il peut arriver lors de l'exercice de la profession, de se retrouver un jour face à un patient en rupture de traitement ou en crise psychotique, qui a un comportement inapproprié et/ou violent. Cet événement peut engendrer, par la suite, une méfiance vis-à-vis des patients souffrant de cette pathologie.

Concernant le temps accordé à un patient souffrant de schizophrénie au comptoir, la majorité des officinaux (77,6%) indiquent ne faire aucune différence par rapport à un patient lambda. Cependant, l'hypothèse émise préalablement à l'étude proposait que les aprioris/gênes pouvait diminuer le temps accordé lors d'une délivrance à ce type de patients.

Les résultats des 7 officinaux ayant répondu positivement à la notion d’aprioris et/ou de gêne sont illustrés dans le tableau 8.

	Plus de temps	Temps équivalent	Moins de temps
Réponses	0%	85,7%	14,3%

Tableau 9 : Temps accordé au comptoir si l’officiel ressent une gêne/appréhension vis-à-vis du patient souffrant de schizophrénie

Suite à ces résultats, l’hypothèse faite a priori d’un temps moins important lors de la délivrance des traitements n’est pas vérifiée. Il n’y a pas de différence par rapport à un patient tiers.

Ces résultats semblent être encourageants en vue d’une bonne prise en charge à l’officine des patients souffrant de schizophrénie. Des progrès peuvent néanmoins encore être faits. En effet, nous verrons par la suite que ce type de patients peut demander une augmentation du temps accordé au comptoir pour améliorer la bonne conduite et l’observance de son traitement (cf partie « La gestion autonome du traitement par le patient et le commentaire d’ordonnance au comptoir par le pharmacien » page 88).

- **Hypothèse n°5 : « le patient souffrant de schizophrénie est peu impliqué dans son traitement, ce qui amène à être le plus souvent en relation avec la famille, qui est demandeuse d’informations sur la pathologie et les médicaments »**

Avec les résultats obtenus (Tableau 4), il ressort que le patient ainsi que son entourage sont tous impliqués dans le suivi du traitement. Ces résultats ont donc plutôt tendance à mettre en défaut l’hypothèse faite a priori. Cette implication du patient est une bonne prédiction pour la suite de sa prise en charge, ainsi qu’un bon facteur pour une amélioration de son état de santé.

L'hypothèse faite supposait également que l'entourage pouvait être demandeur d'informations. Les résultats ne vont de nouveau pas dans ce sens. Ce manque de questionnement peut sous-entendre plusieurs choses :

- soit celui-ci est déjà bien informé par les spécialistes et les hôpitaux ;
- soit celui-ci ne se sent pas impliqué dans la pathologie de son proche et ainsi ne cherche pas à en savoir plus sur ce qu'il peut être amené à prendre comme traitement pour réduire sa symptomatologie, notamment à cause de la gêne et de la honte que peut entraîner le fait d'avoir un proche touché par cette pathologie

➤ **Hypothèse n°6 : « *il existe un bénéfice pour le(la) pharmacien(ne) ou le(la) préparateur(rice) lors de la délivrance en ville d'avoir des connaissances, via une expérience personnelle ou professionnelle, sur le milieu psychiatrique hospitalier* »**

En comparant les résultats des officinaux ayant une expérience du milieu hospitalier psychiatrique à ceux qui, à l'inverse, ne le connaissent pas, on obtient les résultats suivants (Tableau 9) :

		Fréquentation du milieu hospitalier (n=40)	Non fréquentation du milieu hospitalier (n=36)
Connaissances sur les traitements	Très insuffisantes	0%	2,3%
	Insuffisantes	3,3%	9,3%
	Partielles	38,3%	49,1%
	Bonnes	52,5%	35,6%
	Très bonnes	5,9%	3,7%
Aprioris/gênes pour servir ces patients	Oui	5%	13,9%
	Non	95%	86,1%
Temps accordé au comptoir	Moins de temps	5%	2,7%
	Temps équivalent	67,5%	88,9%
	Plus de temps	25%	8,4%
	Ne se prononce pas	2,5%	0%
Connaissances de structures d'accompagnement	Ne connaît pas leur existence	0%	2,7%
	Non	22,5%	14%
	Oui	77,5%	83,3%
Intérêt pour étendre les missions du pharmacien	Non	17,5%	22,2%
	Oui	55%	30,6%
	Ne se prononce pas	27,5%	47,2%

Tableau 10 : Comparaison des résultats en fonction de la connaissance ou non du milieu hospitalier psychiatrique

Les résultats sont dans l'ensemble meilleurs suite à un passage dans un établissement psychiatrique. En effet, si l'on prend les réponses aux questions sur les connaissances, elles semblent mieux maîtrisées. Sur le graphique ci-dessous (Figure 11), on peut voir que la non-fréquentation du milieu hospitalier se traduit par des connaissances très insuffisantes, insuffisantes ou partielles plus importantes et moins de connaissances très bonnes ou bonnes que pour les officinaux ayant une expérience du milieu psychiatrique.

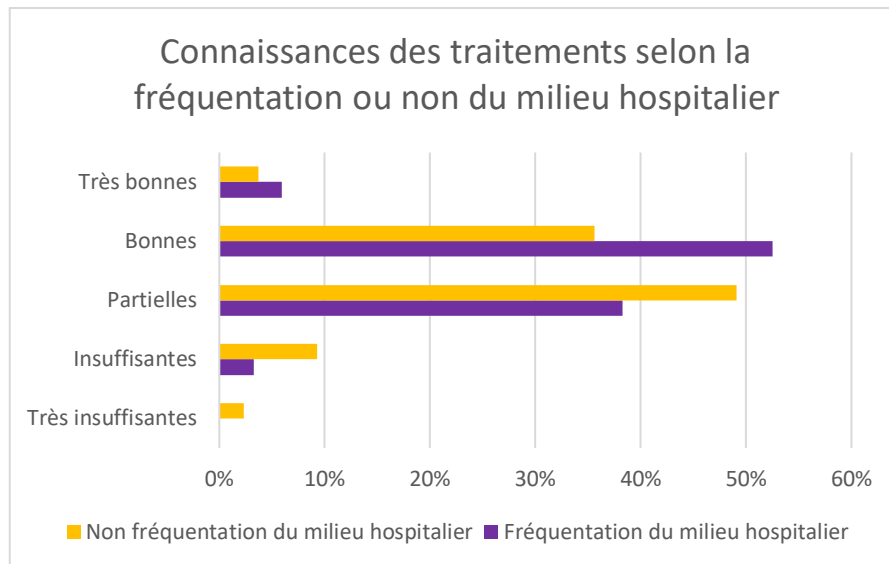


Figure 11 : Connaissances des traitements selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

L'appréhension à servir un patient au comptoir semble aussi être moindre lorsque l'on a pu fréquenter le milieu psychiatrique. Les réponses « oui » sont supérieures lors d'une non-fréquentation de ce milieu (Figure 12).

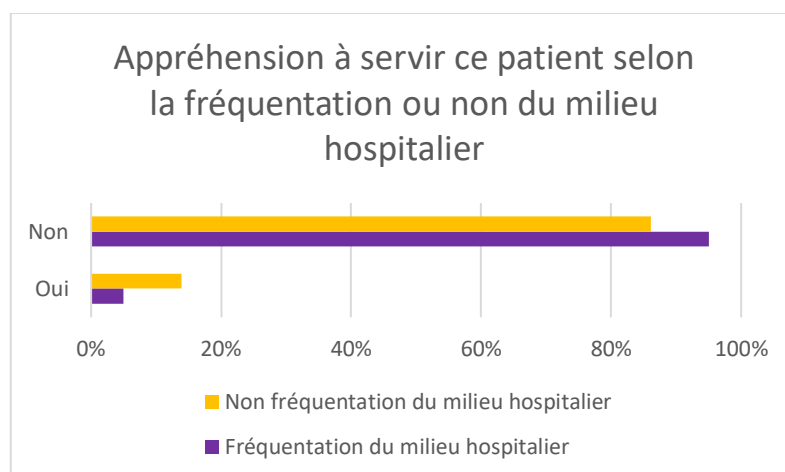


Figure 12 : Appréhension à servir ce patient selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

Concernant le temps accordé au comptoir, la différence entre chaque est moins significative. On peut voir sur le graphique ci-dessous (Figure 13) que près d'un quart de ceux qui ont une connaissance du milieu psychiatrique accordent plus de temps lors de la délivrance à ces patients alors que seuls 8% de ceux ne connaissant pas ce milieu le font. Cette

augmentation du temps de prise en charge peut sous-entendre un meilleur accompagnement du patient. En revanche, la majorité des officinaux accordant moins de temps ont une connaissance du milieu psychiatrique. L'apport bénéfique de la fréquentation du milieu hospitalier pour cet item est présent mais moins flagrant.

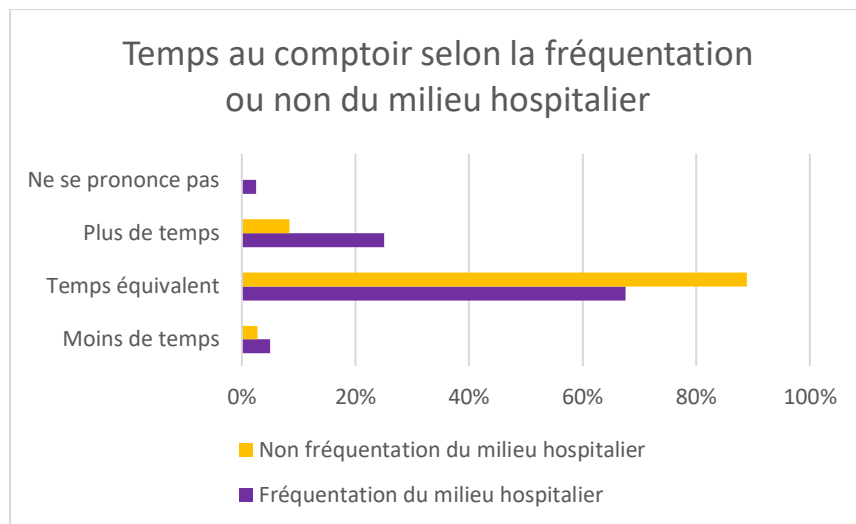


Figure 13 : Temps au comptoir selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

Pour la connaissance des structures d'accompagnement (CMP, CATTP) ainsi que leurs adresses, la fréquentation du milieu hospitalier n'apporte étonnamment pas de meilleurs résultats. Dans le graphique ci-dessous (Figure 14), on voit que ce sont en effet ceux qui connaissent ce milieu qui ont les moins bons résultats.

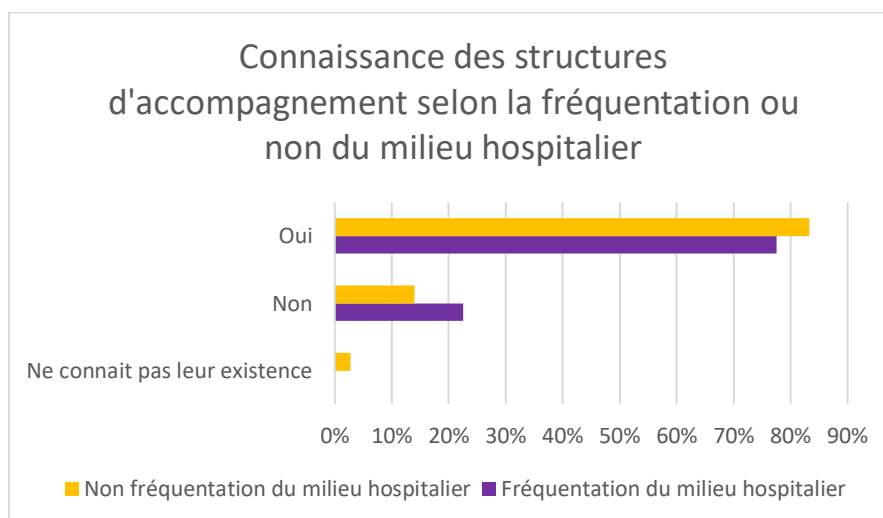


Figure 14 : Connaissance des structures d'accompagnement selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

En revanche, l'intérêt pour étendre les missions du pharmacien d'officine au patient souffrant de schizophrénie est nettement meilleur chez ceux qui ont fréquenté le milieu psychiatrique. Ceux n'ayant pas fréquenté ce milieu ne se prononcent pas en majorité et présentent un désintérêt plus important que les officinaux ayant une connaissance du milieu psychiatrique (Figure 15).

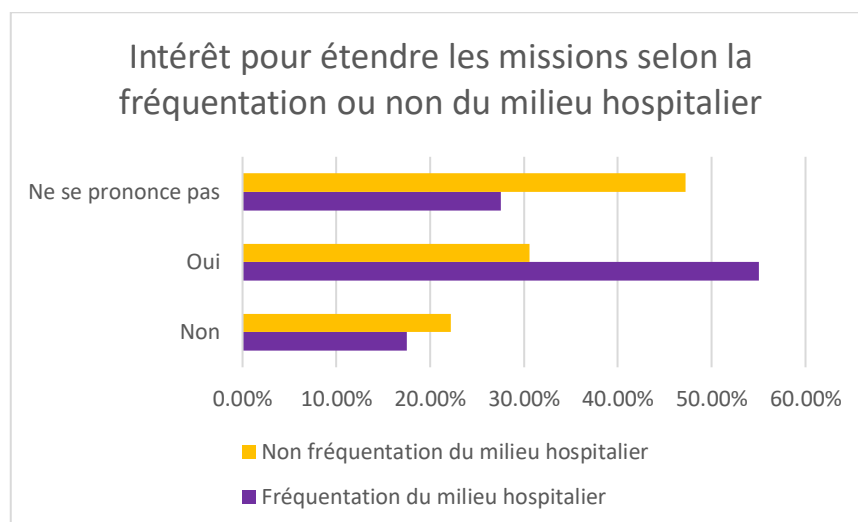


Figure 15 : Intérêt pour étendre les missions selon la fréquentation ou non du milieu hospitalier

Les résultats tendent à confirmer l'hypothèse de travail émise a priori. Néanmoins, pour pouvoir totalement l'affirmer, la simple analyse des données ne suffit pas, des calculs de résultats plus poussés sont nécessaires. Dans la partie suivante (voir « Lutter contre la stigmatisation » page 79), nous aurons l'occasion d'évoquer une étude réalisée aux États-Unis dont les résultats étayent cette hypothèse.

- **Hypothèse n°7 : « l'existence et les adresses des structures d'accompagnement (CMP, CATTP) proches des officines ne sont pas connues par les professionnels de santé »**

Les CMP et les CATTP sont des lieux de soins public sectorisés. Le CMP est composé d'une équipe pluridisciplinaire et propose des consultations médico-psychologiques et sociales pour toutes personnes en difficulté psychique (69). Le CATTP, quant à lui, est un

intermédiaire entre l'hôpital de jour et le CMP. Il peut être considéré comme un point d'accueil, d'échanges et d'écoute. (68) Son objectif est de maintenir ou favoriser une existence autonome, faciliter les approches relationnelles, la communication ainsi que l'affirmation de soi (70).

Dans notre étude, 4 répondants sur 5 connaissent ces structures ainsi que leurs adresses. L'hypothèse formulée a priori n'est donc pas valide. L'idéal serait néanmoins d'obtenir 100% de réponses affirmatives. Chaque personne travaillant à l'officine peut un jour avoir à orienter un patient vers l'une de ces structures, en cas de rupture de traitement, d'oubli (lors d'un déplacement par exemple), de perte de sa prescription, ou bien si ce dernier se présente désorienté à l'officine et est demandeur d'aide.

- **Hypothèse n°8 : « *le pharmacien est intéressé d'étendre ses missions actuelles au patient souffrant de schizophrénie, mais ne se sent pas assez formé. En revanche, il est pour avoir accès à une formation pour améliorer la réalisation de celles-ci* »**

Les Entretiens Pharmaceutiques (EP) peuvent être mis en place à l'officine depuis 2013, dans le but de proposer un meilleur accompagnement du patient et une meilleure compréhension de son traitement. A ce jour, il en existe pour trois types de traitements : les traitements de l'asthme, les anticoagulants oraux directs (AOD) et les anti-vitamines K (AVK).

Le Bilan de Médication Partagé (BMP) a été introduit en 2018, ce qui a permis d'élargir encore plus les missions du pharmacien. La HAS le définit comme « *une analyse structurée des médicaments du patient par le pharmacien dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement* ». Il se déroule sous forme d'entretien structuré. Ses objectifs sont de réduire le risque iatrogène, d'améliorer l'adhésion au traitement ainsi que de diminuer le gaspillage de médicaments. A ce jour, les patients éligibles doivent avoir plus de 65 ans et être en ALD ou avoir plus de 75 ans. Leur traitement chronique doit comporter au moins 5 principes actifs différents (71).

Ces différentes missions sont prises en charge par l'Assurance Maladie.

Dans notre étude, 43,4% des répondants indiquent être intéressés pour étendre ces nouvelles missions au patient souffrant de schizophrénie. L'hypothèse n°8 n'est donc pas réellement appuyée par les résultats de l'étude car plus de la moitié des répondants ne sont soit pas intéressés par l'extension, soit ne se sont pas prononcés. Néanmoins, si l'on reprend les résultats donnés lors de la comparaison de la connaissance/non-connaissance du milieu psychiatrique, on observe un intérêt plus important s'il y a eu une fréquentation de ce milieu (Figure 15). De plus, la majorité des répondants qui ne se sont pas prononcés n'ont pas d'expérience du milieu psychiatrique. On peut supposer la non-fréquentation de ce milieu entraîne une méconnaissance de l'intérêt bénéfique de l'extension de ces missions au patient souffrant de schizophrénie. Au final, l'hypothèse n'est certes pas vérifiée par les résultats globaux, mais si le professionnel connaît le milieu hospitalier, les résultats obtenus vont l'appuyer.

Les résultats confirment également l'hypothèse sur le manque de formation des pharmaciens sur la pathologie et sur les traitements pour assurer correctement ces missions (Tableau 5). De plus, ils démontrent l'implication du pharmacien puisque la totalité sont prêts à combler leurs lacunes et à se former pour offrir le meilleur service au patient.

E. Conclusion de l'étude

Cette étude menée au cours de l'année 2020 nous a permis de faire un point sur la prise en charge actuelle des patients souffrants de schizophrénie au sein des officines dans les départements du Calvados, de la Manche et de l'Orne. Les résultats obtenus mettent en avant plusieurs éléments importants ouvrant des perspectives intéressantes au bénéfice des patients et aidants concernés par des pathologies telles que les schizophrénies.

Ainsi :

- le patient souffrant de schizophrénie n'est pas pris en charge avec réticence à l'officine. Il bénéficie, la plupart du temps, de la même prise en charge qu'un patient

lambda voire de plus de temps de la part d'une fraction non négligeable (25%) des officinaux ayant une expérience préalable en milieu psychiatrique ;

- les connaissances des pharmaciens et des préparateurs sur les traitements pharmacologiques sont présentes mais ne semblent pas assez maîtrisées, notamment en termes de mécanismes d'action, d'effets indésirables et de contre-indications. Il y a une forte marge de progression puisque près de la moitié de la population interrogée reconnaît des lacunes voire des connaissances insuffisantes dans ce domaine. Des améliorations peuvent donc être envisagées, notamment au travers des formations du Développement Professionnel Continu (DPC) ;
- les pharmaciens ou les préparateurs sont apparemment capables d'orienter au besoin les patients souffrant de schizophrénie vers une des multiples structures d'accompagnement existantes localement ;
- la connaissance du milieu psychiatrique hospitalier par les officinaux apparaît comme clairement bénéfique pour une meilleure prise en charge du patient souffrant de schizophrénie à l'officine. Les connaissances des traitements sont meilleures, ils accordent plus de temps au comptoir (qui sous-entend un accompagnement plus individualisé) et il y a moins d'appréhension pour servir ces patients.
- l'extension de cette prise en charge en y incluant les nouvelles missions du pharmaciens obtient plus l'intérêt des officinaux si ceux-ci ont une expérience préalable du milieu psychiatrique.

Si ces résultats sont intéressants, notre étude connaît malgré tout certaines limites. Tout d'abord, la diffusion du questionnaire a été effectuée de février 2020 à juin 2020, c'est-à-dire au début de la crise sanitaire liée à la Covid-19. Les équipes officinales étaient alors très prises et n'ont pas forcément pu prendre le temps d'y répondre. Le taux de réponses est de ce fait plus faible qu'espéré. En termes de diversité de profils professionnels, l'étude s'adressait à toute l'équipe officinale mais très peu de préparateurs, pourtant très souvent confrontés à la prise en charge au comptoir, y ont répondu. Sur le plan formel, le questionnaire avait également une approche simple avec, pour certaines questions, des réponses binaires (oui/non). Si l'objectif était d'avoir une adhésion importante des répondants avec des questions simples, l'interprétation de certains items peut être partiellement biaisé. Ainsi, en lien avec l'hypothèse 1, d'une plus grande latitude des

pharmacies rurales à recevoir au comptoir des patients souffrant de schizophrénie dans leur patientèle que les pharmacies urbaines, la réponse binaire (oui/non) de la présence de patients de ce type dans la patientèle d'une officine ne permet pas une analyse de la représentation, éventuellement très différente quantitativement, de ces patients au sein de la patientèle, entre pharmacies rurales et pharmacies urbaines.

Enfin, concernant la partie « connaissances » (traitements, structures d'accompagnement, ...), l'étude proposait une auto-évaluation. Les connaissances réelles des répondants n'étaient pas vraiment évaluées. Les résultats dépendent donc de l'appréciation de chacun, dans toute leur diversité de formation, d'intérêt et de comportement

En termes de perspectives, il peut être envisageable de refaire circuler ce questionnaire afin d'obtenir plus de réponses et ainsi proposer un panel plus étoffé, tout en modifiant les questions, par exemple sur les connaissances des traitements, dans le but de réduire les soucis d'interprétation.

Ainsi, les résultats pourront mieux refléter la prise en charge actuelle des patients souffrants de schizophrénies dans nos officines.

IV. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

La prise en charge du patient souffrant de schizophrénie requiert l'intervention de professionnels de santé de secteurs d'activité différents, cela va du psychiatre à la diététicienne par exemple. En ambulatoire, le pharmacien d'officine trouve naturellement sa place dans le parcours de soin via la délivrance des médicaments. A ce jour, celui-ci est néanmoins peu impliqué auprès du patient souffrant de schizophrénie.

A. Lien patient-professionnel de santé

a. Avec le patient

a) Lutter contre la stigmatisation

Depuis toujours, les personnes souffrant de maladies mentales ont subi la stigmatisation de la part de la population dite « normale », elles ont été mises en marge de la société. C'est un phénomène social très commun. Celle-ci se manifeste par la discrimination d'une partie de la population, une population vulnérable, par un groupe dominant.

Le stigmate de la « folie » n'est pas une notion nouvelle, il existe depuis longtemps. Dans la bible, les personnes touchées par ces maladies mentales ont été désignées comme habitées par des démons ou lors du Moyen-âge, brûlées car considérées comme des sorcières. Durant la première moitié du XX^{ème} siècle, les personnes avec des troubles mentaux furent écartées de la société et privées de droit avec l'émergence des asiles pour leur internement. Il en était de même pendant la Seconde Guerre Mondiale, où les nazis les exterminèrent (21).

Cependant, depuis les années 1950, notamment avec l'émergence des traitements médicamenteux (décrits dans la première partie de cette thèse) qui ont permis la désinstitutionalisation, la situation des personnes avec des maladies mentales s'est améliorée

en majorité. Néanmoins, encore aujourd'hui, avoir souffert ou souffrir d'un trouble mental peut toujours constituer un obstacle important pour mener une vie qualifiée de « normale ».

Dans la schizophrénie, les stéréotypes sont multiples. Les manifestations que peuvent prendre la maladie peuvent faire voir le patient comme quelqu'un de dangereux. Cette pathologie est aussi perçue comme inguérissable auprès du grand public. Les patients souffrant de schizophrénie sont vu comme « paresseux et nuisibles » (21). Toutes ces idées préconçues de la population sur cette maladie peuvent entraîner une auto-stigmatisation par le patient, qui peut entraîner une perte d'estime de soi ; qui pourra causer par la suite un ralentissement, voir un échec, de son rétablissement.

Les professionnels de santé, dont le pharmacien d'officine, ont donc un rôle à jouer pour lutter contre ces stéréotypes et la stigmatisation à l'encontre du patient souffrant de schizophrénie. Il est de ce fait important que le pharmacien ne voit pas la schizophrénie comme les stéréotypes la désigne : une maladie inguérissable, où le patient est dangereux et ne comprend pas son traitement. Le pharmacien d'officine doit au contraire être vecteur d'un discours positif, que ce soit vis-à-vis du patient souffrant de schizophrénie ou de la population générale. Pour ce faire, le professionnel de santé doit avoir une bonne connaissance de la maladie et des processus de rétablissement actuels qui sont de plus en plus fréquent.

Une étude menée en 2017 aux États-Unis (59) s'est intéressée à l'impact d'un passage en service de psychiatrie sur les étudiants en pharmacie à l'égard des maladies mentales et sur leur prestation de soins par la suite. Il en est ressorti des changements positifs vis-à-vis de la stigmatisation envers les patients souffrant de schizophrénie ainsi que sur la qualité des soins pharmaceutiques proposés (59).

Dans l'étude que nous avons menée dans la deuxième partie de cette thèse, plus de 80% des répondants qui ont été confrontés au milieu psychiatrique ont constaté une évolution bénéfique sur l'image du patient souffrant de schizophrénie, sur leurs connaissances de la pathologie ou sur les traitements (59). Il semble donc important, pour la suite de son exercice, que lors de ces études, le futur pharmacien soit mis en contact avec ce milieu particulier, afin d'en avoir une meilleure connaissance et par la suite, une meilleure approche du patient.

En conclusion, pour pouvoir proposer la meilleure prise en charge à l'officine pour le patient souffrant de schizophrénie, il est nécessaire que le pharmacien soit dépourvu d'appréhensions lors de la délivrance au comptoir et qu'il n'y ait pas de stigmatisation du patient. La relation de confiance patient-professionnel de santé en sera améliorée.

b) Améliorer la prise en charge des maladies somatiques

Depuis de nombreuses années, il est avéré qu'il existe une surmortalité et de fréquentes comorbidités somatiques chez le patient souffrant de schizophrénie (22). Suite à ce constat, la loi a été modifiée pour lutter contre ce problème de santé publique. Lorsqu'une personne a des soins psychiatriques dans un établissement de prise en charge, la loi stipule désormais que : « *Dans les vingt-quatre heures suivant l'admission, un médecin réalise un examen somatique complet de la personne* » (art. L. 3211-2-2 du code de la Santé Publique) (22).

La désinstitutionalisation des patients souffrant de schizophrénie, qui a conduit à leur réinsertion sociale, explique en partie cette hausse de mortalité et l'augmentation des comorbidités somatiques (22). En effet, lorsque le patient était hospitalisé, le suivi somatique était régulier mais maintenant, dans ce nouvel environnement, des difficultés apparaissent pour prendre en charge, convenablement et de façon adaptée, la santé physique des patients.

Tout d'abord se pose le problème de la conscience de la maladie somatique qui peut fortement être entravée par certaines caractéristiques de la schizophrénie telles que les symptômes positifs, le mécanisme de déni ou une image du corps morcelée. Ensuite, le manque d'attention des patients par rapport à leurs symptômes physiques est aussi une cause de retard de prise en charge et peut donc aggraver le diagnostic (22). Les patients souffrant de schizophrénie prennent rarement l'initiative de se faire suivre régulièrement par un médecin généraliste ou de réaliser des bilans de santé. Dans le meilleur des cas, ils consultent uniquement s'ils en ont besoin, c'est-à-dire quand la douleur est déjà là ou que la maladie est déclarée.

Le pharmacien d'officine peut donc jouer un rôle dans cet enjeu de santé publique en encourageant le patient souffrant de schizophrénie à consulter régulièrement son médecin traitant et en lui rappelant l'importance de cette prise en charge. Évidemment, cette activité de conseil et d'accompagnement ne peut se faire que si un lien de confiance a pu être établi entre le pharmacien et le patient. De plus, si ce lien est bon, le pharmacien a à sa disposition des outils permettant faire quelques suivis en proposant par exemple un contrôle de la glycémie, pour surveiller la possible apparition d'un diabète de type II, ou bien de vérifier la tension et ainsi avertir le médecin si cela est nécessaire.

c) Accompagnement dans l'arrêt du tabac

Nous avons vu précédemment que la population souffrant de schizophrénie était nettement plus consommatrice de tabac que la population générale. Étant donné les risques sur la santé physique (majoration des troubles cardiaques avec l'augmentation du risque de développement d'un syndrome métabolique ou le risque cancérigène au niveau des poumons) et sur l'efficacité des traitements antipsychotiques (diminution de celle-ci, notamment pour la clozapine et l'olanzapine) qu'il entraîne, il est souhaitable que cette consommation soit arrêtée (61). Cependant, au vu de son comportement d'inducteur enzymatique, cet arrêt ne doit se faire sans un suivi médical consciencieux, car lors du sevrage, il y a un risque de rupture de l'équilibre thérapeutique ou d'intoxication médicamenteuse, avec une possible augmentation des effets indésirables (61).

Les personnes atteintes de schizophrénie présentent plus de difficultés à arrêter leur consommation, les pharmacothérapies d'aide au sevrage tabagique sont donc nécessaires (62). On les retrouve à l'officine. Certaines d'entre-elles sont uniquement sur ordonnance (la varénicline, connue sous le nom de Champix®, par exemple) mais d'autres sont en vente libre, comme les patchs, les gommes ou les pastilles à base de nicotine.

Si un patient se présente à l'officine pour demander des substituts pour l'aide au sevrage tabagique, le pharmacien doit se renseigner sur les traitements pharmacologiques qu'il peut être amené à prendre. Si ce dernier présente une prescription d'antipsychotiques,

le pharmacien doit encourager sa démarche mais l'orienter vers son médecin pour le faire sous suivi médical qui, si besoin, adaptera la dose de ses traitements.

b. Avec les aidants

En France, compte-tenu de la politique de désinstitutionalisation, 50 à 80% des personnes atteintes de schizophrénie retournent dans leur famille après leur hospitalisation et dépendent de l'aide et de la participation continue que celle-ci leur fournit (20). Les aidants familiaux jouent un rôle essentiel dans l'évolution clinique des patients et cette charge mentale, et/ou physique, peut être très lourde et difficile à vivre. Ce rôle d'aidant est fréquemment associé à une détérioration de la santé physique et mentale, des relations sociales et de la vie financière. Les aidants peuvent également ressentir un sentiment de frustration, de colère, d'embarras, de peur ou de tristesse suite au comportement du membre de leur famille touché par la maladie (60).

Ce « fardeau » des aidants familiaux est souvent négligé dans la prise en charge de la schizophrénie car on se concentre davantage sur la réussite du traitement pour le patient et de son bien-être personnel.

En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien d'officine peut également se retrouver en relation avec ces aidants familiaux. Cette situation de proximité peut amener le pharmacien à discuter avec eux de leur proche atteint de schizophrénie, de sa pathologie mais également de leurs propres implications au sein de la maladie et des conséquences sur leur propre qualité de vie suite au diagnostic. Il est donc important pour le pharmacien de leur prêter une écoute attentive et de prendre également du temps avec eux au comptoir, ainsi que de répondre, si nécessaire, à leurs possibles interrogations. Leur soutien et leur présence étant essentiels pour maintenir un bon équilibre dans la vie du patient souffrant de schizophrénie, et ainsi favoriser son bon rétablissement, ils ne doivent pas être négligés ni mis de côté lors du parcours de soins.

B. L'observance, aussi appelée alliance thérapeutique

Le terme « observance », très couramment utilisé, se définit comme le suivi effectif et précis par le patient des prescriptions médicales (15). Cependant, ce terme suggère au patient une position passive, c'est-à-dire qu'il « obéit » aux prescriptions dictées par les médecins. Aujourd'hui, le terme « alliance thérapeutique » doit lui être préféré (9). Celui-ci permet de désigner la volonté d'engagement dans le soin du patient ainsi que de l'équipe soignante, où l'un et l'autre évoluent dans un partenariat réciproque.

Elle est un véritable enjeu dans la prise en charge de la schizophrénie. Les effets délétères d'une mauvaise alliance thérapeutique sont à ce jour reconnus. En effet, 40% des cas de rechute survenant un an après la première hospitalisation sont dus à un défaut d'adhésion au traitement (9).

L'étude CATIE (9) a montré que 74% des 1493 patients inclus avaient cessé leur traitement antipsychotique avant la fin de l'étude, qui s'étalait sur 18 mois, et environ 30% l'ont interrompu de leur propre volonté. Le risque moyen de rechute est 3,7 fois supérieur en l'absence de cette adhésion thérapeutique (9). Il est important d'avoir à l'esprit que cette adhésion du patient à son traitement n'est jamais acquise, elle évolue dans le temps. En effet, si dans l'étude CATIE à un an elle était de 50%, elle chute à 25% après deux ans de suivi (9).

On retrouve plusieurs facteurs qui influencent l'alliance thérapeutique : ceux liés au retentissement de la maladie, ceux liés aux médicaments, ceux liés au médecin prescripteur et ceux liés aux patients et à son entourage.

a. Les facteurs liés à la maladie

Dans la schizophrénie, les symptômes, comme le délire du patient, sont une cause classique de non-adhésion thérapeutique. La peur de l'empoisonnement suite à l'ingestion de médicaments peut être une préoccupation majeure du patient, celle-ci barre le chemin au bon suivi du traitement thérapeutique. D'autres symptômes de la maladie sont des aussi facteurs

d'une faible adhésion, comme le défaut d'insight, la désorganisation, l'apragmatisme ou encore le négativisme (9) (15).

b. Les facteurs liés au médicament

Le médicament en lui-même peut aussi être un frein à l'adhésion du patient. En effet, comme abordé précédemment, ces thérapeutiques sont très souvent associées à des effets secondaires importants et gênants pour le confort de vie des patients. La sédation, premier effet indésirable évoqué par les malades, provoquée par les traitements est très souvent une raison de l'arrêt de leurs thérapeutiques. Les effets sur l'activité sexuelle sont aussi fréquemment une cause de rupture, ainsi que la prise de poids et le syndrome métabolique (9) (15).

En plus du problème des effets indésirables, le délai d'action des médicaments est aussi un facteur de rupture avec le traitement (9). En effet, si le patient ne perçoit pas ou peu d'amélioration de sa situation rapidement, il sera plus enclin à interrompre son traitement.

Les changements de traitements, dans les cas de résistance, inefficacité ou contre-indication, peuvent être source de rupture totale ou partielle de l'alliance thérapeutique qui pouvait être précédemment acquise (9). Il est donc important d'essayer de trouver rapidement le bon médicament à la bonne posologie efficace, afin de limiter ses changements et maintenir une bonne adhésion du patient à son traitement.

Le nombre de médicaments prescrits est aussi à prendre en compte. Au-delà de trois médicaments différents, l'observance est fortement diminuée. Le nombre de prises quotidiennes rentre aussi en jeu, plus celui-ci sera augmenté plus l'observance faiblira (15). Généralement, c'est avec une ou deux prises quotidiennes que les résultats seront les meilleurs.

c. Les facteurs liés au médecin prescripteur

La relation entre le patient et son médecin, le psychiatre dans la plupart des cas, est primordiale à la création et au maintien de cette alliance thérapeutique. Si le patient est en confiance avec son prescripteur, il sera plus à même de suivre la prescription établie. En parallèle, si le prescripteur connaît bien son patient, sa prescription n'en sera que plus efficace, en proposant les molécules et le nombre de prises adaptées au profil du patient, afin de favoriser son adhésion au traitement.

Si le patient a des difficultés à prendre son traitement et/ou des oublis fréquents des prises, le médecin peut décider de mettre en place un antipsychotique injectable à action prolongée qui facilitera l'alliance thérapeutique. Ce traitement à action prolongé peut également être mis en place dès le premier épisode psychotique si le prescripteur le juge nécessaire (74). De plus, le patient peut de lui-même en faire la demande pour faciliter la poursuite de son traitement. (Cf. partie « Classifications des neuroleptiques » page 31).

d. Les facteurs liés au patient

Le patient est quant à lui un facteur logique, mais parfois négligé, d'une bonne alliance thérapeutique. La compréhension de sa maladie et de ses traitements par celui-ci est essentielle.

L'entourage familial influe lui aussi sur la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie, il peut être à l'initiative des soins et participer activement à leur maintien. On retrouve une alliance thérapeutique plus grande chez les patients souffrant de schizophrénie qui ne sont pas isolés socialement (15). Néanmoins, l'entourage familial peut aussi avoir un effet négatif. Il faut donc le prendre en considération lorsque l'on s'intéresse à l'implication du patient dans l'alliance thérapeutique.

La comorbidité addictive est également à prendre en compte. La méta-analyse menée par Ameller *et al* en 2015 sur l'influence de cette comorbidité a montré qu'elle représentait

un poids significatif dans la mauvaise qualité de l'observance (4). Comme vu précédemment, le cannabis est l'un des principaux facteurs d'une mauvaise observance.

e. La place du pharmacien d'officine dans cette alliance thérapeutique

En tant que spécialiste du médicament en milieu ambulatoire, le pharmacien d'officine peut jouer un rôle prépondérant dans l'amélioration de cette alliance thérapeutique. Une étude menée aux États-Unis (63) a évalué le bénéfice d'une intervention pharmaceutique de faible complexité sur l'observance des traitements, en proposant une séance d'éducation sur les médicaments, un emballage à l'unité pour simplifier les prises ainsi qu'un rappel des renouvellements deux semaines avant les dates prévues. Il en est ressorti une amélioration de 30% de l'observance par les patients (63). Le système de santé américain est différent du système français y compris concernant le modèle des pharmacies (délivrance à l'unité, commerces qui s'approchent plus du modèle des supermarchés, prise en charge du coût des médicaments différente et moins accessible). Néanmoins ils possèdent, comme en France, des comptoirs pour effectuer la délivrance pharmaceutique de manière individualisée où le pharmacien va pouvoir réaliser son travail de dispensation et d'éducation thérapeutique. La comparaison entre cette étude et la nôtre nous semble donc pertinente.

Il est donc possible de mettre aussi en place ces différents points en ville par le pharmacien d'officine en France. En effet, ce dernier a la possibilité de faire de la PDA (Préparation de Doses à Administrer) pour les patients, sous forme de pilulier. Il est également envisageable, si le patient présente des difficultés à être régulier dans ses renouvellements, de mettre en place avec lui un système de rappel pour qu'il n'oublie pas de venir chercher son traitement. La séance d'éducation, quant à elle, peut se faire au comptoir ou lors d'atelier plus spécifique à l'hôpital (cf. partie « La gestion autonome du traitement par le patient et le commentaire d'ordonnance au comptoir par le pharmacien » page 88 et partie « Intérêt des ateliers d'ETP » page 92).

C. La gestion autonome du traitement par le patient et le commentaire d'ordonnance au comptoir par le pharmacien

Suite à l'émergence des patients souffrant de schizophrénie en ville, nombre d'entre eux sont amenés à gérer leur traitement. On parle alors de gestion autonome de la médication. La définition la plus structurée que l'on peut retrouver pour ce terme est : « *Une gestion autonome signifie le droit et la possibilité pour toute personne recevant des médicaments d'être informée sur les raisons, la pertinence, les effets secondaires et le mode d'utilisation de la médication prescrite ; d'être avertie des alternatives possibles à cette médication et d'être encouragée à les utiliser si nécessaire ; de pouvoir négocier avec le prescripteur le type de médicament, la dose, la fréquence de prise (...) de décider de diminuer – voire d'arrêter – toute médication totalement ou partiellement, définitivement ou provisoirement, en étant accompagnée dans ce processus par le médecin prescripteur ou adressée à un autre professionnel de santé capable et désireux de faire cet accompagnement* » (23).

Ainsi, le pharmacien d'officine a naturellement sa place au sein du parcours de soins. Les patients peuvent être en demande de renseignements sur les buts thérapeutiques recherchés, les effets secondaires éventuels, les risques d'interaction des principes actifs entre eux ou avec d'autres substances (23). Le pharmacien doit donc jouer ce rôle d'informateur pour le patient souffrant de schizophrénie et ainsi répondre à ses attentes si celui-ci en fait la demande.

En 2015, en Irlande, une étude a été menée par trois pharmaciens sur l'impact de l'activité de conseil des pharmaciens sur les connaissances par le patient sur la clozapine (58). Les patients inclus dans l'étude ont été soumis à un questionnaire d'évaluation à leur entrée qui était dirigé par un pharmacien. Celui-ci faisait le point sur leurs connaissances : sur les utilisations thérapeutiques de la clozapine, les effets secondaires courants et les mesures à prendre en cas d'omission de dose. Par la suite, le pharmacien intervieweur a comblé les lacunes du patient en abordant les différents points non maîtrisés, notamment sur l'intérêt de la réalisation fréquente d'analyses de sang. Entre un à deux mois après ce premier

entretien, les patients ont été revus et à nouveau soumis au questionnaire. Il en est ressorti que grâce au conseil du pharmacien tous les participants avaient acquis des connaissances sur la molécule, certains plus que d'autres, et que ces connaissances avaient été préservées au fil du temps. Le pharmacien peut donc améliorer les connaissances des patients et ainsi améliorer la reconnaissance des effets secondaires et l'autonomie du patient vis-à-vis de son traitement.

L'étude vue précédemment a été menée à l'hôpital sur des patients externes, mais ce travail de conseil peut tout à fait trouver sa place à l'officine, au comptoir. En effet, les informations peuvent être délivrées en reprenant l'ordonnance pas à pas avec le patient afin de faire le tour de ces traitements et de faire le point sur ses interrogations. Tous les patients ont besoin de comprendre leur prescription afin de pouvoir la suivre correctement. Il en va de même pour le patient souffrant de schizophrénie. Si le patient comprend correctement son traitement, il sera plus enclin à y être observant et si l'observance est bonne, le risque de rechute sera fortement diminué. Young *et al*, des médecins américains, soulignent eux aussi dans leurs écrits l'importance du pharmacien dans le maintien de l'alliance thérapeutique du patient vis-à-vis de son traitement (24).

Néanmoins, pour pouvoir remplir ce rôle, l'officinal se doit de maîtriser convenablement les traitements impliqués dans la schizophrénie. Or, à la suite de l'enquête menée au cours de cette thèse, nous avons pu voir que les praticiens manifestent par eux même certaines lacunes. C'est donc un point d'amélioration à prendre en compte, par exemple au travers de formations qui pourraient être mises en place dans le cadre du DPC. (Cf. partie III page 55).

D. Suivi des effets indésirables des traitements

Comme nous l'avons vu au cours de la première partie, les traitements impliqués dans la thérapeutique des schizophrénies peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables. Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans la détection et le suivi de ces effets.

Cette détection et surveillance des effets indésirables des médicaments sont regroupées sous le nom de pharmacovigilance. Il s'agit de recueillir des informations utiles à la surveillance des médicaments, notamment sur les effets indésirables présumés (54). Cette pharmacovigilance va s'exercer sur tous les médicaments à usage humain (allopathiques, homéopathiques, phytothérapiques, ainsi que les préparations magistrales et hospitalières). Cette surveillance a lieu tout au long de la vie du médicament. En effet, il est possible qu'un effet indésirable n'ait pas été détecté au cours des phases d'essais cliniques pré-commercialisation et apparaisse après la mise en place de son AMM, lors de son utilisation courante.

La pharmacovigilance est dirigée au niveau national par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et au niveau régional par des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Au niveau local, ce sont les professionnels de santé qui en sont les acteurs. Selon les articles L. 5121-25 et R. 5121-161 du code de la Santé Publique *« les médecins, les sages-femmes, les chirurgiens-dentistes et les pharmaciens doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit de santé dont ils ont connaissance, au CRPV »* (54).

Le pharmacien d'officine, qui voit le patient régulièrement — puisque celui-ci vient normalement chercher son traitement tous les mois — doit donc, lors de la délivrance au comptoir, l'interroger sur sa santé en général. Au décours de la conversation, il peut donner une information qui laisse supposer un effet dû au traitement. Il est également possible que le patient vienne de lui-même en parler, en venant demander un conseil ainsi qu'une solution pour réduire la gêne perçue. Cependant la déclaration des effets secondaires par le patient reste rare car ils ne sont généralement pas attribués aux traitements, peuvent être oubliés ou bien sont embarrassants pour celui-ci notamment lorsqu'ils concernent la sphère intime (galactorrhée, troubles sexuels, énurésie, etc.) (55).

Si un effet indésirable est détecté par le pharmacien, il doit le déclarer sur le site internet de déclaration des effets indésirables. Avec l'accord du patient, il peut aussi contacter le médecin traitant ou le médecin spécialiste afin que celui-ci mette en place une solution corrective afin d'améliorer l'impact du traitement sur la qualité de vie du patient.

Une étude menée en 2017 au Royaume-Uni auprès de cinquante patients souffrant de schizophrénie a utilisé une échelle de mesure des effets secondaires, « the Maudsley Side Effects (MSE) » (55), pour identifier les effets indésirables les plus gênants pour les patients. Selon les résultats obtenus, l'effet indésirable jugé étant le plus important et le plus sévère par les patients était la prise de poids induite par le traitement. Il est suivi ensuite par la sédation, la vision trouble, les tremblements et la bouche sèche. L'augmentation de l'IMC (Indice de Masse Corporelle), qui touche 40 à 60% des patients souffrant de schizophrénies (78) est très souvent inévitable lors de la prise d'antipsychotiques. Cependant, pour lutter contre cette augmentation, et peut être entrainer une diminution, il est possible d'introduire de l'activité physique dans le quotidien du patient, mais cela n'est que trop peu souvent fait.

Il est reconnu que la santé physique chez les individus atteints de schizophrénie est nettement moins bonne que celle de la population générale (56). Cela entraine une augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type II dans cette population psychiatrique. Il est donc important de promouvoir la mise en place d'une activité sportive (57). Le pharmacien d'officine peut le faire lors des délivrances au comptoir. Il doit encourager le patient à effectuer cette démarche, néanmoins celle-ci ne doit être mise en place qu'avec l'accord du médecin. En effet, il est important de tenir compte des antécédents du patient et de sa santé actuelle avant l'introduction d'une pratique sportive.

Nous avons vu précédemment (cf. partie « Effets indésirables » page 35) qu'un autre des effets indésirables majeur, non par sa prévalence mais car il est possiblement létal, est le syndrome malin des neuroleptiques. Le pharmacien doit toujours le garder à l'esprit et en connaître les symptômes (fièvre, raideur musculaire, vertiges, etc.) car dans le cas où un patient sous antipsychotiques se présente à l'officine en présentant ces signes, il doit réagir très vite et l'orienter vers les urgences ou les faire venir si l'état de santé l'impose.

E. Intérêt des ateliers d'ETP (ou psycho-éducation) dans la schizophrénie

Depuis la Loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) de 2009, l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP), fait pleinement partie de la prise en charge de tout patient souffrant de maladies chroniques. Elle vise à l'aider à acquérir ou à maintenir des compétences dont il a besoin pour gérer la vie avec sa maladie. Cette loi rend l'ETP obligatoire dans le parcours de soins pour les soignants et doit être proposée, mais elle peut être acceptée ou non par le patient (10). Pour le moment, on la retrouve essentiellement à l'hôpital, soit pour des patients hospitalisés, soit pour des patients qui consultent en externe.

Si aujourd'hui l'ETP est bien en place pour des pathologies chroniques somatiques, comme le diabète ou les maladies cardiaques, cette approche d'éducation thérapeutique pour le patient souffrant de schizophrénie est encore très peu développée en France.

Pourtant, Xia *et al* ont montré dans une méta-analyse sur 44 études, comprenant au total 5 142 patients (10), que cette approche psychoéducative était très bénéfique pour le patient. Suite à une intervention de ce type, le taux de rechutes est fortement diminué ainsi que le nombre d'hospitalisation. On retrouve aussi une meilleure compliance médicamenteuse, un meilleur fonctionnement global et social et une meilleure approche des services de soins et des professionnels de santé par les patients (64). L'éducation thérapeutique doit permettre au patient de devenir acteur de ses soins, tout en étant encadré par des professionnels de santé multiples, et de ne plus avoir un rôle passif vis-à-vis de sa maladie et de ses traitements (65).

Ce sous-développement des programmes psychoéducatifs pour les patients atteints de schizophrénie peut s'expliquer par la difficulté à appliquer les différentes étapes de la démarche d'ETP préconisées par l'ANSM, décrites ci-dessous (Tableau 10) :

Étape	Buts recherchés
Diagnostic éducatif	Première étape de l'ETP, elle permet de comprendre les besoins et les attentes du patient, en tenant compte de sa vision actuelle de la maladie, son parcours de santé, ses habiletés, de ses projets, son contexte de vie, etc.
Négociation des objectifs	Hiérarchiser des compétences à acquérir en conservant des buts réalistes que le patient est prêt à accepter ou capable d'atteindre. Ces objectifs thérapeutiques sont liés à des objectifs éducatifs souvent comportementaux ou psychosociaux. Les objectifs doivent inclure une ou des actions, être évaluables, et être soumis à échéance.
Intervention éducative	Ateliers individuels ou en groupe, adaptés au patient, qui utilisent des techniques variées (atelier du médicament, entretien motivationnel, etc.)
Évaluation des résultats	Réalisée avec rigueur à l'échéance du processus éducatif.

Tableau 11 : Les quatre étapes de l'éducation du patient, adaptées du modèle de Jean-François d'Ivernois et Rémo Gagnayre (5)

En effet, ces patients souffrent souvent de troubles cognitifs, de défauts d'habiletés sociales et ont généralement de grandes difficultés à communiquer, ce qui complique l'approche classique de l'ETP. Un défaut de l'insight du patient peut également être un problème à la réussite du programme. Pour ces patients, l'ETP ne peut reposer uniquement sur du conseil et de la remise de documents d'informations, comme cela peut être le cas lors d'ateliers pour les pathologies somatiques.

L'ETP (peu importe la pathologie ciblée) ayant, pour le moment, uniquement lieu à l'hôpital, le pharmacien d'officine n'y est pas encore impliqué. En revanche, en tant qu'étudiants en pharmacie, à la faculté de Pharmacie de l'Université de Caen Normandie, nous y sommes formés lors de notre cursus. Lors de notre externat, en 5^{ème}AHU (Année Hospitalo-Universitaire), nous pouvons être amené-e-s à prendre part à, ou même à créer, des ateliers sur les traitements, pour un programme d'ETP. Dans le futur, on peut supposer que l'ETP se

développera, ainsi que les programmes pour les personnes touchées par la schizophrénie, en milieu ouvert et/ou ambulatoire, et le pharmacien d'officine y trouvera sa place.

F. Limites et possibilités d'évolution/d'amélioration

Pour pouvoir dispenser un bon accompagnement d'un malade à l'officine, il faut avoir une bonne connaissance de la maladie et de ses traitements. En général, les maladies psychiatriques et leurs traitements sont peu ou mal connus à l'officine (75). Dans l'étude en partie 2, il est également ressorti une connaissance dans l'ensemble correcte mais assez moyenne sur certains aspects des traitements de la schizophrénie. Ces méconnaissances sur la pathologie et sur les médicaments peuvent se poser comme limite à une bonne prise en charge du patient souffrant de schizophrénie par le pharmacien d'officine.

Pour combler ces lacunes, des améliorations pourraient être faites dès le cursus universitaire en augmentant les heures dispensées sur le thème de la psychiatrie, mais également en imposant à l'étudiant de se former au terrain des maladies psychiatriques, notamment par un passage dans un service hospitalier de psychiatrie ; ou bien lors de la formation continue du pharmacien d'officine (59) (75). Nous avons vu que les résultats de l'étude en partie III vont eux aussi dans le sens d'un effet bénéfique de la connaissance du milieu hospitalier psychiatrique sur le reste de l'exercice officinal.

Depuis plusieurs années, les pharmaciens d'officine se mobilisent pour étendre leurs missions (notamment avec la loi HPST de 2009) et ne plus se cantonner à l'unique dispensation des traitements pour ainsi devenir un véritable acteur au sein du système de santé français (72). Pour améliorer la prise en charge du patient souffrant de schizophrénie, il pourrait être intéressant d'étendre ses missions (EP, BMP) à sa pathologie, qui n'est pour le moment pas concernée. L'étude menée en partie III a fait ressortir un intérêt des pharmaciens pour l'extension de leurs missions à ce type de patients mais un manque de connaissances nécessaires à leur bonne réalisation.

Pour mener une bonne prise en charge du patient souffrant de schizophrénie, une coopération de tous les intervenants est préférable mais pour le moment, le pharmacien d'officine trouve peu sa place au milieu du parcours de soins. L'extension de ses nouvelles missions (EP, BMP) pourraient être une solution pour augmenter son implication dans la prise en charge et ainsi l'améliorer. Cependant, des problèmes se posent : ces nouvelles missions ne sont pas encore réellement connues par la population générale ni par les autres professionnels de santé et dans la réalité elles ne sont que peu réalisées par les officinaux. Les EP ne sont menés que dans un peu moins de la moitié des pharmacies (73) et en 2019, seulement 15% des officines avaient réalisé des BMP. (74) Ces chiffres bas peuvent s'expliquer par le manque d'intérêt et de temps des pharmaciens, les difficultés administratives qu'elles peuvent engendrer mais également par le manque d'adhésion des patients pour prendre part à ces entretiens.

Un autre frein à l'implication du pharmacien dans la prise en charge du patient souffrant de schizophrénie est la difficulté à rentrer en contact avec les spécialistes. Ce manque de lien entre le pharmacien et les autres professionnels de santé conduit à un manque de connaissances sur les antécédents et sur le parcours thérapeutique du patient (5). Ces carences peuvent faire sentir l'officinal moins impliqué dans la prise en charge.

Cependant, cela pourrait être amené à changer puisque depuis janvier 2019, les patients ont la possibilité d'ouvrir leur Dossier Médical Partagé (DMP) sur leur Carte Vitale. Celui-ci est considéré comme un carnet de santé numérique qui conserve et sécurise les informations du patient, notamment son historique de soins des douze derniers mois, les résultats d'examens et les comptes rendus d'hospitalisations. Si le patient le désire, il peut partager l'accès à celui-ci aux professionnels de santé de son choix (76). Ce DMP est pour le moment peu utilisé et peu complété par les praticiens. On peut souhaiter que dans un futur plus ou moins proche, il sera une solution pour le pharmacien d'officine de connaître les antécédents du patient souffrant de schizophrénie et ainsi améliorer sa prise en charge.

V. Conclusion

La schizophrénie étant une pathologie ubiquiste, n'importe quel pharmacien d'officine peut s'y retrouver confronté au cours de l'exercice de son métier. Il doit pouvoir maîtriser cette situation et répondre aux enjeux qu'elle impose. Néanmoins, même si d'importants progrès ont été faits depuis de nombreuses années, le chemin à parcourir est encore long.

L'état des lieux proposé lors de la troisième partie nous a permis de constater que la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie existait mais que celle-ci était perfectible. Afin de proposer le meilleur service au patient, le pharmacien d'officine doit, au cours de sa formation initiale et/ou de sa formation continue, améliorer ses connaissances non seulement des traitements mais également de la pathologie pour mieux appréhender ces patients au quotidien.

De plus, le métier de pharmacien évoluant un peu plus chaque année, cette prise en charge est susceptible de changer au cours des années. Lors de l'état des lieux, il a été constaté un intérêt des pharmaciens pour étendre leurs missions à ces patients.

Cependant, depuis février 2020, le pays est entré dans une crise sanitaire d'une grande ampleur et qui devrait être amenée, non seulement à perdurer dans les prochains mois, mais aussi selon certains spécialistes, à se reproduire dans les décennies à venir. Il pourrait être intéressant de voir qu'elles ont été les conséquences de cette pandémie dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénies et quel a été son impact sur le rôle joué par le pharmacien d'officine. Un bilan complet et exhaustif pourrait permettre d'anticiper une adaptation de l'approche du pharmacien vis-à-vis des patients souffrant de schizophrénies, qui pourrait devenir nécessaire, dans ce nouveau contexte sanitaire anxiogène si particulier.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Prescrire les antipsychotiques – 2015 Elsevier Masson – Chap 6 « Effets indésirables des antipsychotiques »
- (2) Franck N. Clinique de la schizophrénie. Elsevier Masson (2013)
- (3) Dupuy C. La schizophrénie, une pathologie aussi fréquente que mal connue. Fondation pour la recherche médicale, <https://www.frm.org> (Consultée le 21/01/2020)
- (4) Amelier A, Gorwood P. Poids de la comorbidité addictive dans le risque d'observance partielle au traitement médicamenteux et de rechute dans la schizophrénie. Encéphale 41 (2015), 174-183
- (5) De Beauchamps I, Levy-Chavagnat D, Chavagnat J-J. L'éducation thérapeutique à l'épreuve de la schizophrénie. Actualités pharmaceutiques (Supplément formation au n°524)
- (6) Thomas P, Amad A, Fovet T. Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. L'Encéphale 42 (2016) 3518 – 3522
- (7) Constitution de l'organisation mondiale de la santé. <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/constitution> (Consultée le 01/02/2020)
- (8) Schizophrénie – Reconnaissance Vidal (Consultée le 01/02/2020)
- (9) Charpentier A, Goudemand M, Thomas P. L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la schizophrénie. L'Encéphale 35 (2009), 80-89
- (10) Gut-Fayand A. Éducation thérapeutique du patient et schizophrénies débutantes. Annales médico-psychologiques 173 (2015) 92-96
- (11) Gaillard R, Berkovitch L, Olié J-P. La schizophrénie, une affaire de société. Bull. Acad. Natle Méd, séance du mardi 30 janvier 2018
- (12) Llorca P-M, Gorwood P. Qualité de vie et schizophrénie : quel instrument pour quelle qualité de vie ? L'Encéphale 42 (2016) 374-378
- (13) A. De Nayer A, Masson AM, Domken A, Dubois V, Gillain B, Delatte B, Floris M, Mallet L, Stillemans E, Pirson O, Detraux J. La comédication dans la schizophrénie. Supplément Neurone, Vol 13 (n°7) (2008)
- (14) Bordet R. Quels critères pour un traitement antipsychotique idéal ? L'Encéphale 41 (2015), 39 – 46.

- (15) Corruble E, Hardy P. Observance du traitement en psychiatrie. Encyclopédie Médico-chirurgicale 37-860-A-60.
- (16) Dolffus S. Le déficit motivationnel dans la schizophrénie. Bull. Acad. Nat. Méd, séance du mardi 30 janvier 2018
- (17) Actes et prestations – ALD n°23 – schizophrénie. HAS
- (18) Classification Internationale des Maladies. 11^{ème} édition. OMS (Consultée le 27/02/2020)
- (19) Koeing M. Rétablissement dans la schizophrénie et sens de soi. Annales Médico-psychologiques (2017)
- (20) Del Goletto S, Younès N, Grevin I, Kostova M, Blanchet A. Analyse qualitative du vécu des aidants familiaux de patients atteints de schizophrénie à différents stades d'évolution de la maladie. Annales Médico-psychologiques (2018)
- (21) Bonsack C, Morandi S, Favrod J, Conus P. Le stigmate de la « folie » : de la fatalité au rétablissement. Revue Médicale Suisse 9 (2013) 588-92
- (22) Monduit de Caussade L. Perception et vécu de la maladie somatique selon les formes cliniques de schizophrénie. Annales Médico-Psychologiques 171 (2013) 65-71
- (23) Palazzolo J, Midol N, Candau J. Vers une gestion autonome de la médication en psychiatrie ? Approche anthropologique. Annales Médico-Psychologiques 166 (2008) 717-726
- (24) Young JL, Zonana HV, Shepler L. Medication noncompliance in schizophrenia : codification and update. Bull Am Acad Psychiatry Law 14 (1986) 105-22
- (25) Fablet-Vergneaux H, Loirat JC, Vanelle JM. La place de l'électroconvulsivothérapie dans le traitement des schizophrénies. Annales Médico Psychologiques 161 (2003) 603-608
- (26) Lefebvre N, Chéreau I, Schmitt A, Llorca PM. Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée. Recommandations actuelles. Annales Médico-Psychologiques 164 (2006) 159-164
- (27) Upthegrove, Rachel *et al.* "Depression and Schizophrenia : Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue?". Schizophrenia bulletin vol. 43,2 (2017) 240-244.
- (28) Da Fonseca D, Rosset D, Bat F, Campredon S, Rouvière N, Givaudan M, Fakra E, Azorin JM, Poinso F. Schizophrénie et cognition : perspective neurodéveloppementale. L'Encéphale supplément 2 (2011) 133–136
- (29) Lotstra F. Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour. L'Encéphale 32 cahier 1 (2006) 446-51

- (30) Bonnet-Brilhaut F, Thibaut F, Petit M. Données biologiques de la schizophrénie. Encyclopédie Médico-chirurgicale 37-285-A-17
- (31) Olié JP, Mouaffak F, Krebs MO, Léo H. Les schizophrénies, maladies du neurodéveloppement. Annales Pharmaceutiques Françaises 67 (2009) 251—255
- (32) Llorca P-M. La Schizophrénie. Encyclopédie Orphanet (2004) <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>
- (33) Raffard S, Bayard S, Capdevielle D, Garcia F, Boulenger JP, Gely-Nargeot MC. La conscience des troubles (insight) dans la schizophrénie: une revue critique. Partie I: insight et schizophrénie, caractéristiques cliniques de l'insight. L'Encéphale 34 (2008) 597—605
- (34) Lançon C, Aghababian V, Richieri R, Boyer L, Simenoni MC, Auquier P. Insight et qualité de vie subjective chez les personnes souffrant de schizophrénie. Annales Médico-Psychologiques 169 (2011) 429-431
- (35) Demily C. Génétique de la schizophrénie. EMC – Psychiatrie, volume 16 (2018)
- (36) Demily C, Thibaut F. Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. Annales Médico-Psychologiques 166 (2008) 606-611
- (37) Fekih-Romdhane F, Chennoufi L, Cheour M. La schizophrénie dans le DSM-5. Annales Médico-Psychologiques (2015)
- (38) Gervais R, Willoquet G. Guide pharmaco clinique. 5^{ème} édition, Le Moniteur des Pharmacies (2017)
- (39) Deniker P, Ginestet D. Les effets psychiques des neuroleptiques. Confrontations Psychiatriques 13 (1975) 135-153
- (40) Franck N, Fromager F, Thibaut F. Classification des antipsychotiques. Prescrire les antipsychotiques, Elsevier Masson (2015)
- (41) Professeur Dauphin F. Cours système nerveux central – 4^{ème} année de Pharmacie. Université de Caen Normandie.
- (42) Pignon B, Tebeka S, Schurhoff F, Szoke A. Pharmacologie de la schizophrénie. Thérapeutique en psychiatrie, Elsevier Masson (2015)
- (43) Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. De Boeck supérieur (2012)
- (44) Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. EMC, Psychiatrie, volume 12 (2015)
- (45) Base Claude Bernard. <https://www.bcbdexter.fr/> (Consultée le 02/03/2020)

- (46) Site internet de l'Ordre des pharmaciens. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Cartes/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines> (Consultée le 03/03/2020)
- (47) Larousse médical - <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/> (Consultée le 03/03/2020)
- (48) Favrod J, Marie A, Rexhaj S, Nguyen A. Se rétablir de la schizophrénie, guide pratique des professionnels. 2^{ème} édition, Elsevier Masson.
- (49) Constantin J. Nouvelle stratégie pharmacologique dans la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Caractéristiques principales de l'aripiprazole. L'Encéphale 35 (2009) 66-72
- (50) Plaze M. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. L'Encéphale supplément 6 (2008) 237 – 241
- (51) Pillon F. Le syndrome malin des neuroleptiques. Actualités pharmaceutiques, n°553, Elsevier Masson (2016)
- (52) Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL. Neuroleptic malignant syndrome. Treasure Island : StatPearls Publishing (2020)
- (53) Chabroux S, Haffen E, Penfornis A. Diabète et antipsychotiques de seconde génération. Annales d'Endocrinologie 70 (2009) 202-210
- (54) Site internet du Ministère des solidarités et de la santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance> (Consultée le 20/03/2021)
- (55) Wykes T, Evans J, Paton C, Barnes TRE, Taylor D, Bentall R, Dalto B, Ruffell T, Rose D, Vitoratou S. What side effects are problematic for patients prescribed antipsychotic medication ? The Maudsley Side Effects (MSE) measure for antipsychotic medication. Psychol Med. 47(13) (2017 Oct) 2369-2378
- (56) Soundy A, Roskell C, Stubbs B, Probst M, Vancampfort D. Investigating the benefits of sport participation for individuals with schizophrenia: a systematic review. Psychiatr Danub. 27(1) (2015 Mar) 2-13
- (57) Bernard P, Ninot G. Bénéfices des activités physiques adaptées dans la prise en charge de la schizophrénie : revue systématique de la littérature. L'Encéphale 38 (2012) 280-287
- (58) Ní Dhubhlaing C, Young A, Sahm LJ. Impact of Pharmacist Counselling on Clozapine Knowledge. Schizophr Res Treatment (2017)

- (59) Cates ME, Woolley TW. Effects of a psychiatric clinical rotation on pharmacy students' attitudes toward mental illness and the provision of pharmaceutical care to the mentally ill. *Ment Health Clin.* 7(5) (2018) 194-200
- (60) Blanthorn-Hazell S, Gracia A, Roberts J, Boldeanu A, Judge D. A survey of caregiver burden in those providing informal care for patients with schizophrenia or bipolar disorder with agitation: results from a European study. *Ann Gen Psychiatry* 10 (2018 Feb) 17:8
- (61) Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Jakšić N, Mihaljević-Peš A, Rojnić Kuzman M, Pivac N. Smoking in Schizophrenia : an Updated Review. *Psychiatr Danub.* 30 (Suppl 4) (2018 Jun) 216-223
- (62) Kozak K, George TP. Pharmacotherapy for smoking cessation in schizophrenia : a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 21 (5) (2020) 581-590
- (63) Valenstein M, Kavanagh J, Lee T, *et al.* Using a pharmacy-based intervention to improve antipsychotic adherence among patients with serious mental illness. *Schizophr Bull.* 37(4) (2011) 727-736.
- (64) Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 6 (2011 Jun 15)
- (65) Loison L. Prévention et prise en charge, au comptoir, du premier épisode psychotique chez le jeune adulte. *Sciences pharmaceutiques* (2020) dumas-03109838
- (66) Favard T, Dealberto MJ. « Risque accru de schizophrénie et de psychose chez les immigrés. Données françaises », *L'information psychiatrique*, vol. volume 91, no. 2 (2015) 118-128.
- (67) Van Os J, Pedersen CB, Preben B. Mortensen. "Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis." *American Journal of Psychiatry* 161.12 (2004) 2312-2314.
- (68) Site internet « Solidarité Usagers Psy ». Page CATTP. <https://www.solidarites-usagerspsy.fr/s-occuper-de-soi/cattp/> (Consultée le 16/04/2021)
- (69) Site internet « Psychom ». Page CMP. <https://www.psycom.org/sorienter/le-dictionnaire-des-lieux/centre-medico-psychologique-cmp/> (Consultée le 16/04/2021)
- (70) Site internet « Psychom ». Page CATTP. <https://www.psycom.org/sorienter/le-dictionnaire-des-lieux/centre-daccueil-therapeutique-a-temps-partiel-cattp/> (Consultée le 16/04/2021)

- (71) Site internet « Omedit Normandie ». <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/pharmacie-clinique/bilan-partage-de-medication/bilan-partage-de-medication,3444,4034.html> (Consultée le 16/04/2021)
- (72) C. Abignoli. Les définitions de l'urbain. Site internet aude.gouv.fr. http://www.aude.gouv.fr/IMG/pdf/definition_milieu_urbain_cle58f713.pdf (Consultée le 21/04/2021)
- (73) Définition « rural ». Larousse. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/rural/70273> (Consultée le 21/04/2021)
- (74) Reconnaissances du Vidal® - schizophrénie. Mise à jour du mardi 23 mars 2021 <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/schizophrenie-1620.html#prise-en-charge> (Consultée le 26/04/2021)
- (75) Kondej M, Stępnicki P, Kaczor AA. Multi-Target Approach for Drug Discovery against Schizophrenia. Int J Mol Sci 10 (2018 Oct) 10-19
- (76) Taboulet P. Intervalle QT. (Avril 2020) <https://www.e-cardiogram.com/intervalle-qt-4a-long/> (Consultée le 26/04/2021)
- (77) Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, Weiden PJ, Cheskin LJ. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin Psychiatry 60(4) (1999 Apr) 215-20
- (78) Smogur M. Antipsychotiques et prise de poids. Pharma-flash, volume 36 n°2, (2009)

Annexes

ANNEXE 1 :

Tableau 1 : critères de diagnostic selon le DMS-V
A- Symptômes caractéristiques : deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes pendant une période d'au moins 1 mois (ou moins, si elles ont répondu favorablement au traitement) : • Idées délirantes ; • Hallucinations ; • Discours désorganisé ; • Comportement excessivement désorganisé ou catatonique ; • Symptômes négatifs, par exemple avolition, diminution de l'expression émotionnelle, NB : les idées délirantes ou les hallucinations consistant en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou plusieurs voix conversant entre elles ne sont plus suffisantes à elles seules pour remplir le critère A. Deux symptômes du critère A doivent être présents pour retenir le diagnostic de schizophrénie NB 2 : l'un des deux symptômes doit être idées délirantes, hallucinations ou discours désorganisé. L'association d'une désorganisation du comportement et des symptômes négatifs ne sont plus suffisants à eux seuls pour faire le diagnostic de la schizophrénie.
B- Dysfonction sociale/des activités : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un domaine ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint de la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre).
C- Durée : 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 ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux symptômes ou plus des symptômes figurant dans le critère A présents sous une forme atténuée (par exemple croyances bizarres, perceptions inhabituelles).
D- Exclusion d'un trouble schizoaffectif et d'un trouble de l'humeur : un trouble schizoaffectif et un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques (idées délirantes, hallucinations ou trouble de la pensée formelle) ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.
E- Exclusion d'une affection médicale général/due à une substance : la perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une

drogue donnant lieu à un abus, un médicament) ou à une affection médicale générale.
F- Relation avec un trouble envahissant du développement : en cas d'antécédent de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement pendant l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou les hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins 1 mois ou au moins quand elles répondent favorablement au traitement.

ANNEXE 2 :

QUESTIONNAIRE : Le pharmacien d'officine et le patient souffrant de schizophrénies

Bonjour, je m'appelle Lucie Caillebotte et dans le cadre de ma thèse d'exercice pour obtenir le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie (filière Officine), je mène une étude sur la prise en charge des patients souffrant de schizophrénies dans vos pharmacies. Ce questionnaire est anonyme. Je vous remercie d'avance pour vos réponses !

Question 1 (Réponse obligatoire) : êtes-vous ?

- Pharmacien(ne)
- Préparateur(trice)

Question 2 (Réponse obligatoire) : votre département d'exercice ?

- Calvados (14)
- Manche (50)
- Orne (61)

Question 3 (Réponse obligatoire) : l'officine où vous travaillez se trouve-t-elle ?

- En milieu urbain
- En milieu rural

Question 4 (Réponse obligatoire) : avez-vous dans votre patientèle des patients souffrant de schizophrénies ?

- Oui
- Non

SECTION 1 : Quelles-sont vos connaissances sur les traitements de prise en charge ?

Question 5A (Réponse obligatoire) : Sur les molécules ?

- Très bonnes
- Bonnes
- Partielles
- Insuffisantes
- Très insuffisantes

Question 5B (Réponse obligatoire) : Sur les mécanismes d'action de celles-ci ?

- Très bonnes
- Bonnes
- Partielles
- Insuffisantes
- Très insuffisantes

Question 5C (Réponse obligatoire) : Sur l'efficacité de celles-ci ?

- Très bonnes
- Bonnes
- Partielles
- Insuffisantes
- Très insuffisantes

Question 5D (Réponse obligatoire) : Sur les effets indésirables liés à ces traitements ?

- Très bonnes
- Bonnes
- Partielles
- Insuffisantes
- Très insuffisantes

Question 5E (Réponse obligatoire) : Sur les règles de prescription et de délivrance ? (ex : clozapine)

- Très bonnes
- Bonnes
- Partielles
- Insuffisantes
- Très insuffisantes

Question 5F (Réponse obligatoire) : Sur les interactions médicamenteuses ?

- Très bonnes
- Bonnes
- Partielles
- Insuffisantes
- Très insuffisantes

SECTION 2 : Lors de la délivrance au comptoir :

Question 6A (Réponse obligatoire) : Avez-vous des aprioris ou des gênes à servir ce type de patient au comptoir ?

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Question 6B (réponse à choix multiples) : si vous avez répondu « oui » à la question 6A, quels sont vos aprioris ou gênes ?

- Comportement « bizarre » du patient
- Échange compliqué avec le patient
- Compréhension du traitement par le patient diminué
- Discours incohérent du patient
- Regard fuyant du patient
- Peur d'une réaction violente du patient
- Autre (réponde libre)

Question 7 (Réponse obligatoire) : en comparaison d'un tiers patient, accordez-vous plus ou moins de temps ou un temps équivalent aux patients souffrant de schizophrénies lors d'une délivrance de médicament ?

- Plus de temps
- Temps équivalent
- Moins de temps
- Ne se prononce pas

Question 8A (Réponse obligatoire) : Dans votre officine, qui se présente le plus souvent pour venir chercher le traitement ?

- Le patient souffrant de schizophrénies
- Son entourage
- Les deux

Question 8B : Si vous avez répondu « son entourage » ou « les deux » à la question précédente : l'entourage est-il demandeur de renseignements sur la pathologie et les traitements médicamenteux ?

- Oui
- Non

Question 9A (Réponse obligatoire) : avez-vous déjà été en contact avec le milieu psychiatrique hospitalier ? (Stage lors de vos études, vie professionnelle, vie personnelle...)

- Oui
- Non

- Ne se prononce pas

Question 9B : si vous avez répondu « oui » à la question 8A : suite à cette expérience, votre image du patient souffrant de schizophrénies a-t-elle évolué ? (Moins de stigmatisation ou d’aprioris, meilleure connaissance de la pathologie ou des traitements, ...)

- Oui
- Non

Question 10 (Réponse obligatoire) : connaissez-vous les adresses des structures d’accompagnement (CMP, CATTP) situées à proximité de votre officine, pour pouvoir orienter le patient vers elles en cas de besoin ?

- Oui
- Non
- Je ne connais pas l’existence de ces structures

SECTION 3 : Et dans le futur ?

Question 11A (Réponse obligatoire) : seriez-vous intéressé(e) pour étendre les diverses missions du pharmacien d’officine (bilan partagé de médication, entretiens pharmaceutiques, etc.) aux patients souffrant de schizophrénies et à leur entourage ?

- Intéressé(e)
- Pas intéressé(e)
- Ne se prononce pas

Question 11B : Si vous avez répondu "intéressé(e)" à la question précédente, vous sentez-vous suffisamment formé(e) pour réaliser ces missions auprès des patients souffrants de schizophrénies ?

- Oui
- Non

Question 11C : Si vous avez répondu "non" à la question précédente, seriez-vous intéressé(e) pour suivre une formation (DPC, DU ou autre) afin de pouvoir réaliser au mieux ces missions ?

- Oui
- Non



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

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

TITRE

ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE SUIVI DES PATIENTS SOUFFRANT DE
SCHIZOPHRENIES

Résumé

La schizophrénie est une maladie complexe, aux multiples formes, qui touche environ 1% de la population. Le parcours de soins fait intervenir de nombreux praticiens aux spécialités diverses et variées. Depuis l'évolution des traitements de prise en charge, à compter de la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, on assiste à une désinstitutionnalisation de ces patients qui, en raison de cette avancée thérapeutique, doivent fréquenter les officines et, naturellement place le pharmacien d'officine au centre de ce parcours de soins.

Cette thèse a pour objet d'analyser la schizophrénie dans toutes ses composantes, mais également la place et le positionnement du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette maladie. Pour ce faire, un état des lieux a été conduit sur les départements du Calvados, de la Manche et de l'Orne en 2020. Ce bilan a mis en évidence des points forts et des points perfectibles dans l'intervention de ce professionnel de santé. Le rôle du pharmacien d'officine ne saurait néanmoins être contesté. Ce dernier est indispensable dans le suivi des patients souffrant de schizophrénies. Pour renforcer ce positionnement, des évolutions/améliorations pourraient être mises en place afin d'optimiser une prise en charge plus favorable aux patients.

TITLE

ROLE OF DISPENSARY PHARMACIST IN THE FOLLOW-UP OF PATIENTS SUFFERING FROM
SCHIZOPHRENIAS

Summary

Schizophrenia is a complex disease, with many forms, affecting approximately 1% of the population. The care pathway involves a lot of practitioners with various specialties. Since the development of management treatments, starting from the second half of the 20th

century, we have witnessed a deinstitutionalization of these patients who, because of this therapeutic advance, must frequent pharmacies and, naturally, place the dispensary pharmacist at the center of this treatment path.

The purpose of this thesis is to analyze schizophrenia in all its components, but also the place and positioning of the dispensary pharmacist in the management of this disease. To achieve that, an inventory of the situation was conducted in 2020 in the departments of Calvados, Manche and Orne. This assessment highlighted strengths and weaknesses in the intervention of this healthcare professional. Nevertheless, the role of the dispensary pharmacist cannot be challenged. He is essential in the follow-up of patients suffering from schizophrenias. To strengthen this positioning, changes / improvements could be put in place to optimize a more favorable care for patients.

Mots-clés

Schizophrénie, pharmacien d'officine, comptoir, prise en charge