



HAL
open science

Facteurs déterminant la prescription d'antipsychotiques dans la schizophrénie

Vincent Bresdin

► **To cite this version:**

Vincent Bresdin. Facteurs déterminant la prescription d'antipsychotiques dans la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03794356

HAL Id: dumas-03794356

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03794356>

Submitted on 3 Oct 2022

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

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

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES DE PSYCHIATRIE)

Par

Bresdin Vincent

Né le 21/12/1993 à Ermont (95120)

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2022

**Facteurs déterminant la prescription
d'antipsychotiques dans la schizophrénie**

Sous la direction du Dr Laforgue Édouard-Jules

Composition des membres du Jury :

Présidente : Professeur Grall-Bronnec Marie, PU-PH, Nantes Université

Professeur Sauvaget Anne, PU-PH, Nantes Université

Professeur Victorri-Vigneau Caroline, PU-PH, Nantes Université

Remerciements

Au Professeur Marie Grall-Bronnec : Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse, votre implication dans notre formation est remarquable. Je vous remercie tout particulièrement pour votre accompagnement et votre enseignement dans mon parcours.

Au Professeur Anne Sauvaget : Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, votre énergie et votre écoute dans nos projets professionnels est d'un grand soutien durant notre internat, merci pour votre implication.

Au Professeur Caroline Victorri-Vigneau : Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, avoir pu travailler avec vous et votre équipe fut une grande chance dans mon parcours interne, votre amour de l'enseignement et votre pédagogie est un modèle.

Au Docteur Édouard Laforgue : Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, ton sérieux et ton expertise m'ont beaucoup apporté dans la réalisation de cette thèse mais aussi dans ma pratique en tant que médecin, je te remercie encore.

À ma mère et mon père, leur soutien inconditionnel dans mes études malgré les nombreuses difficultés que j'ai pu traverser dès leur début. L'amour de vos métiers respectifs a toujours été une inspiration pour moi.

À mon frère sur qui je peux compter à tout moment de ma vie, ton soutien à toujours été très précieux.

À mes grands-parents source d'amour inépuisable, merci d'avoir toujours été là. Une pensée toute particulière à Claude.

Aux médecins qui m'ont accompagné durant l'internat.

À mes chefs-amis : Andoni et Baptiste, ce fut un vrai plaisir d'avoir pu travailler à vos côtés.

À mes amis rencontrés durant l'internat qui m'ont permis de passer de formidables années en Loire Atlantique.

Aux membres des soirées JDR du mardi, source de moment mémorable et de grande création d'amitié durant l'internat, merci Pierre, Malcolm, Audrey et Jean-Baptiste

Au tutorat santé Paris 7 ayant illuminé mes premières années de médecine avec tant de rencontres formidables.

À mes vieux amis du Val-d'Oise Romain, Jordan, Adrien et Lucille qui m'ont soutenu depuis tant d'années et que je garde dans mon cœur malgré la distance.

À Ophiucus qui m'a permis de vivre un externat de médecine de la meilleure des manières, merci Antoine, Guillaume, Yves et bien évidemment Hugo mon compatriote nantais à présent.

Et pour finir Léa, merci de m'accompagner au quotidien, merci de me soutenir (encore plus pendant la rédaction de cette thèse). Je t'aime.

Sommaire

1. Introduction	6
1.1 Cas clinique	7
1.1.1 <i>Éléments biographiques</i>	7
1.1.2 <i>Antécédents</i>	7
1.1.3 <i>Histoire de la maladie</i>	7
1.1.4 <i>Évolution clinique et thérapeutique</i>	8
1.2 Épidémiologie et historique	9
1.3 Recommandations et questionnement scientifique	11
1.4 Rôle des antipsychotiques dans la relation médecin-malade dans le cadre de la schizophrénie	15
1.4.1 <i>Tolérance et acceptation des traitements</i>	15
1.4.2 <i>Notion de consentement et psychiatrie</i>	15
2. Méthode	17
2.1 Design de l'étude	17
2.2 Participants	17
2.3 Mesures	18
2.3.1 <i>Caractéristiques sociodémographiques</i>	18
2.3.2 <i>Caractéristiques des mécanismes de prise de décision</i>	18
2.3.3 <i>Connaissance de l'indication des traitements antipsychotiques</i>	18
2.3.4 <i>Caractéristiques des traitements antipsychotiques</i>	18
2.3.5 <i>Caractéristiques du patient</i>	19
2.3.6 <i>Perception des antipsychotiques</i>	19
2.4. Aspects éthiques	19
2.5. Analyses statistiques	19
3. Résultats	21
3.1 Description de la population d'étude	21

3.2 Description des mécanismes de prise de décision	22
3.3 Caractéristiques des traitements antipsychotiques	23
3.3.1 <i>Traitement de 1ère et de 2ème intention</i>	23
3.3.2 <i>Caractéristiques principales des traitements</i>	24
3.4 Caractéristiques du patient	25
3.5 Description et comparaison des groupes "expérience" et "recommandations"	27
3.5.1 <i>Analyse univariée</i>	27
3.5.2 <i>Analyse multivariée</i>	29
3.6 Perception des antipsychotiques (tolérance / efficacité)	29
4. Discussion	31
4.1 Description des résultats	31
4.1.1 <i>Sur quoi se basent les psychiatres pour choisir un antipsychotique ?</i>	31
4.1.2 <i>Différence entre les groupes</i>	31
4.2 Description de la perception des antipsychotiques	35
4.2.1 <i>Efficacité</i>	35
4.2.2 <i>Tolérance</i>	36
4.2.3 <i>Différence entre les groupes</i>	37
4.2.4 <i>Poly prescription d'antipsychotique : le cas français</i>	38
4.3 Forces et faiblesses	39
4.4 Reprise du cas clinique	40
4.5 Perspectives : comment améliorer les choses ?	40
5. Conclusion	42
6. Annexes	43
7. Bibliographie	59

1. Introduction

Durant mon internat en psychiatrie, la pathologie qui m'a le plus questionnée est la schizophrénie, que ce soit par sa diversité clinique ou son caractère souvent aigu au moment de l'apparition des premiers symptômes. La prise en charge globale qui en découle illustre bien l'impact de ce trouble. La question pharmaco-psychiatrique en lien m'a alors intrigué avec cette palette thérapeutique si vaste pour différents patients atteint de la même pathologie. Si je devais résumer ma pensée concernant les antipsychotiques, j'emploierais cette question : "pourquoi lui et pas un autre ?", question que je me suis posée depuis le début de l'internat et que je continue à me poser et à poser à mes collègues aujourd'hui.

C'est autour de cette question que s'est développée la réflexion de cette thèse. Lors de mes différents stages, j'ai été amené à voir tant de réponses différentes à cette simple question que je me suis interrogé sur les mécanismes à l'œuvre derrière cette prise de décision. Durant nos études, nous avons pourtant tendance à apprendre qu'il existe une sorte de ligne de conduite à travers les différentes recommandations. En partant de ce postulat, il semblait d'autant plus questionnant qu'il existe des prises de décisions si différentes sur une pathologie dont on connaît pourtant les signes principaux retrouvés chez la majorité des patients.

Pour répondre à ces interrogations, j'ai voulu demander directement aux psychiatres ce qui, d'après eux, avait le plus de poids dans leur prise de décision et comment ces éléments varient sur une même population de psychiatres. Dans un premier temps nous allons illustrer cette problématique au sein d'un cas clinique représentatif des interrogations qui traversent les psychiatres lors de l'instauration d'un traitement. Par la suite nous ferons le point sur l'histoire des antipsychotiques et leur place dans le traitement de la schizophrénie. Pour finir, nous présenterons les résultats d'une étude sur les facteurs impliqués dans la prise de décision des psychiatres pour la prescription d'antipsychotique et nous discuterons ces résultats en amenant quelques perspectives pour améliorer la prescription du clinicien.

1.1 Cas Clinique

1.1.1 Éléments biographiques

Monsieur M a fait partie de ces questionnements au moment de son arrivée dans l'unité où je travaillais à l'époque. Homme de 21 ans, né en France, d'origine comorienne tout comme ses deux parents séparés lors de sa petite enfance. Sa mère ainsi que ses deux sœurs, avec qui il a toujours vécu, sont également à Nantes depuis 10 ans tout comme lui.

Monsieur M a effectué une scolarité sans retard et a décroché un bac général. Sur le plan social, il n'a pas eu de difficulté durant son enfance bien qu'il évoque un isolement plus marqué depuis son arrivée à la faculté, sans nommer de souffrance en lien. Actuellement monsieur M est en 2ème année de BTS comptabilité et étudie au sein de l'université de Nantes. Il vit dans un appartement étudiant depuis 3 ans, logement qu'il a investi et dans lequel il vit en autonomie.

1.1.2 Antécédents

Le patient déclare ne pas avoir d'antécédents somatiques ou psychiatriques au moment de son hospitalisation. Il déclare ne pas consommer de toxiques.

1.1.3 Histoire de la maladie

Sa symptomatologie a débuté par des troubles du comportement à type d'agitation psychomotrice accompagnée d'une soliloquie, dans un contexte d'examen à la faculté. Le patient rapporte à cette période des troubles du sommeil importants avec des angoisses massives associées aux examens qui approchaient.

Rapidement, le patient a présenté des idées délirantes à thématiques multiples. Dans un premier temps, ce sont des idées à thématique mégalomane qui prennent le devant de la scène avec la conviction d'avoir compris l'intégralité du codage informatique et de maîtriser particulièrement le sujet des crypto monnaies et des NFT (Non Fungible Token) ce qui allait faire de lui "un homme riche". Le tableau s'est poursuivi par des idées de persécution non systématisées autour des élections présidentielles de 2022 et d'autres événements de l'actualité.

Malgré la présence d'une symptomatologie délirante fournie, le patient ne présentait que peu de symptômes dit "négatifs" ce qui lui a permis de se rendre à ses examens. Durant ceux-ci c'est la gravité de la désorganisation psychique qui a alerté ses enseignants qui ont contacté les secours.

1.1.4 Évolution clinique et thérapeutique

Suite à cela, le patient se voit adressé aux urgences psychiatriques de Nantes puis hospitalisé en soin sous contrainte devant un diagnostic de bouffée délirante aiguë. Il a reçu aux urgences psychiatriques de l'olanzapine avant son admission dans le service d'hospitalisation. Lors de son entrée dans le service l'agitation psychomotrice très importante a nécessité la mise en place d'une chambre de soins intensifs pour permettre un apaisement psychique. Au début de l'hospitalisation, le traitement par olanzapine est interrompu au profit de la rispéridone.

Il est important de noter que durant la période d'agitation psychomotrice le patient a également reçu, en plus de la rispéridone, de la cyamémazine et du diazépam dans un but d'apaisement psychique rapide. Cette bi-thérapie antipsychotique a été interrompue au bout de 7 jours d'hospitalisation. Le patient est finalement sorti d'hospitalisation au bout de 13 jours avec un traitement par palipéridone injectable car plus simple à gérer pour lui.

Par la suite, le patient a intégré un programme d'éducation thérapeutique afin d'améliorer ses connaissances sur la pathologie et les thérapeutiques utilisées. Jusqu'à ce jour, le patient n'a pas présenté de nouvelle décompensation de sa pathologie nécessitant une hospitalisation et il est toujours suivi en consultation au centre médico-psychologique.

Il faut garder à l'esprit que ce cas clinique présente une première décompensation chez un patient ne rapportant pas d'antécédents psychiatriques et qu'au vu de la temporalité il reste délicat d'affirmer une schizophrénie, un trouble bipolaire ou autre. Le seul diagnostic indiscutable à cette étape est celui d'une première bouffée délirante aiguë, son inscription dans un trouble psychiatrique chronique ne pouvant être assurée que par l'évolution au long terme et l'élimination d'une cause organique.

Dans ce cas clinique, plusieurs questions émergent quant à la thérapeutique médicamenteuse reçue : pourquoi avoir interrompu l'olanzapine à la faveur de la rispéridone ? Quelle est la place d'un traitement antipsychotique retard précoce prescrit après à peine deux semaines d'hospitalisation d'un premier épisode ? De plus, certaines associations de traitements ne présentent pas de sens sur le plan pharmacologique ou ne sont pas indiquées dans le cadre des recommandations médicales ; pour autant cette prise en charge n'est pas si exceptionnelle d'après mon expérience personnelle. Mais alors quels sont les mécanismes de prise de décision sur le plan thérapeutique, pourquoi avoir utilisé ces traitements et pas d'autres ?

1.2 Épidémiologie et historique des antipsychotiques

La schizophrénie est une des pathologies majeures du domaine de la psychiatrie. Elle représente une source de désinsertion et de stigmatisation du côté des patients (1–3). La prévalence de la schizophrénie représente plus de 400 000 patients pris en charge dans l'hexagone. Cette maladie présente une prévalence située entre 0.7 et 1% dans la population générale (4,5). Elle représente la 8ème cause d'incapacité chez les 15-44 ans dans le monde (6). En plus d'être incapacitante, la pathologie est un facteur de risque accru de décès par suicide qui représente 10% des causes de décès chez les patients atteints de schizophrénie (7). La compréhension et la prise en charge de cette pathologie sont des enjeux de santé publique majeurs pour notre société.

L'étude clinique de ce trouble a occupé de nombreux psychiatres à travers le temps, depuis ses premières descriptions dans le début du 20ème siècle avec Bleuler (8) jusqu'à nos jours avec les classifications cliniques internationales de la CIM (Classification Internationale des Maladies) ou du DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). L'évolution de sa prise en charge est le reflet d'un changement plus global de la psychiatrie au sens large, avec notamment la neurobiologie et la psychopharmacologie qui sont devenues des courants de recherche scientifique majeurs à ce jour.

Une des grandes révolutions dans la prise en charge de cette pathologie reste la découverte des traitements antipsychotiques dans les années 1950 par Delay et Deniker à l'hôpital Saint-Anne (9). Suite à des recherches sur les antihistaminiques de synthèse dans le domaine de l'anesthésie, la chlorpromazine va être synthétisée pour la première fois et va devenir le premier "neuroleptique" utilisé en psychiatrie. La chlorpromazine va être utilisée et commercialisée comme traitement de la schizophrénie en 1952 (10,11). C'est à partir de ce traitement que les connaissances en neurobiologie au sujet de la schizophrénie vont faire de grandes avancées. Il ne sera découvert que quelques années plus tard l'action anti-dopaminergique des antipsychotiques, suite à l'amendement des symptômes extrapyramidaux induits et corrigés par l'introduction d'un précurseur dopaminergique (12).

L'hypothèse neurobiologique dopaminergique de la schizophrénie prend forme suite à cette découverte. C'est grâce à cette hypothèse vis à vis du rôle de la dopamine dans la schizophrénie que les récepteurs dopaminergiques D2 vont être considérés comme la cible principale dans le traitement de la schizophrénie et les antipsychotiques synthétisés par la suite vont avoir comme propriété commune d'antagoniser ces récepteurs (13). La caractérisation des molécules antipsychotiques se fera en fonction de différentes propriétés décrites dans la classification des neuroleptiques de Delay et Deniker.

Les pathologies schizophréniques ne vont malheureusement pas toutes répondre de manière optimale lors de l'utilisation d'un antipsychotique. Dans les années 1970-1980, le patient souffrant de schizophrénie va plus être représenté au travers des effets indésirables des traitements antipsychotiques (syndrome extra pyramidal, sédation,...), que sous les traits d'une personne retrouvant un fonctionnement indemne de trouble, comme on peut le voir dans la culture populaire avec des films tels que "Vol au-dessus d'un nid de coucou" (Miloš Forman, 1975).

Cette influence des effets secondaires se verra même dans la manière de nommer les traitements, le terme neuroleptique apparaissant peu après la découverte de la chlorpromazine, et découlant directement des effets indésirables, notamment le syndrome extra-pyramidal. Ce terme reste encore à ce jour largement employé malgré une volonté de nos professeurs de pharmacologie de préférer le terme d'antipsychotique qui, lui, indique l'action principale du médicament, soit son efficacité sur les manifestations psychotiques.

Cette question autour des effets indésirables importants liés aux antipsychotiques a permis la synthèse de nouvelles molécules : les antipsychotiques de seconde génération (APSG) dans les années 1980-1990, qui sont alors décrits comme moins pourvoyeurs d'effets indésirables neurologiques. Ces avancées permettent des modifications au niveau de la prise en charge des troubles schizophréniques en recherchant une meilleure tolérance des traitements. C'est ainsi que dans le développement des APSG les propriétés pharmacologiques recherchées étaient une action sur le récepteur sérotoninergique (5-HT_{2A}) en plus des autres récepteurs déjà ciblés par les neuroleptiques. Les effets sont alors de type antagoniste vis à vis du récepteur 5-HT_{2A} permettant l'augmentation de la libération de dopamine en aval du striatum, ce qui entraîne une diminution du syndrome extrapyramidal (14,15).

Grâce à ces évolutions sur le plan médical et neurobiologique les connaissances sont en perpétuel mouvement. La clozapine illustre ces mouvements. Cet antipsychotique découvert en 1958 puis utilisé dans les années 60 présente comme élément notable peu d'effets indésirables extrapyramidaux, ce qui le différencie des autres antipsychotiques découverts avant lui. A cette époque, l'absence d'effets indésirables ne va pas être bénéfique à sa diffusion. Dans les années 50-60 la dyskinésie était un signe d'action thérapeutique dans la classification de Delay et Deniker; la clozapine, n'entraînant que peu cet effet, va être perçue comme peu efficace et ne sera que faiblement utilisée par les médecins. La clozapine va être commercialisée dans les années 70 avant d'être mise de côté suite à "l'épidémie finlandaise" d'agranulocytose déclenchée rapidement après sa

mise sur le marché (11). La clozapine sera ré-introduite sur le marché à partir de la fin des années 80 suite à l'étude de Kane et al (16) démontrant la supériorité de son efficacité dans les schizophrénies résistantes. Actuellement, son indication dans la schizophrénie est soumise à cette condition de résistance tout en étant le seul traitement recommandé dans ce cas. Sa prescription est obligatoirement associée à une surveillance hématologique.

Ainsi, il apparaît que les antipsychotiques diffèrent entre eux du fait de leur tolérance mais aussi de leur efficacité. Aujourd'hui, on compte plus de 25 antipsychotiques (dont 6 atypiques) ayant une AMM¹ dans la schizophrénie en France (4). En partant de ces constats, il semble légitime de se demander sur quelles bases les psychiatres s'appuient-ils pour choisir tel ou tel antipsychotique ?

1.3 Recommandations et questionnement scientifique

Les conditions d'utilisation d'un médicament sont définies dans son RCP². Toutefois, quand plusieurs traitements possèdent une AMM pour la même pathologie, comment choisir ?

Il existe pour conseiller les médecins dans leur choix de prescription des recommandations de bonne pratique émanant d'autorités de santé (en France, la HAS³) ou de sociétés savantes qui proposent des "guidelines" tirées des connaissances scientifiques actuelles. Malgré cela, la décision ne reste pas chose aisée, les différentes guidelines pouvant présenter des différences entre elles.

Le tableau 1 présente les recommandations françaises (HAS) et internationales (APA, BAP, Canadian schizophrénie guideline, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists ainsi que la NICE et le WFSBP) (4,17–22). On peut noter une certaine similarité sur la question de la clozapine comme seul traitement de référence dans les schizophrénies résistantes. Pour autant, on remarque qu'au niveau des autres lignes de traitement il semble difficile d'avoir une ligne de conduite unanime. La question de l'efficacité supérieure de la clozapine sur les autres antipsychotiques est confirmée par des méta-analyses récentes telles que celle de Huhn et al. (annexe n°1), qui a comparé différents antipsychotiques en fonction de leur efficacité sur les différents symptômes du trouble schizophrénique et de leur tolérance.

Si l'on prend le cas de la France, les recommandations HAS et les autorisations de mise sur le marché fournissent des cadres de prescription pour les médecins et peuvent être opposables en cas

¹ Autorisation de mise sur le marché

² Résumé des caractéristiques du produit

³ Haute autorité de santé

de problématique sur le plan thérapeutique et médico-légal (23,24). Dans les recommandations françaises (HAS 2007) il n'est indiqué nulle part de bi-thérapie dans le cadre du traitement de la schizophrénie, ou alors dans des cadres bien spécifiques de schizophrénie résistante. On remarque pour autant que les bi-thérapies d'antipsychotiques sont monnaie courante dans les hôpitaux psychiatriques (25). Cette association peut paraître contre-intuitive lorsque l'on sait que d'un point de vue pharmacologique l'association de plusieurs antagonistes du récepteur dopaminergique D2 va provoquer une compétition d'affinité au récepteur, nous empêchant de prédire quel traitement va être efficace pour le patient (26).

On peut imaginer facilement que l'appréciation personnelle des psychiatres possède donc une place non négligeable dans la prise de décision finale. Ajoutons que si certaines guidelines vont dans la même direction, elles se gardent généralement de préciser quelle molécule spécifique est à employer, comme si une certaine équivalence pouvait exister à propos de l'efficacité des traitements antipsychotiques à l'exception de la clozapine.

La prise de décision finale revient donc au psychiatre qui doit faire son choix parmi les antipsychotiques disponibles, toujours en recherchant la molécule la plus adaptée pour le patient en concertation avec ce dernier quand cela est possible.

On pourrait donc supposer que les connaissances empiriques prennent parfois le dessus sur les recommandations officielles quitte à mettre le prescripteur dans une position à risque sur le plan réglementaire. Néanmoins ces problématiques de prescription "hors-recommandations" témoignent de la difficulté de soigner les patients souffrant de schizophrénies.

Actuellement, peu d'études se sont intéressées à la perception des traitements par les médecins et aux facteurs déterminant la prise de décision lors de la mise en place d'un traitement par rapport à un autre. Les études les plus représentées dans la littérature sont des études épidémiologiques qui se penchent sur les patterns de prescriptions afin de voir quels traitements sont majoritairement prescrits et s'il y a ou non des prescriptions hors AMM (25,27-32). Il n'est jamais question des mécanismes entrant en jeu dans la prise de décision ou des raisons pour lesquelles telle prescription est faite plutôt qu'une autre.

Quelques études se sont penchées sur les facteurs influençant le choix de traitement. En France, l'étude Samalin et al. a évalué les modalités de prescriptions des psychiatres français dans la prise en charge du trouble bipolaire (33). Cette étude a pu mettre en évidence une grande proportion

de choix de traitement réalisée par les praticiens se basant principalement sur l'expérience personnelle.

L'étude soulève aussi la question d'une certaine exception française, certains praticiens considérant que les guidelines issues du monde anglo-saxon ne pourraient s'appliquer aux patients français.

Il semble donc important de changer de point de vue et de se placer en amont de la prescription médicamenteuse en tant que telle pour étudier la perception des psychiatres quant aux traitements antipsychotiques qu'ils prescrivent au quotidien.

Le choix de la prescription passe évidemment par la prise en compte des données scientifiques, mais aussi par la clinique et la relation médecin-patient. Ces éléments sont d'autant plus importants en psychiatrie où la maladie n'est pas forcément visible et souvent mal acceptée par le patient. Cette particularité liée au trouble psychiatrique met la relation entre le patient et le soignant au centre de la réflexion thérapeutique, même médicamenteuse.

Tableau 1 : Recommandations françaises et internationales des prescriptions d'antipsychotiques dans le cadre du traitement d'une schizophrénie (4,17-22)

	HAS	APA	BAP	Canadian schizophrénie guideline	NICE	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	WFSBP
Traitement médicamenteux en 1ère intention	APSG (à choisir parmi: amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, rispéridone)	APSG ou APPG	APSG ou APPG (choix du patient en connaissance de cause)	APSG	APSG ou APPG	amisulpride aripiprazole quétiapine rispéridone ziprasidone	APSG ou APPG
Traitement médicamenteux en 2ème intention	APSG ou APPG	APSG ou APPG	APSG ou APPG	APSG ou APPG	APSG ou APPG	amisulpride aripiprazole quétiapine rispéridone ziprasidone	APSG ou APPG
Traitement médicamenteux en 3ème intention (ou plus)	clozapine	clozapine	clozapine	clozapine	clozapine si 2 AP essayé dont 1 APSG	olanzapine en 3ème intention clozapine en 4ème intention	clozapine si 2 AP essayé dont 1 APSG
Association de plusieurs antipsychotiques	Switch d'AP ou schizophrénie résistante	Pas de recommandation	Pas de recommandation	Pas de recommandation	Switch d'AP	Switch d'AP	Pas de recommandation
Place du traitement injectable	Rechute sur non observance	Demande du patient ou Patient non observant	Demande du patient ou Patient non observant	Patient non observant	Demande du patient ou Patient non observant	Demande du patient ou Patient non observant	Demande du patient
Dans le cadre de la sédation rapide	loxapine cyamémazine halopéridol	0	AP avec une action sur les récepteur H1, α1 ou 5HT2	0	0	BZD	Benzodiazépine ou APSG ou APPG association déconseillée

APA : American Psychiatric Association

HAS: Haute autorité de santé

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

BAP : British Association for Psychopharmacology

WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

AP : Antipsychotiques

APSG : Antipsychotique de seconde génération

APPG : Antipsychotique de première génération

BZD : Benzodiazépines

1.4 Rôle des antipsychotiques dans la relation médecin-malade dans le cadre de la schizophrénie

Pendant longtemps en France, le modèle paternaliste était majoritaire dans la relation médecin-patient. Ce modèle prônait une communication unilatérale et asymétrique du praticien vers le patient. L'information est alors transmise d'une personne "sachante" ou "expert" vers une personne "ignorante" en demande d'information. Dans ce modèle, le médecin estime prendre la meilleure décision pour le patient sans le concerter. Cette position a pu amener à des refus de transmission d'information vers le patient sous couvert du principe de non malfeasance. Ce rapport vertical entre soignant et soigné pouvait faire fi de la question de consentement libre et éclairé. Le médecin est alors le seul décisionnaire de la ligne de conduite thérapeutique pour la pathologie du patient (34,35).

Ce n'est que plus tardivement que la question de la tolérance et du consentement entre dans la discussion de la prise en charge des patients. Le modèle paternaliste va être remis en cause par les patients et associations de patients avec une volonté d'être intégrés dans les décisions médicales concernant leurs maladies.

1.4.1 Tolérance et acceptation des traitements

Nous avons vu précédemment qu'initialement, lors de l'introduction des antipsychotiques, c'est via leur effets secondaires que l'efficacité du traitement était estimée (11). Aujourd'hui, l'image des antipsychotiques et de la schizophrénie, au sens plus large, souffre encore du poncif du patient schizophrénique n'étant que l'ombre de lui-même, rigide et ayant perdu toutes capacités sociales, image qui n'aide pas le thérapeute dans son introduction de traitement.

L'évolution de la recherche pharmacologique a également permis d'affiner les effets des antipsychotiques et donc d'en améliorer la tolérance. Ces avancées, portées par l'évolution des pratiques, entraînent le psychiatre dans une prescription de plus en plus sur mesure vis-à-vis du patient, avec une attention particulière sur l'obtention d'une tolérance optimale.

1.4.2 Notion de consentement et psychiatrie

Depuis les années 90, la relation médecin-patient évolue en France avec le passage vers un modèle de décision partagée ou égalitaire, caractérisée par des échanges horizontaux et une participation active entre patient et médecin. Le patient est alors apte à choisir pour sa santé. La connaissance scientifique du médecin a alors autant d'importance que la connaissance et le ressenti

du patient sur sa pathologie. Les prises de décision thérapeutique se font alors de manière conjointe et toujours avec l'accord des deux parties (34). La recherche de consentement est une obligation légale (28). Cette meilleure communication, associée à l'éducation sur la maladie et le traitement, entraîne une meilleure adhésion aux décisions thérapeutiques (36).

Ces évolutions éthiques au sein de la relation médecin-patient possèdent une résonance particulière en psychiatrie de par les pathologies rencontrées. Le propre de certaines pathologies psychiatriques, dont les pathologies psychotiques, réside dans leur incompréhension par le patient et dans leur opposition avec la réalité. Cette problématique de l'insight en psychiatrie a forcément des répercussions non négligeables sur la manière dont il est possible pour le médecin de faire circuler l'information (34).

Lors de telles situations, il est difficile pour le psychiatre de maintenir le concept de consentement libre et éclairé tout en respectant le devoir de soin qui lui incombe (37). L'un des outils majeurs au cours de nombreuses décompensations reste le recours au soin sans consentement. Cet outil est entériné par la loi et autorise le psychiatre à prendre des décisions malgré l'opposition possible du patient pour lui permettre de retrouver sa capacité de discernement (38). Pour autant, cette disposition ne couvre pas la mise en place de traitement de fond mais uniquement de thérapeutique d'urgence permettant un apaisement. Il sera donc dans tous les cas nécessaire d'attendre un apaisement du patient et d'obtenir son adhésion pour introduire un traitement curatif.

Mais quid des traitements de fond initiés dans ce contexte? Comment permettre au patient de reprendre confiance dans la transparence de la transmission de l'information et ainsi assurer une compréhension et une acceptation du traitement sur le long cours. C'est un équilibre à trouver pour le thérapeute entre soins sans consentement, recommandations de bonne pratique et estimation empirique des effets des traitements ; équilibre qu'il faut pouvoir réévaluer avec le patient à distance de l'épisode aigu.

Ces différents points, combinés à la modification de la relation médecin-malade ces vingt dernières années, allant d'une relation paternaliste à une relation horizontale de co-sachant, a enrichi le processus de décision au niveau thérapeutique. On peut le voir à travers le développement de l'éducation thérapeutique des patients ou de la pair-aidance, illustrant l'importance attribuée aujourd'hui au patient dans sa propre prise en charge.

La décision partagée, qui aujourd'hui est un pilier central des prises en charge médicales, ne peut se faire sans le développement de thérapeutiques possédant une tolérance au quotidien viable pour le patient et permettant une continuité de l'observance. Cette évolution de la pratique entraîne forcément des répercussions sur le profil des molécules administrées dans les troubles schizophréniques. S'ajoute à cela une meilleure connaissance des risques à long terme de nombreux traitements (39,40) permettant un recul sur la balance bénéfice/risque et ainsi une délivrance d'information au patient pour justifier du seuil de tolérance de ces traitements. La délivrance de cette information est forcément tributaire de la perception que les médecins eux-mêmes vont avoir de ces traitements.

Devant tous ces éléments, face à la feuille blanche de l'ordonnance, quels facteurs interviennent chez les psychiatres dans le choix de prescription d'un traitement antipsychotique ?

2. Méthode

2.1. Design de l'étude

Notre étude s'appuie sur un questionnaire créé pour cette thèse à destination des médecins psychiatres. Il s'agit d'une étude qualitative, transversale, non interventionnelle qui visait à évaluer les facteurs déterminant la prescription d'antipsychotiques dans la schizophrénie.

Le recueil des données s'est fait via la diffusion du questionnaire par mail avec une demande de participation à l'étude avant de débiter le questionnaire.

L'objectif principal de notre étude est la description des facteurs influençant la prise de décision lors de la prescription d'antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie.

Les objectifs secondaires vont être (i) l'identification des caractéristiques sociodémographiques, de connaissance d'indication de facteurs liés au patient, des psychiatres se basant sur les recommandations dans leur décision de choix d'un antipsychotique comparativement aux psychiatres se basant sur leurs connaissances personnelles, (ii) l'identification des facteurs prédictifs d'un choix fait selon les recommandations et (iii) la description de la perception des antipsychotiques par les prescripteurs.

Le questionnaire intégral est disponible en annexe (annexe n°2).

2.2. Participants

Les participants de cette étude sont des médecins titulaires d'un DES de psychiatrie ou exerçant en tant que psychiatre (équivalence professionnelle) ainsi que des internes de spécialité (psychiatrie) en activité professionnelle, de Loire-Atlantique et de Vendée.

2.3. Mesures

2.3.1 Caractéristiques sociodémographiques

Ont été recueillis: l'âge, le genre, la durée d'exercice en tant que psychiatre, le type d'exercice professionnel (hospitalier, ambulatoire, mixte, ...), le département d'exercice et l'existence ou non d'une formation spécifique en pharmacologie.

2.3.2 Caractéristiques des mécanismes de prise de décision

Les cinq facteurs suivants ont été évalués quant à leur importance dans le mécanisme de prise de décision avec une cotation sur une échelle numérique allant de 1 (absent) à 5 (très importante) :

- Expérience personnelle des traitements
- Formation en congrès / conférences
- Formations personnelles
- Recommandations françaises
- Guidelines internationales

2.3.3 Connaissance de l'indication des traitements antipsychotiques

Les participants étaient interrogés sur les traitements qu'ils considéraient comme de première et de deuxième intention dans le traitement de la schizophrénie parmi la liste suivante : amisulpride, aripiprazole, clozapine, halopéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone, zuclophenthixol.

2.3.4 Caractéristiques des traitements antipsychotiques

Les caractéristiques suivantes des antipsychotiques ont été évaluées quant à leur place dans le choix d'un traitement sur une échelle numérique allant de 1 (nulle) à 5 (très importante) :

- L'efficacité du traitement
- La tolérance du traitement
- La connaissance / expérience personnelle du produit
- La disponibilité en forme injectable

2.3.5 Caractéristiques du patient

Les caractéristiques suivantes des patients ont été évaluées quant à leur place dans le choix d'un traitement sur une échelle numérique allant de 1 (absente) à 5 (très importante):

- La clinique du patient
- L'adhésion au traitement
- Les antécédents d'effets indésirables liés aux antipsychotiques
- Les antécédents somatiques

2.3.6 Perception des antipsychotiques

Les différents antipsychotiques ont été évalués quant à la tolérance perçue sur une échelle numérique (0 = Mauvaise tolérance, 10 = Tolérance excellente) et l'efficacité perçue sur une échelle numérique (0 = Nulle, 10 = Très efficace).

Les différents antipsychotiques évalués étaient: amisulpride, aripiprazole, clozapine, cyamémazine, halopéridol, loxapine, olanzapine, palipéridone, quétiapine, rispéridone et zuclophenthixol.

2.4. Aspects éthiques

Les participants ont fourni un consentement éclairé avant de répondre à l'enquête. L'anonymat et la confidentialité ont été assurés tout au long de l'enquête, aucune donnée permettant l'identification des participants n'a été recueillie.

L'étude a été soumise au GNEDS (Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé).

2.5. Analyses statistiques

Les réponses au questionnaire ont été recueillies via un fichier Excel et analysées statistiquement par la suite. Seuls les questionnaires intégralement complétés ont été analysés.

Les variables qualitatives seront décrites par le pourcentage de chaque modalité. Les variables continues seront décrites par leur médiane [IQR].

Pour comparer les psychiatres se basant principalement sur les recommandations et ceux sur leur expérience, deux groupes ont été constitués en fonction de la réponse à la question «Quel est le facteur principal sur lequel vous vous basez pour le choix d'un antipsychotique dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique ?». Le groupe « recommandations » avec les réponses

Recommandations françaises et Guidelines internationales et le groupe « expérience » avec les réponses Expérience personnelle des traitements, Formations personnelles et Formations en congrès/conférences.

La connaissance des recommandations de traitement de première intention a été catégorisée en fonction des réponses à la question « Parmi les traitements suivants, quels sont ceux que vous considérez de première intention dans le traitement d'un trouble schizophrénique ? ». Pour être catégorisé « bonne connaissance des indications », les sujets devaient avoir coché au minimum les traitements suivants : aripiprazole, amisulpride, rispéridone et ne pas avoir coché la clozapine. Pour ce critère, nous nous sommes basés sur la recherche d'une base minimale consensuelle quant aux recommandations présentées dans le tableau 1⁴.

Une analyse univariée sera conduite, avec comme variable de réponse l'appartenance à un groupe de réponses selon les recommandations ou selon l'expérience et comme variables explicatives le sexe, l'impact des formations personnelles, le type d'exercice, la durée d'exercice, la principale caractéristique du traitement, la principale caractéristique du patient et la connaissance du traitement de première intention. Une analyse de régression logistique multivariée sera conduite en incluant l'ensemble des variables ayant une p-value inférieure à 0.2 en univarié.

Une différence est considérée significativement différente si elle correspond à une p-value inférieure à 0.05. Les analyses sont réalisées avec le logiciel R version 4.1.1

⁴ La quétiapine et l'olanzapine n'étaient pas attendues obligatoirement. Les recommandations HAS ont été édictées antérieurement à la mise à disposition de la quétiapine en France, et l'olanzapine ne fait pas partie des traitements de première intention selon le RANZCP. La clozapine n'est jamais mentionnée comme traitement de première intention.

3. Résultats

3.1 Description de la population d'étude

Notre population se compose de 74 sujets qui ont rempli intégralement le questionnaire, majoritairement des femmes (60.8%), avec un âge compris entre 25 et 40 ans pour 74.3% des sujets de l'étude.

Les sujets de l'échantillon sont majoritairement des médecins psychiatre thésés (59.8%) et les internes représentent 39,2% de l'échantillon.

La grande majorité des sujets exercent au sein de l'hôpital (94.6%) avec, comme type d'exercice le plus représenté, une mixité entre ambulatoire et hospitalisation (43.2%). La plupart des sujets exercent en Loire-Atlantique (94.6%).

Seulement 11 sujets (14.9%) ont une formation spécifique en psycho-pharmacologie dans cette étude. Parmi ces 11 sujets formés, 8 sujets de l'échantillon se sont formés de manière personnelle via plusieurs DU, DIU ou maîtrise. Le reste (3 sujets) présente une formation au sein même de leur parcours en tant qu'interne avec un passage en stage de pharmacologie avec tropisme sur les psychotropes.

Tableau 2 : échantillon d'étude

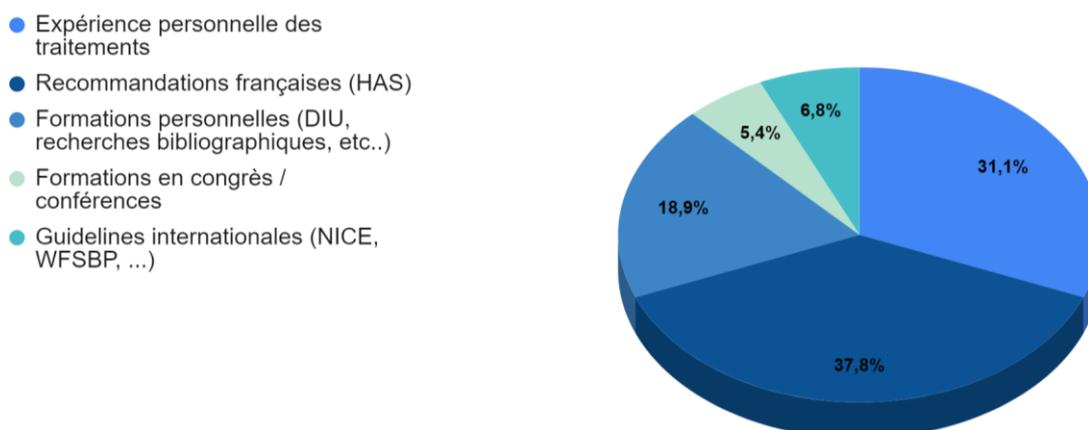
	n(%)
Age (années)	
[25-30]	32 (43,2%)
[31-40]	23 (31,1%)
[41-50]	13 (17,6%)
51+	6 (8,1%)
Genre	
Femme	45 (60,8%)
Homme	29 (39,2%)
Temps d'exercice professionnel	
Interne	29 (39,2%)
< 10 ans	19 (25,7%)
[10 ans - 20 ans]	18 (24,3%)
> 20 ans	8 (10,8%)
Type d'exercice principal	
Hospitalier : hospitalisation	19 (25,7%)
Hospitalier : ambulatoire/consultation	14 (18,9%)
Hospitalier : urgences	5 (6,8%)
Hospitalier : liaison	0 (0%)
Hospitalier : mixte (ambulatoire/hospitalisation)	32 (43,2%)
Libéral	3 (4,0%)
Clinique	1 (1,4%)
Département d'exercice	
Loire-Atlantique	70 (94,6%)
Vendée	4 (5,4%)
Formation spécifique en psycho-pharmacologie	
Oui	11 (14,9%)
Non	63 (85,1%)

3.2 Description des mécanismes de prise de décision

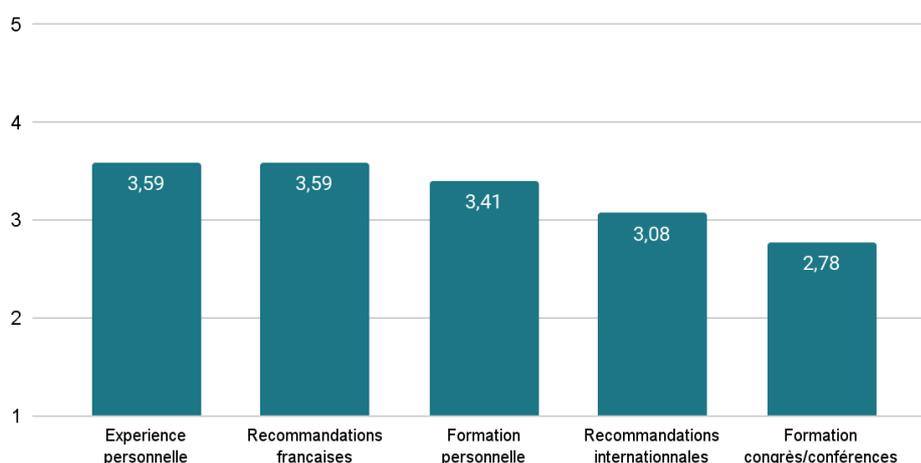
Les participants ont déclaré comme facteur principal dans leur prise de décision dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique les recommandations françaises HAS (37.8%), suivi de près par l'expérience personnelle des traitements (31.1%). Les formations personnelles (DIU, recherches bibliographiques,..) n'arrivent qu'ensuite (18.9%). Pour finir, on retrouve les guidelines internationales (6.8%) et les formations en congrès (5.4%).

Pour l'évaluation individuelle de chaque facteur, on retrouve des moyennes proches entre tous les facteurs malgré une légère avance pour les recommandations HAS et l'expérience personnelle avec, pour tous les deux, une moyenne de 3.59, suivies par la formation personnelle (3.41), les recommandations internationales (3.08) puis la formation en congrès (2.78).

Graphique 1 : Facteur principal de prise de décision



Graphique 2 : Impact moyen des facteurs principaux de prise de décision



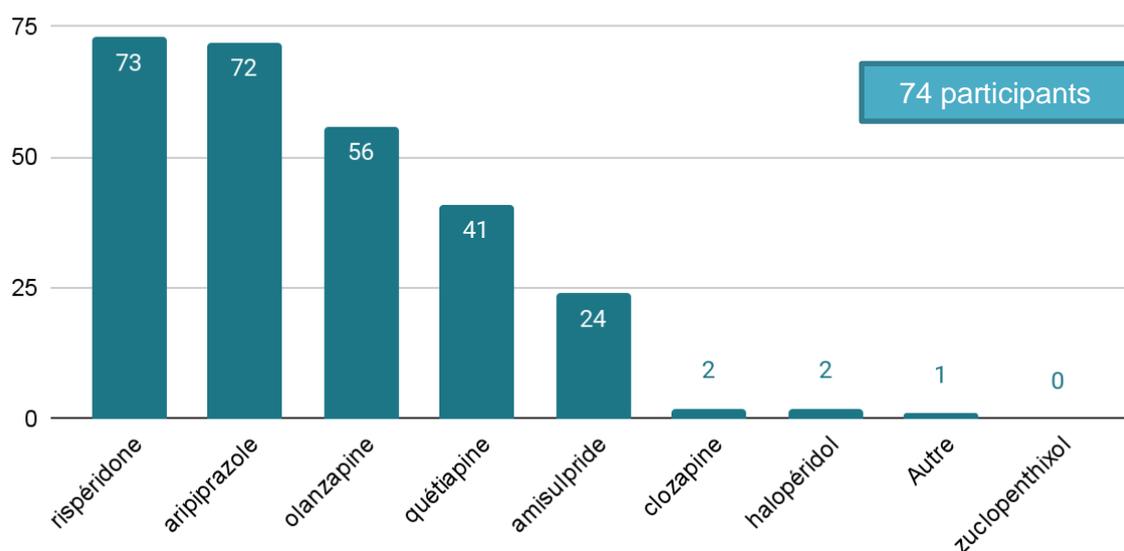
3.3 Caractéristiques des traitements antipsychotiques

3.3.1 Traitement de 1ère et de 2ème intention

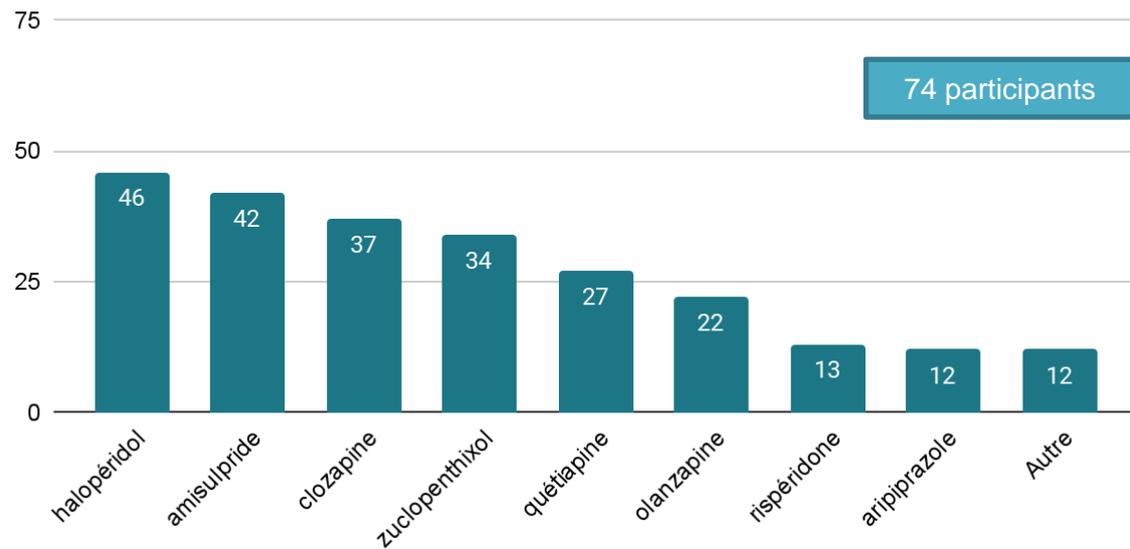
Dans le cadre des traitements considérés comme de 1ère intention, une large majorité des sujets de notre échantillon déclare la rispéridone et l'aripiprazole, respectivement à 98.6% et 97.3%, comme traitements de 1ère intention dans la prise en charge de la schizophrénie. Dans le peloton de tête on peut également noter l'olanzapine (75.7%), la quétiapine (55.4%) puis l'amisulpride (32.4%) moins représentés. La clozapine et l'halopéridol sont cités pour 2.7% tandis que le zuclopenthixol n'est considéré par aucun sujet de l'étude comme traitement de 1ère intention.

On retrouve plus de diversité dans les traitements considérés de 2ème intention avec en tête l'halopéridol (62.2%) suivi par l'amisulpride (56.8%) et la clozapine (50%). Le zuclopenthixol est aussi représenté avec 34 sujets (45.9%) qui le déclarent comme un traitement de 2ème intention, ce qui le place devant la quétiapine (36.5%), l'olanzapine (29.7%), la rispéridone (17.6%), l'aripiprazole (16.2%) et les autres antipsychotiques de 1ère génération (16.2%).

Graphique 3 : Distribution des réponses quant aux antipsychotiques de première intention dans le trouble schizophrénique



Graphique 4 : Distribution des réponses quant aux antipsychotiques de deuxième intention dans le trouble schizophrénique



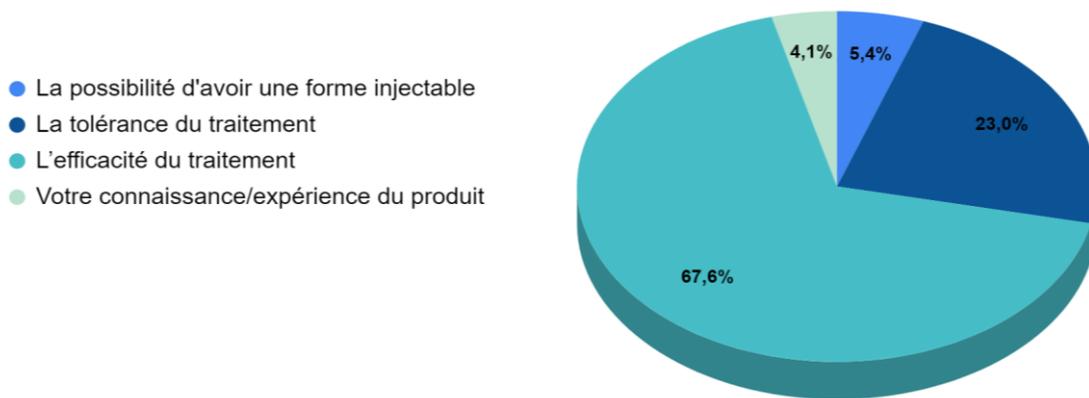
3.3.2 Caractéristiques principales des traitements

Dans le cadre des caractéristiques du traitement antipsychotique, l'efficacité est considérée par 67.6% des sujets de l'étude comme le facteur principal à prendre en compte dans le choix du traitement. Cette caractéristique se retrouve bien loin devant la tolérance (23%), la possibilité d'une forme injectable (5.4%) ou la connaissance personnelle du produit (4.1%).

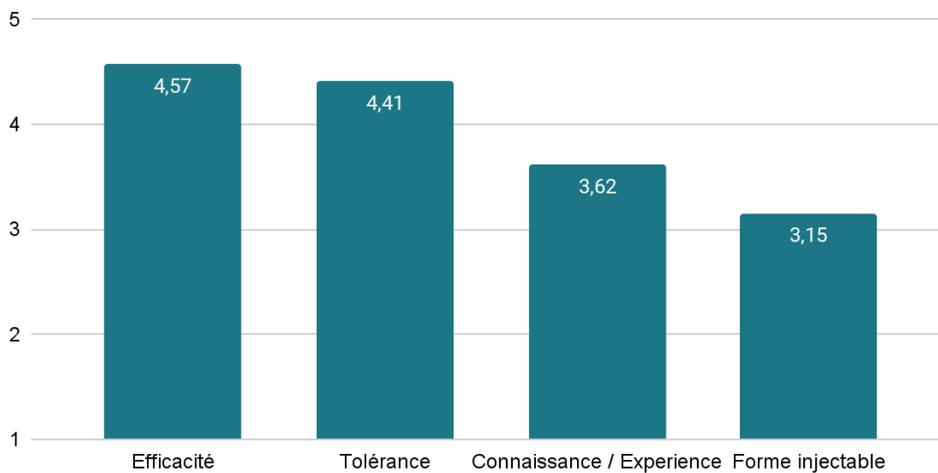
Pour l'évaluation par une échelle numérique de ces facteurs, l'efficacité du traitement se retrouve toujours en tête avec une moyenne de 4.57, mais dans ce cas-là suivie de près par la tolérance avec une moyenne de 4.41.

Plus à distance, on retrouve la connaissance personnelle (3.62) et la possibilité d'avoir une forme injectable au traitement (3.15).

Graphique 5 : Caractéristique principale du traitement



Graphique 6 : Impact moyen des caractéristiques principales du traitement



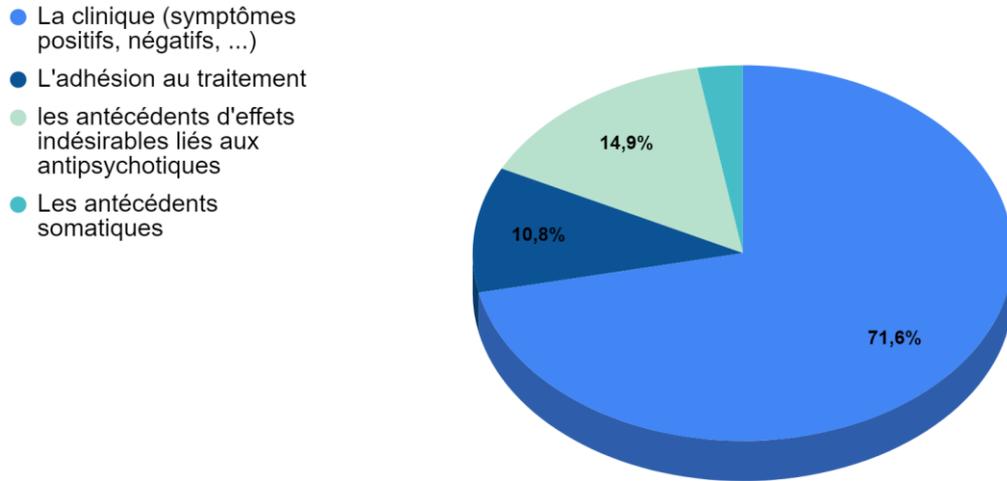
3.4 Caractéristiques du patient

La clinique du patient est considérée, pour près de $\frac{3}{4}$ des sujets (71.6%), comme la caractéristique principale chez le patient à prendre en compte dans la mise en place d'un traitement antipsychotique. Les antécédents d'effets indésirables liés aux antipsychotiques sont quant à eux 2ème (14.9%) suivis par l'adhésion au traitement (10.8%) et les antécédents somatiques (2.7%).

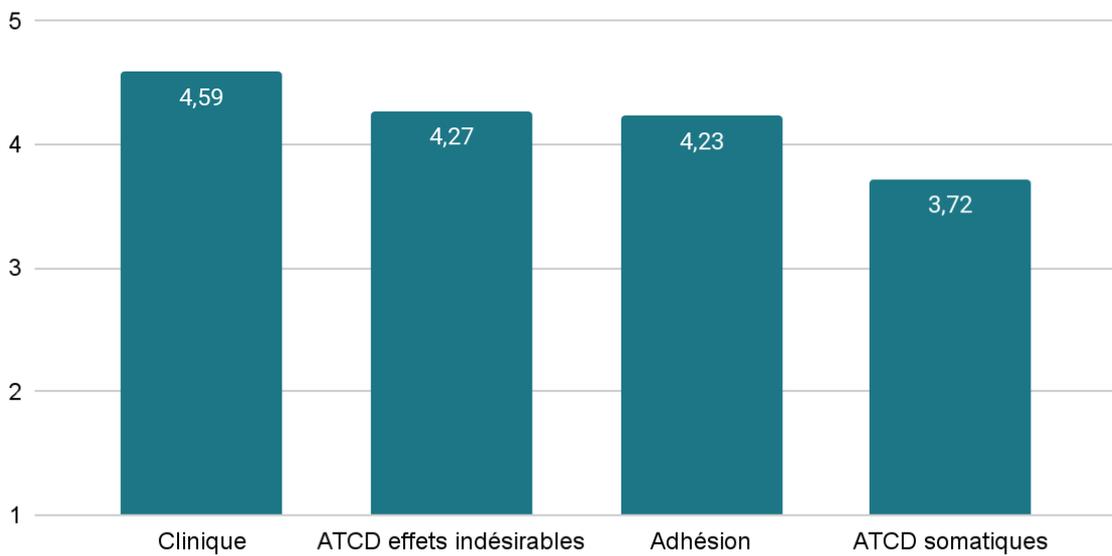
Sur une échelle numérique allant de 1 à 5, la clinique du patient reste devant avec une moyenne de 4.59. Cependant les antécédents d'effets indésirables et l'adhésion au traitement ne sont pas très loin avec respectivement 4.27 et 4.23 de moyenne. Les antécédents somatiques ont quant à

eux une moyenne de 3.72 et restent donc bons derniers dans les critères ayant un rôle du côté du psychiatre pour introduire un traitement.

Graphique 7 : Caractéristique principale du patient



Graphique 8 : Impact moyen des caractéristiques principales du patient



3.5 Description et comparaison des groupes "expérience" et "recommandations"

Nous avons créé ces deux groupes en nous basant sur le facteur considéré comme principal pour nos répondants dans leur choix de prescription d'antipsychotique. Le groupe "expérience" regroupe 41 sujets (55% de l'échantillon). Le second groupe "recommandations" comporte 33 sujets (45% de l'échantillon).

3.5.1 Analyse univariée

On remarque que les deux groupes présentent des différences d'âge et de durée d'exercice significatives, avec des sujets plus jeunes ayant une durée d'exercice de moins de 10 ans dans le groupe "recommandations".

On ne retrouve pas de différence en ce qui concerne le genre, le type d'exercice professionnel, la localisation géographique ni la présence d'une formation spécifique (DIU, FST,...).

Si l'on se place sur les échelles numériques des facteurs principaux de prise de décision, on observe une différence uniquement sur l'impact des recommandations françaises qui va être plus important dans le groupe "recommandations" (4.2 de moyenne contre 3.1 pour le groupe "expérience").

Les sujets du groupe "recommandations" ont significativement une meilleure connaissance des traitements recommandés en première intention. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes quant aux caractéristiques propres des traitements pour définir la prise de décision lors de la prescription. Pour autant, si l'on s'attarde sur les échelles numériques, on remarque alors que l'impact de la connaissance du produit est plus important dans le groupe "expérience" (3.8 de moyenne contre 3.4 pour le groupe "recommandations"). Nous ne retrouvons pas de différence entre les deux groupes concernant la caractéristique principale du patient et ce quel que soit la forme d'évaluation.

Tableau 3 : Analyse univariée des groupes d'intérêt

Groupe facteur principal	Modality	Expérience	Recommandations	OR	CI	p-value
Sexe	Femme	23	22	1		
	Homme	18	11	0.64	[0.24;1.64]	0.36
Impact des formations personnelles	Non	36	27	1		
	Oui (FST, DU, DIU,...)	5	6	1.6	[0.44;6.08]	0.47
Type d'exercice	Clinique/Libéral	2	2	1		Global: 0.94
	Hospitalier : ambulatoire/consultation	8	6	0.75	[0.07;7.79]	0.8
	Hospitalier : hospitalisation	9	10	1.11	[0.11;10.91]	0.92
	Hospitalier : mixte (ambulatoire/hospitalier)	19	13	0.68	[0.07;6.3]	0.72
Durée d'exercice	Hospitalier : urgences	3	2	0.67	[0.04;10.03]	0.76
	Supérieur à 10 ans	21	5	1		Global: < 0.001
	Inférieur à 10 ans	11	8	3.05	[0.82;12.35]	0.1
Principale caractéristique du traitement	Interne	9	20	9.33	[2.84;35.78]	< 0.001
	L'efficacité du traitement	25	25			
	La possibilité d'avoir une forme injectable	4	0			
	La tolérance du traitement	9	8			
Principale caractéristique du patient	Votre connaissance/expérience du produit	3	0			
	L'adhésion au traitement	5	3	1		Global: 0.88
	La clinique (symptômes positifs, négatifs, ...)	30	23	1.28	[0.28;6.75]	0.75
	les antécédents d'effets indésirables liés aux antipsychotiques	5	6	2	[0.32;14.22]	0.46
Traitement de première intention	Les antécédents somatiques	1	1	1.67	[0.05;54.46]	0.75
	Mauvaise connaissance	33	19	1		
	Bonne connaissance	8	14	3.04	[1.1;8.9]	0.035

3.5.2 Analyse multivariée

Dans l'analyse multivariée, nous avons étudié les variables ayant une p-value inférieure à 0.2 dans l'analyse univariée, ainsi que le sexe. Une seule variable est significative : la durée d'exercice (OR : 9.87 [2.46 ; 48.34]) qui est prédictive d'une prescription basée sur les recommandations comparée à une prescription basée sur l'expérience.

Tableau 4 : Analyse multivariée des groupes d'intérêt

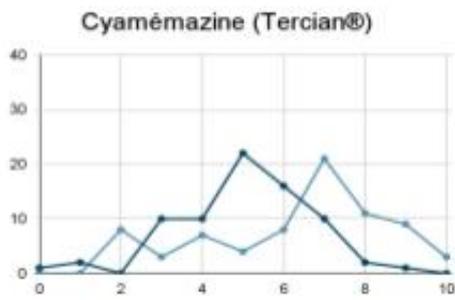
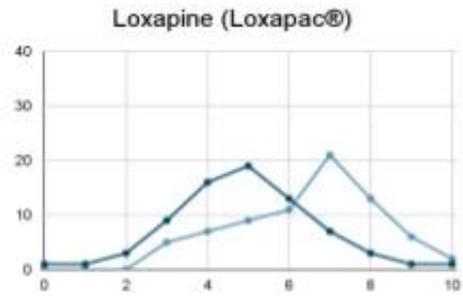
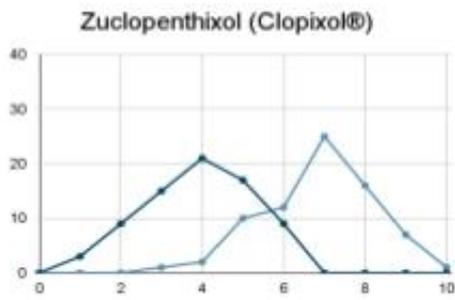
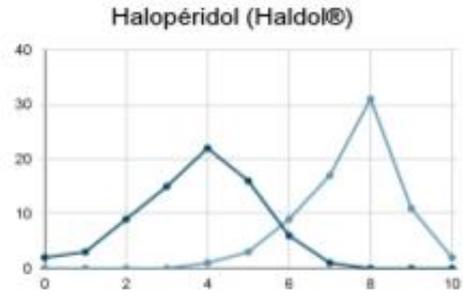
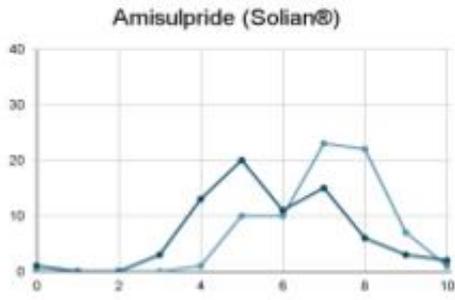
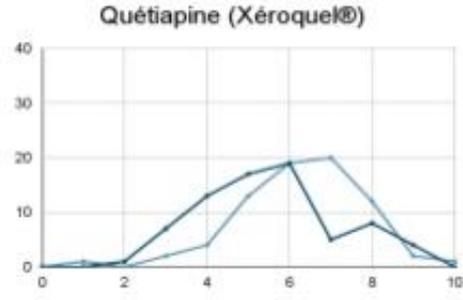
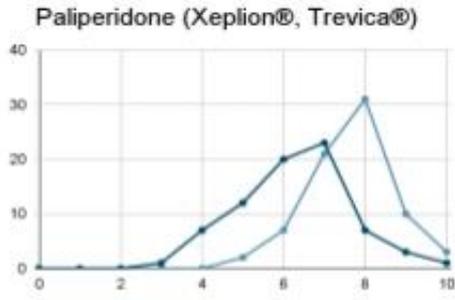
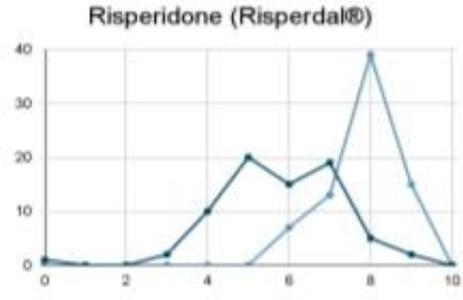
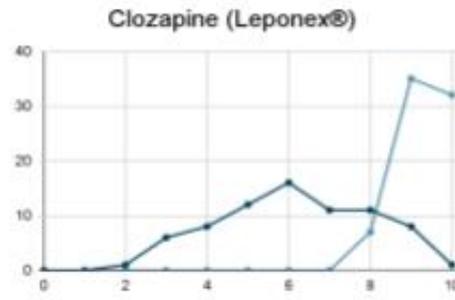
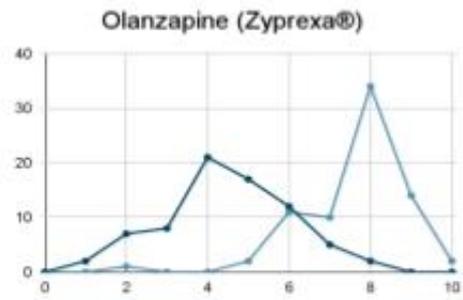
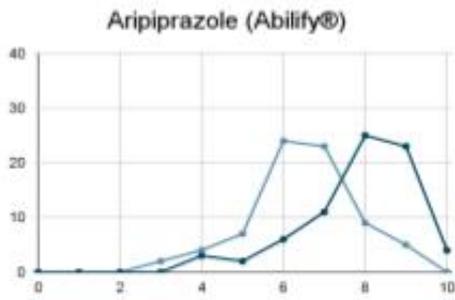
	OR	p-value	conf.low	conf.high
Sexe Homme	0.40	0.14	0.11	1.29
Formation spécifique (FST, DU, DIU,...)	1.53	0.61	0.31	8.25
Type d'exercice Hospitalier : ambulatoire/consultation	0.21	0.24	0.01	2.91
Type d'exercice Hospitalier : hospitalisation	0.27	0.31	0.02	3.45
Type d'exercice Hospitalier : mixte (ambulatoire/hospitalier)	0.28	0.29	0.02	3.18
Type d'exercice Hospitalier : urgences	0.18	0.27	0.01	3.73
Durée d'exercice : Inférieur à 10 ans	3.37	0.11	0.79	16.30
Durée d'exercice : Interne	9.87	0.00	2.46	48.34
Traitement de première intention	2.32	0.21	0.64	8.94

3.6 Perception des antipsychotiques (tolérance / efficacité)

Si l'on regarde les efficacités perçues par les sujets de l'étude vis-à-vis des différents antipsychotiques, on remarque que la clozapine se détache des autres avec une moyenne à 9.3 / 10, loin devant les autres antipsychotiques. Si l'on se place dans les groupes des antipsychotiques de seconde génération, en dehors de la clozapine, la rispéridone et la palipéridone sont considérés comme les plus efficaces (respectivement 7.8 et 7.7) suivis par l'olanzapine (7.6), l'amisulpride (7.1), l'aripiprazole (6.5) et la quétiapine (6.3). Dans le groupe des antipsychotiques de 1ère génération l'halopéridol est devant avec 7.6, suivi par le zuclopenthixol (6.9) et les deux antipsychotiques "sédatifs" que sont la loxapine (6.5) et la cyamémazine (6.3).

On retrouve des résultats différents en ce qui concerne la tolérance perçue, avec en chef de file l'aripiprazole loin devant les autres avec une moyenne à 7.9/10. Dans le groupe des antipsychotiques de seconde génération, hors aripiprazole, on retrouve dans l'ordre décroissant la palipéridone (6.3), la clozapine (6.1), l'amisulpride (5.8), la rispéridone (5.8), la quétiapine (5.5) et l'olanzapine (4.8). Dans le groupe des antipsychotiques de première génération, on a dans un premier temps les sédatifs avec la cyamémazine (5) et la loxapine (4.9) suivis par le zuclopenthixol (3.9) et l'halopéridol (3.7).

Graphique 9



- Efficacité perçue
- Tolérance perçue

4. Discussion

4.1. Description des résultats

4.1.1 *Sur quoi se basent les psychiatres pour choisir un antipsychotique ?*

Le but principal de notre étude était de savoir sur quels critères les psychiatres se basent en priorité au moment de choisir un antipsychotique chez un patient présentant une pathologie schizophrénique. Les recommandations françaises arrivent, malgré tout, devant l'expérience personnelle et possèdent donc une place majeure dans la prise de décision au sein des psychiatres de notre population d'étude. Pourtant, on remarque que 70% des psychiatres de notre population ne connaissent pas bien ces recommandations, comme l'attestent les réponses à la question sur les antipsychotiques indiqués en première intention (annexe 3).

On remarque, au demeurant, qu'une grande partie des psychiatres de notre étude met en avant une expérience personnelle, des formations personnelles ou des formations en congrès / conférences comme facteur principal dans leur prise de décision ; cette information peut nous interroger au vu du faible nombre de participants possédant une formation pharmacologique à part entière (15% de notre échantillon).

Les guidelines internationales sont quant à elles considérées comme moins impactantes et n'arrivent qu'après dans l'aide à la prise de décision. Ces résultats semblent concordants avec une étude passée concernant le traitement de la maladie bipolaire où les recommandations internationales étaient loin derrière l'expérience personnelle et les recommandations françaises (33). Lors de cette étude, les chercheurs se sont donc interrogés sur les raisons de cette mise à l'écart des recommandations internationales par les médecins français. Ce qui est ressorti du côté des sujets était lié à la prise en charge psychiatrique française qui, à leurs yeux, n'avait que peu de similitudes avec les prises en charges des études anglo-saxonnes (33). Cette exception française ressentie par les médecins semble se retrouver dans notre étude également. Il semble intéressant au vu de ces résultats d'estimer la part empirique dans la prise de décision des prescriptions au sein de la psychiatrie.

En ce qui concerne les médicaments considérés de première intention, les psychiatres de l'étude répondent en quasi-unanimité que la rispéridone et l'aripiprazole relèvent de la 1ère intention. La rispéridone est, de par sa longue histoire dans le traitement de la schizophrénie (AMM obtenue en 1995 (41)), et du fait de sa large utilisation en vie réelle, l'un des antipsychotiques de seconde génération les plus prescrits en France et se retrouve naturellement dans ces premiers choix (31,42–

44). L'aripiprazole, qui est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 (26,45), est de fait potentiellement moins efficace sur les symptômes psychotiques mais permet en contrepartie une meilleure tolérance neurologique.

Pour autant, et malgré une définition des réponses dites vraies assez large avec une base consensuelle minimale, peu de psychiatres dans notre étude ont connaissance des recommandations en ce qui concerne les antipsychotiques de première intention. Cette constatation est similaire que l'on se place dans le groupe se basant sur celles-ci pour prescrire ou dans le groupe se basant sur son expérience. Il est donc important de comprendre quels traitements ne prennent pas place dans l'esprit des psychiatres de notre étude lors de l'introduction d'un traitement de première intention et qui le devraient au vu des recommandations.

On peut notamment s'étonner de l'absence de l'amisulpride, souvent oublié alors que bien présent dans la plupart des guidelines, que ce soit françaises ou internationales (Tableau 1).

La quétiapine ne fait pas partie des traitements de premières intentions retrouvés dans les guidelines françaises du fait de son AMM qui a été accordée en 2010, soit 3 ans après la parution des recommandations (46). Il semble intéressant au vu de ces résultats de s'interroger sur la régularité de la mise à jour des recommandations françaises, qui datent de 2007 pour la schizophrénie (4).

La faible proportion de l'olanzapine dans les traitements de première intention est en lien avec les tendances scientifiques actuelles, qui le considèrent comme un traitement de 2ème voire de 3ème intention à présent (22, 47, 48) du fait de ses effets indésirables connus sur le plan métabolique (26, 39, 40).

Lorsque que l'on s'attarde sur les antipsychotiques considérés de deuxième intention (graphique 4), on remarque qu'aucun antipsychotique ne fait l'unanimité pour les sujets de notre étude. Il est surprenant que les antipsychotiques de seconde génération de première intention ne soient pas plus cités ici, et de trouver une forte prévalence de la clozapine non indiquée à ce stade. C'est l'apparition des antipsychotiques de 1ère génération qui est la plus notable ici avec l'halopéridol et le zuclopendixol dans les 4 premiers choix. Cette présence des antipsychotiques de première génération est retrouvée tant dans les recommandations françaises qu'internationales (Tableau 1).

Si l'on se réfère aux recommandations l'intégralité de la pharmacopée proposée, en dehors de la clozapine, aurait dû se retrouver comme potentiel traitement de seconde ligne. Dans notre étude, seule une molécule remporte plus de la moitié des voix. Il est également important d'ajouter

que les traitements dit de première intention ne se retrouvent pas par la suite dans la seconde ligne, comme si l'utilisation de l'une de ces molécules excluait l'autre dans les suites de la prise en charge.

En ce qui concerne les caractéristiques du traitement, l'efficacité et la tolérance sont les deux facteurs les plus importants dans la prise de décision des psychiatres qui ont répondu à notre étude. Le facteur "possibilité d'avoir une forme injectable" n'est que très peu retenu alors que cette discussion revient régulièrement à l'hôpital face à des patients avec un défaut d'observance élevé. Cette absence de prise en compte de la présence ou non d'une forme retard peut étonner au vu des avancées sur le sujet. Pour les praticiens, la forme retard est surtout une option coercitive dans un but d'obligation de soins chez les patients non observants comme relevé par Lindenmayer et al (49).

La mise en place d'une forme retard peut prendre sens dans une volonté de fournir un choix au patient et un confort supplémentaire quant à la prise et ainsi améliorer son rythme de vie (50). L'idée de se cantonner à cette galénique pour permettre une vérification de la prise semble réductrice mais pourrait expliquer la place de ce critère dans la prise de décision.

Concernant les caractéristiques du patient, la clinique du patient semble être le facteur principal incontesté ; pour autant aucune recommandation ni aucun résumé de caractéristiques de produit ne fait de différence au niveau des symptômes cliniques. La prise de décision sur cet élément dans le choix de molécules antipsychotiques interroge et fait écho à une expérience personnelle des psychiatres acquise au chevet des patients.

L'adhésion au traitement est là aussi d'une grande importance au vu des réponses de notre étude. Cette recherche de l'adhésion du patient semble s'inscrire dans la relation médicale moderne avec un positionnement horizontal et une recherche de compréhension de la part du patient.

La faible importance des effets indésirables et de l'impact au niveau somatique laisse entendre la nécessité d'une prescription rapide dans les premiers temps de la pathologie, avec une balance bénéfique/risque qui semble être orientée majoritairement vers la résolution de la pathologie psychiatrique. Il est probable que ces problématiques prennent plus de place lors de la réflexion d'un traitement à plus long terme ou lors de l'ajustement du traitement dans une prise en charge globale. Notre questionnaire ne portant que sur les critères lors de la première introduction d'un traitement antipsychotique, il pourrait être intéressant de voir si ces critères évoluent en fonction de la ligne de traitement à laquelle se situe le patient.

4.1.2 Différence entre les groupes

À partir de nos résultats, on remarque que les psychiatres qui vont avoir tendance à se baser sur leur connaissance personnelle sont ceux avec une expérience professionnelle plus longue, qui semble être la résultante des connaissances théoriques et de leur expérience pratique établie directement au contact des patients.

Les jeunes psychiatres eux suivent les guidelines de manière plus précise en lien avec un apprentissage basé sur l'évidence-based medicine. Le fait de s'appuyer sur les recommandations va permettre un raisonnement analytique plus important chez ces jeunes praticiens et permettre une mise en place de traitement de première intention plus en adéquation avec les avancées et les consensus scientifiques.

Cependant, le taux de connaissance globale des recommandations reste faible dans notre étude : en effet, seulement 22 sujets entrent dans la catégorie "bonne connaissance des indications" (30% de l'échantillon). Cette faible connaissance des indications interroge, notamment quant aux potentielles implications en cas de prescriptions hors-AMM.

Cela pose question quant à la répartition des facteurs principaux pour ce groupe "expérience" ; on peut émettre l'hypothèse que, plus les psychiatres ont une expérience de terrain importante, moins ils vont prendre en compte les guidelines dans leur prise de décision. Cette tendance pourrait être délétère pour le patient quand on peut voir dans certaines études telles que Doros et al que le suivi des guidelines est associé à une rémission plus importante dans le cadre du trouble schizophrénique (51).

Pour autant, les réponses des deux groupes ne présentent pas de différence concernant les caractéristiques principales prises en compte dans le choix de prescription d'un antipsychotique, tant vis-à-vis des traitements que des caractéristiques des patients. Les deux groupes mettent en avant le traitement qu'il considère le plus efficace sur la clinique du patient. Une question se pose alors : la différence se situerait-elle sur une perception différente des molécules entre elles pour le prescripteur?

4.2 Perception des antipsychotiques

4.2.1 Efficacité

Si l'on concentre notre attention sur l'efficacité, c'est la clozapine qui est retrouvée largement en tête. Ceci est en cohérence avec la littérature, de multiples études confirmant sa supériorité d'un point de vue de l'efficacité par rapport aux autres antipsychotiques (39,40,52).

L'olanzapine et la rispéridone se retrouvent au coude à coude au niveau de l'évaluation de leur efficacité dans notre étude. Ce résultat semble en accord avec la méta-analyse de Huhn et al, qui note que la différence entre l'olanzapine et la rispéridone est faible sur la question de l'efficacité (39). On retrouve la palipéridone proche de la rispéridone également car il s'agit du métabolite actif de la rispéridone (26), utilisé de manière exclusive en traitement injectable intramusculaire.

L'aripiprazole et la quétiapine sont perçus comme les antipsychotiques de seconde génération les moins efficaces, ce résultat semblant en accord avec ce que l'on retrouve dans les méta-analyses.

Le zuclophenthixol, placé en milieu de tableau dans la perception de l'efficacité, est la dernière molécule dont la place est en cohérence avec la littérature dans notre étude.

La présence de la cyamémazine et de la loxapine dans les antipsychotiques perçus comme moins efficaces est cohérente, très peu de patients prenant ces deux antipsychotiques comme traitement de fond dans les hôpitaux français. Ils sont considérés comme des traitements sédatifs dans les moments de décompensation aiguë mais possèdent peu de place dans un traitement au long cours. La cyamémazine est difficilement classable et pourrait représenter à elle seule le concept d'exception française, sa prescription se limitant à l'hexagone. Cette particularité de la cyamémazine fait qu'il n'existe quasi aucune étude comparant ce traitement aux autres antipsychotiques. Pour autant, ses effets indésirables eux sont bien connus notamment sur le plan cardiaque avec un risque important d'allongement de l'intervalle QT (53).

Dans la suite des résultats, on peut voir quelques discordances entre la perception de nos sujets et les données rapportées par les méta-analyses.

La rispéridone est retrouvée en tant que deuxième antipsychotique le plus efficace de notre étude. Cela paraît surprenant de par son absence à cette place dans les deux méta-analyses citées plus haut et sa considération comme antipsychotique prescrit en première intention uniquement.

L'amisulpride est la discordance la plus frappante, considérée dans les méta-analyses comme le deuxième antipsychotique le plus efficace de manière globale (symptôme positif, négatif,...), on ne le retrouve que dans le milieu de tableau dans les résultats de notre étude. Cette molécule se retrouve ici entre 2 antipsychotiques de première génération (halopéridol et zuclopenthixol). Cette répartition semble faire écho à son absence dans les traitements considérés de première intention dans notre étude. L'amisulpride semble n'être que peu utilisé dans la pharmacopée française de la schizophrénie.

Cette absence peut être due à une méconnaissance des praticiens, mais il faut rappeler que l'amisulpride a eu sa première AMM en 1986 (54) et fait donc partie des premiers antipsychotiques de seconde génération mis sur le marché. Il semblerait légitime de se demander si cette molécule ne serait pas tombée dans l'oubli ou associée à tort à une moins bonne tolérance du fait de son ancienneté.

Si l'on s'attarde sur les molécules de première intention, seule l'aripiprazole possède des données en accord avec la littérature dans notre étude. Si la rispéridone voit son efficacité augmentée dans notre étude l'amisulpride, elle, présente un décalage vers le bas très franc avec les méta-analyses. Cette discordance pourrait faire écho aux représentations des psychiatres vis-à-vis des profils de patients susceptibles de recevoir tel ou tel traitement. L'efficacité étant un critère majeur dans la prise de décision pour les psychiatres de notre étude, la discordance au sujet de l'amisulpride prend sens ainsi que son éviction en tant que traitement de première intention.

L'halopéridol, comme cité précédemment, est perçu comme une molécule assez efficace par les répondants de l'étude, se hissant au même niveau que l'olanzapine sur le plan de l'efficacité. Cette place est bien supérieure à celle de la méta-analyse de Huhn et al.

4.2.2 Tolérance

Pour ce qui est de la tolérance, si l'on regarde de manière globale, on peut voir que les antipsychotiques de seconde génération sont perçus comme ayant une meilleure tolérance que les premières générations, ce qui semble en accord avec les données de la littérature (39).

Dans un premier temps, on remarque que l'aripiprazole a la tolérance perçue la plus élevée, et de loin. Ce résultat semble être en accord avec la méta-analyse de Huhn et al, où l'on ne retrouve finalement que peu d'effets indésirables en comparaison aux autres antipsychotiques, premières ou deuxièmes générations confondues. Cette constatation peut s'expliquer par son mécanisme d'action

particulier au sein des antipsychotiques de seconde génération. En plus de son action d'agoniste-partiel du récepteur dopaminergique D2 qui va entraîner peu de syndrome extra-pyramidal, l'aripiprazole a aussi très peu d'action sur les récepteurs histaminique (H1) et adrénergique (alpha 1), contrairement à la plupart des autres antipsychotiques, ce qui va donc limiter grandement les effets indésirables de sédation et de syndrome métabolique (26).

La palipéridone a une tolérance perçue plus importante que la rispéridone, ce qui semble aller dans le sens de plusieurs études (39,50). Au vu de cette tolérance perçue, la question de proposer une place au traitement injectable pour des arguments de tolérance en plus de l'observance peut se poser.

La faible tolérance perçue au sujet des antipsychotiques de première génération semble conforme avec les données de la littérature (39,52). Pour autant, on peut remarquer une différence de perception entre les antipsychotiques "sédatifs" que sont la loxapine et la cyamémazine, qui ont une meilleure tolérance perçue par rapport au zuclopenthixol et l'halopéridol. Cet ordre, cyamémazine mise à part car traitement franco français, semble être cohérent avec la méta-analyse de Huhn et al, bien que le zuclopenthixol semble être l'antipsychotique avec la moins bonne tolérance de tous les antipsychotiques étudiés dans notre étude.

L'olanzapine possède une tolérance perçue beaucoup plus basse que les autres antipsychotiques de seconde génération, cette perception pouvant s'expliquer par le risque élevé de développer un syndrome métabolique, ce qui est en accord avec les méta-analyses. Pour autant, il semble étrange de ne pas le retrouver à un niveau similaire à la clozapine qui possède aussi ce risque accru (39,40). Il est donc surprenant de voir que la clozapine n'est pas considérée par les sujets de notre étude comme l'antipsychotique de seconde génération avec la plus mauvaise tolérance globale, lorsque l'on sait que sa position de 3ème ligne est due à ses problématiques de sécurité sur le plan hématologique (agranulocytose) et qu'il possède des effets indésirables importants (crise convulsive, syndrome métabolique) (39,40).

4.2.3 Comparaison des groupes

Si l'on compare les groupes "recommandations" et "expérience" de notre étude (annexe 4), existe-t-il une différence de perception des molécules entre elles pour le prescripteur ?

On peut voir que les courbes d'efficacité perçue et de tolérance perçue sont superposables pour tous les antipsychotiques étudiées au cours de notre étude.

On peut donc dire que, malgré les différences d'emploi ou de connaissance des recommandations, les psychiatres de notre étude ont tous plus ou moins la même perception des différents traitements.

On peut faire l'hypothèse que, si ceux qui prescrivent ces médicaments ont une vision assez similaire et conforme aux données de la littérature, le problème de connaissance des recommandations ne tient peut-être pas à leur complexité. Le manque de suivi des recommandations semble être ailleurs, propre à la discipline ou à l'enseignement.

4.2.4 Poly prescription d'antipsychotique : le cas français

Au travers des réponses obtenues dans notre étude, une question peut se poser : celle des poly prescriptions d'antipsychotiques.

La cyamémazine est connue comme étant un traitement largement utilisé en psychiatrie française au sein de l'hôpital public. C'est à l'heure actuelle l'antipsychotique de première génération le plus prescrit en France (31,44,55), pour autant sa tolérance et son efficacité perçues laissent à supposer qu'il n'est ni le plus efficace ni le mieux toléré des antipsychotiques. Cette explication peut venir du fait de la poly prescription fréquente d'un antipsychotique dans le cas des troubles schizophréniques, que ce soit en France ou à l'internationale (29,42,55,56).

La cyamémazine comme la loxapine vont avoir une utilisation comme "sédatif" ou anxiolytique (Tableau 1, HAS) dans les phases aiguës de la pathologie lors de la présence d'une agitation psychomotrice et vont souvent être associées à un antipsychotique de seconde génération pour le traitement de la symptomatologie psychotique (55).

D'un point de vue pharmacologique, cette association d'antipsychotiques de 1ère génération avec d'autres antipsychotiques ne semble pas avoir d'intérêt pour traiter la symptomatologie délirante. Cette association risque seulement de provoquer une compétition au niveau des récepteurs dopaminergiques de par la présence de plusieurs antagonistes de manière simultanée (26). Ces associations mènent plutôt à une augmentation des risques d'effets indésirables comme la sédation/somnolence, un syndrome extrapyramidal, un syndrome métabolique ou encore des troubles cognitifs (57).

La poursuite de ces prescriptions malgré les risques d'effets secondaires pourrait trouver sens dans le fait que l'existence d'interactions médicamenteuses est peu prise en compte par les psychiatres (58).

En dehors des associations entre antipsychotique sédatif de la phase aiguë et antipsychotique "de fond", il existe également d'autres poly prescriptions. Ainsi on peut voir quasiment toutes les

associations d'antipsychotiques prescrites et cela à l'échelle mondiale (27,29). Il faut savoir que, pour autant, en dehors des chevauchements pour switch de traitement, aucune recommandation ne préconise de poly prescriptions (Tableau 1). Celles-ci représentent même une perte de chance pour le patient avec un retard de prescription de la clozapine. En effet, dans l'étude d'Olivier D. Howes en 2012, on peut noter qu'il faudra attendre la prescription de 3.9 antipsychotiques avant de passer à la clozapine contre 2 attendus avant cette introduction dans les guidelines (56).

Il ne faut pas pour autant diaboliser toutes les prescriptions des médecins psychiatres. Actuellement, force est de constater que certaines associations peuvent s'avérer utiles, voire plus efficaces que les monothérapies dans des situations de résistance (59,60).

La prévention de la polymédication semble donc nécessaire ou du moins doit être accompagnée et prendre sens dans une stratégie thérapeutique réfléchie.

4.3 Forces et faiblesses

On retrouve certaines forces dans notre étude. La première réside dans le nombre de psychiatres ayant répondu à l'intégralité du questionnaire (pas de données manquantes). Ces données sont intéressantes pour un domaine peu investigué. On retrouve peu d'études portant sur l'évaluation des facteurs impliqués dans la prise de décision au moment de la prescription d'un traitement et ce particulièrement dans le cas de la schizophrénie. Nos données ont permis de dégager quelques caractéristiques importantes à intégrer dans la prise en charge pour le choix du traitement antipsychotique. Nous avons pu explorer la perception des psychiatres tant au niveau de l'efficacité que de la tolérance d'un large panel de traitements antipsychotiques.

Notre étude souffre de certaines limites. Dans un premier temps, l'aspect quasi monocentrique au sein de la Loire-Atlantique alors que notre étude visait deux départements. Dans la même dynamique, notre étude souffre d'une centration sur le milieu hospitalier avec une majorité de sujets exerçant à l'hôpital (70 sujets) ce qui nous empêche de nous projeter sur les pratiques de prescription dans le milieu libéral. Une autre des limites serait la surreprésentation d'internes et de jeunes médecins avec peu d'expérience professionnelle, ce qui semble être en décalage avec la démographie médicale actuelle sur le plan national où l'on retrouve une moyenne d'âge de 57.5ans (61) contre 32 ans pour notre étude. L'aspect déclaratif de notre étude est également une limite, ce qui est déclaré n'étant pas forcément un reflet fidèle de ce qui est fait en « vie réelle ». Des études

pharmaco-épidémiologiques de distribution d'antipsychotiques seraient intéressantes pour compléter ces résultats.

4.4 Reprise du cas clinique

Dans la suite de la prise en charge du cas clinique présenté au début de la thèse, la question du traitement de fond s'est rapidement posée. Il faut savoir qu'aux urgences psychiatriques, le patient avait reçu de l'olanzapine comme traitement symptomatique au vu de l'état d'agitation psychomotrice. C'est un traitement que l'on aurait pu laisser comme traitement de "fond" si l'on se réfère à certaines guidelines, mais qui ne nous semblait pas pleinement satisfaisant.

Après discussion, au vu du caractère récent de la pathologie, de l'absence d'antécédent du patient, de son âge et du risque accru de syndrome métabolique chez les patients sous olanzapine, nous avons décidé de changer d'antipsychotique. La réflexion conjointe s'est arrêtée sur la mise en place de rispéridone, ayant moins d'effets secondaires par rapport à l'olanzapine, et étant plus incisif que l'aripiprazole qui ne nous semblait pas assez "efficace" au vu de l'état d'agitation et de désorganisation psychique du patient. De plus, la rispéridone offrait, comme les deux autres, la possibilité de switcher sur un traitement injectable par la suite si nécessaire. Cependant, la mise en place du traitement injectable par palipéridone est discutable chez ce patient, le diagnostic de schizophrénie ne pouvant être posé et nous plaçant donc en situation hors AMM.

La réflexion que nous avons pu avoir concernant ce patient s'est faite avec l'aide des facteurs de prise de décision que l'on a pu voir au cours de l'étude : il semble donc important de prendre le temps nécessaire pour prescrire aux patients que l'on prend en charge le traitement qui nous semble avoir la meilleure balance bénéfice/risque, celle-ci devant être individualisée à chaque patient.

4.5 Perspectives : comment améliorer les choses ?

Notre étude laisse entendre une difficulté à suivre et à se mettre à jour sur le plan des recommandations après l'obtention du diplôme de docteur.

En effet, des études ont montré que les méthodes d'apprentissage étaient décevantes une fois le diplôme de médecin obtenu (62). Cette raison est multifactorielle mais se base surtout sur le manque de temps dédié, lié à une activité professionnelle trop chargée, ce qui résonne avec l'actualité de notre système de santé qui s'essouffle, et à une charge de travail toujours plus importante.

Ce manque de mise à jour des connaissances a amené à choisir des traitements sur des habitudes ou l'expérience personnelle, qui peuvent rapidement l'une comme l'autre devenir obsolètes

et donc se changer en choix non raisonné de traitement (62). Comprendre et anticiper ces prescriptions inappropriées semble donc nécessaire et doit s'inscrire dès les premières années d'études de médecine mais aussi une fois le diplôme de docteur obtenu, dans une logique de formation continue (63).

On peut voir que les mises à jour de guidelines ont un impact sur la prescription à l'international, comme récemment avec l'olanzapine qui se retire peu à peu des traitements de première intention et dont on voit une diminution de la prescription sur le plan international (48).

Cette amélioration de la formation pourrait passer par des principes d'éducation spécifiquement ciblés sur la prescription et l'augmentation de mise en garde face aux prescriptions inappropriées (64). La volonté de tendre vers une prise de décision mutuelle avec le patient dans le choix du traitement pour l'amélioration de l'observance (65) semble également une piste à ne pas négliger.

Il nous faut maintenant comprendre comment atteindre de manière spécifique les psychiatres français, qui semblent se sentir en décalage par rapport aux modèles de soin anglo-saxons, sources de la plupart des guidelines internationales (33), et les accompagner dans leur formation continue pour qu'elle s'applique au mieux à leur pratique quotidienne. Dans ce sens, une mise à jour des recommandations françaises sur le traitement de la schizophrénie datant de 2007 semblerait intéressante au vu du nombre de praticiens français s'appuyant dessus et de la date de la dernière mise à jour datant de 15 ans.

5. Conclusion

Dans notre étude nous avons pu voir que les psychiatres de Loire-Atlantique déclarent se baser principalement sur les recommandations françaises ou leur expérience personnelle dans leur prise de décision au niveau thérapeutique. Ces résultats sont en cohérence avec d'autres études françaises dans le champ de la maladie bipolaire. On peut donc estimer que notre étude s'inscrit dans cette lignée et semble représenter un comportement national au niveau médical vis-à-vis de la prise de décision en psychiatrie.

Notre étude va plus loin en analysant dans le détail les caractéristiques décisives prises en compte tant chez le patient que dans les propriétés du traitement. On remarque que la symptomatologie du patient et l'efficacité du traitement sont les facteurs considérés comme les plus importants que ce soit par les psychiatres suivant plutôt les recommandations que par ceux prenant plus en compte leur expérience. Cette similarité dans la prise de décision semble indiquer que la différence de temps de pratique n'influe pas les attentes des psychiatres quant aux traitements qu'ils souhaitent introduire et pourquoi.

Cette similitude est également présente au sujet de la perception des traitements sur le plan de l'efficacité et de la tolérance. De plus, cette perception est, à peu de chose près, semblable avec les données de méta-analyse évoquées dans la discussion de notre étude, et la prise de décision par expérience ne change pas cette perception. On peut conclure que la perception des traitements n'est pas influencée grandement par l'expérience des thérapeutes. Pour autant, on note une différence de pratique dans ce qui est prescrit en première intention entre nos deux groupes, différence qu'il est difficile d'expliquer si les psychiatres perçoivent bien les traitements de la même façon.

On peut donc faire le lien avec le fait que les praticiens ayant plus d'expérience sur le terrain ne sont pas à jour concernant les recommandations sur les traitements antipsychotiques dans la schizophrénie, et choisissent donc certaines molécules en dehors de leur indication de prescription. Cette prise de distance avec le cadre réglementaire interroge sur son application en vie réelle face à la diversité et la complexité du patient à qui est destiné le traitement.

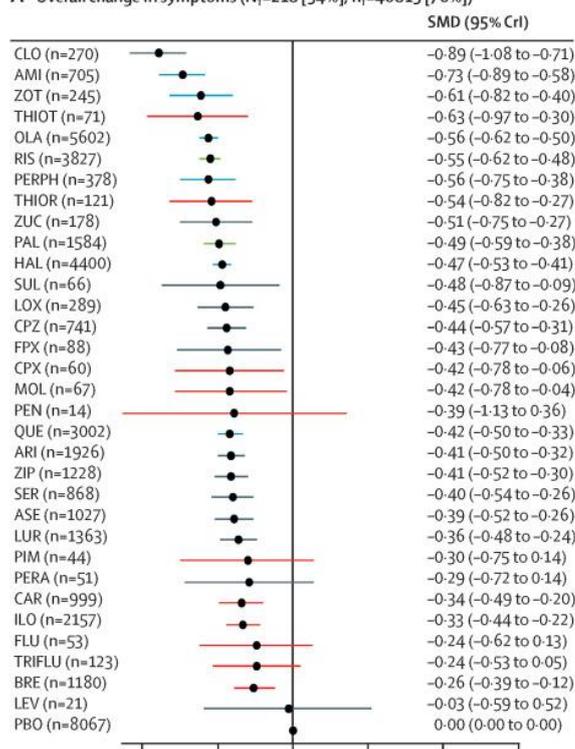
Au regard de ces conclusions il semble intéressant de s'interroger sur la manière dont on peut rendre la formation plus accessible pour éviter ce genre de dérives, mais également de multiplier les études sur les mécanismes sous-jacents à la prise de décision afin de voir si celle-ci peut être accompagnée différemment.

6. Annexes

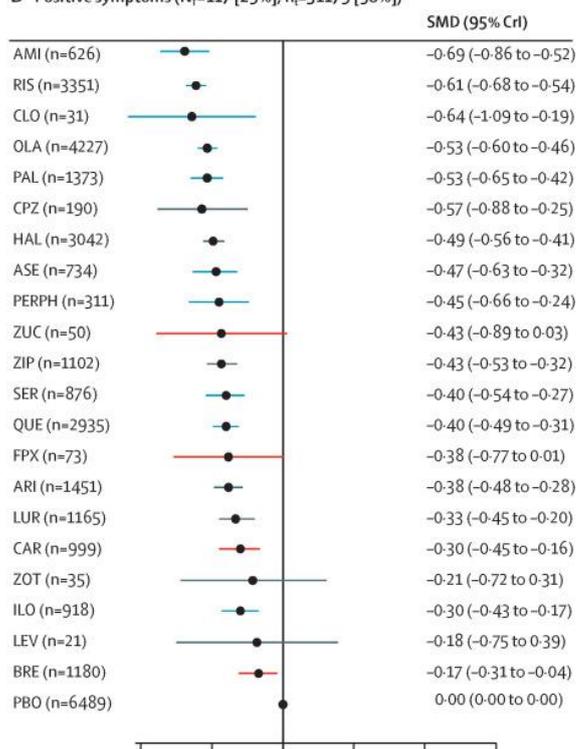
Annexe n°1

— High — Moderate — Low — Very low

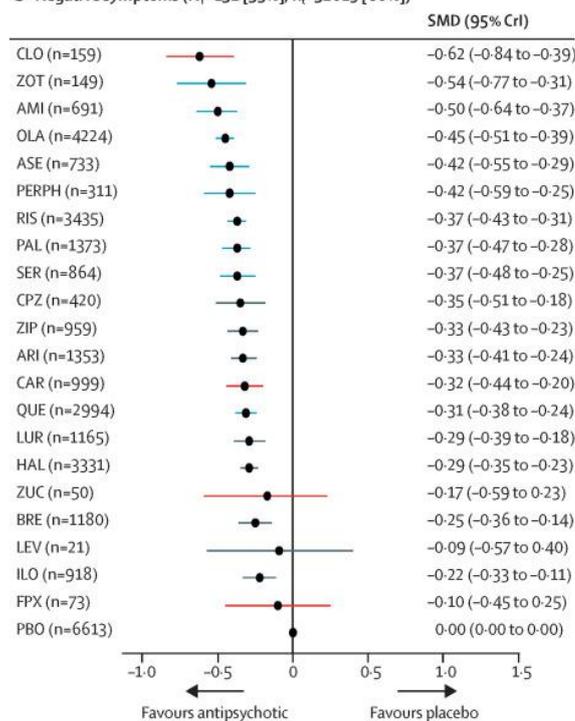
A Overall change in symptoms ($N_T=218$ [54%], $n_T=40815$ [76%])



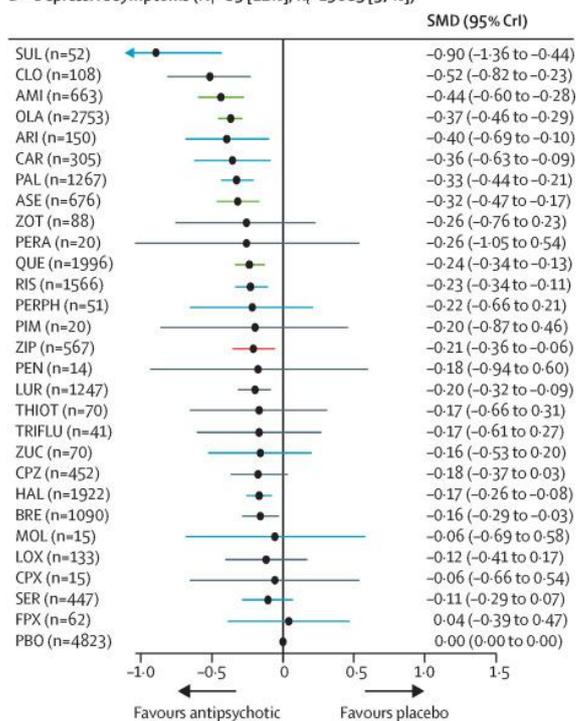
B Positive symptoms ($N_T=117$ [29%], $n_T=31179$ [58%])



C Negative symptoms ($N_T=132$ [33%], $n_T=32015$ [60%])



D Depressive symptoms ($N_T=89$ [22%], $n_T=19683$ [37%])



Annexe n°2

Facteurs déterminant la prescription d'antipsychotiques dans la schizophrénie

Cette étude non-interventionnelle s'inscrit dans un travail de thèse de médecine et se base sur un questionnaire à l'attention des psychiatres et des internes en DES de psychiatrie de Loire Atlantique et de Vendée afin d'évaluer leur perception des traitements antipsychotiques les plus couramment prescrits dans le traitement de la schizophrénie.

Ce questionnaire se compose de questions socio-démographiques, des éléments en lien avec la prise de décision sur le choix des antipsychotiques et de la perception de la tolérance et de l'efficacité de ces mêmes traitements.

Ce questionnaire a pour but d'établir un panorama des réflexions des psychiatres au moment de l'introduction d'un traitement antipsychotique par rapport à un autre.

*Obligatoire

Données Socio-démographiques

1. Age *

2. Genre *

Une seule réponse possible.

- Femme
 Homme
 Autre

3. Depuis combien de temps exercez-vous en temps que médecin psychiatre ? *

Une seule réponse possible.

- Interne
 Inférieur à 10 ans
 Entre 10 et 20 ans
 Supérieur à 20 ans

4. Quel est votre type d'exercice principal actuel ? *

Une seule réponse possible.

- Hospitalier : hospitalisation
- Hospitalier : ambulatoire/consultation
- Hospitalier : urgences
- Hospitalier : liaison
- Hospitalier : mixte (ambulatoire/hospitalier)
- Libéral
- Clinique

5. Dans quel département exercez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Loire-Atlantique (44)
- Vendée (85)

6. Avez-vous une formation spécifique en psycho-pharmacologie ? *

Une seule réponse possible.

- Oui (FST, DU, DIU,...)
- Non

7. Si vous avez une formation spécifique en psycho-pharmacologie précisez laquelle (laissez le champ vide si vous avez répondu négativement à la précédente question).

Prise de
décision

Cette section a pour but d'explorer vos mécanismes de prise de décision lors du choix d'un antipsychotique dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique.

8. Quel est le facteur principal sur le lequel vous vous basez pour le choix d'un antipsychotique dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique ? *

Une seule réponse possible.

- Expérience personnelle des traitements
- Formations en congrès / conférences
- Formations personnelles (DIU, recherches bibliographiques, etc..)
- Recommandations françaises (HAS)
- Guidelines internationales (NICE, WFSBP, ...)

9. Quelle est la place de votre expérience personnelle dans le choix d'un antipsychotique dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Absente	<input type="radio"/>	Très importante				

10. Quelle est la place des formations en congrès / conférences dans votre choix d'un antipsychotique dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Absente	<input type="radio"/>	Très importante				

11. Quelle est la place des formations personnelles dans votre choix d'un antipsychotique dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Absente	<input type="radio"/>	Très importante				

12. Quelle est la place des recommandations françaises dans votre choix d'un antipsychotique dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Absente	<input type="radio"/>	Très importante				

13. Quelle est la place des recommandations internationales dans votre choix d'un antipsychotique dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Absente	<input type="radio"/>	Très importante				

Caractéristiques du traitement

Dans cette partie nous allons nous intéresser à la place des caractéristiques du traitement dans la prise de décision de la prescription d'un antipsychotique chez un patient présentant un trouble schizophrénique.

14. Parmi les traitements suivants, quels sont ceux que vous considérez de première intention dans le traitement d'un trouble schizophrénique ? *

Plusieurs réponses possibles.

- amisulpride
- aripiprazole
- clozapine
- halopéridol
- olanzapine
- quétiapine
- rispéridone
- zuclopenthixol
- Autre antipsychotique de première génération

15. Parmi les traitements suivants, quels sont ceux que vous considérez de deuxième intention dans le traitement d'un trouble schizophrénique ? *

Plusieurs réponses possibles.

- amisulpride
- aripiprazole
- clozapine
- halopéridol
- olanzapine
- quétiapine
- rispéridone
- zuclopenthixol
- Autre antipsychotique de première génération

16. Quelle caractéristique du traitement vous importe le plus lors du choix d'un antipsychotique dans le cadre d'un trouble schizophrénique ? *

Une seule réponse possible.

- L'efficacité du traitement
- La tolérance du traitement
- Votre connaissance/expérience du produit
- La possibilité d'avoir une forme injectable

17. Quelle place accordez-vous à l'efficacité du traitement dans votre stratégie de prescription ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Nulle	<input type="radio"/>	Très importante				

18. Quelle place accordez-vous à la tolérance du traitement dans votre stratégie de prescription ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Nulle	<input type="radio"/>	Très importante				

19. Quelle place accordez-vous à votre connaissance / expérience du traitement dans votre stratégie de prescription ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Nulle	<input type="radio"/>	Très importante				

20. Quelle place accordez-vous à la disponibilité d'une forme injectable dans votre stratégie de prescription ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Nulle	<input type="radio"/>	Très importante				

Caractéristiques du patient

Dans cette partie nous allons nous intéresser à la place des caractéristiques du patient dans la prise de décision de la prescription d'un antipsychotique chez un patient présentant un trouble schizophrénique.

21. Quelle caractéristique principale chez le patient allez-vous prendre en compte lors de votre prescription d'un antipsychotique dans le cadre du traitement d'un trouble schizophrénique ? *

Une seule réponse possible.

- La clinique (symptômes positifs, négatifs, ...)
- L'adhésion au traitement
- les antécédents d'effets indésirables liés aux antipsychotiques
- Les antécédents somatiques

22. Quelle place a la clinique du patient dans votre prescription d'antipsychotiques ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Absente	<input type="radio"/>	Très importante				

23. Quelle place l'adhésion du patient au traitement prend-t-elle dans votre prescription d'antipsychotiques ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Absente	<input type="radio"/>	Très importante				

24. Quelle place représente les antécédents d'effets indésirables liés aux antipsychotiques chez votre patient dans votre prescription d'antipsychotiques ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Absente	<input type="radio"/>	Très importante				

25. Quelle place donnez-vous aux antécédents somatiques chez le patient dans votre prescription d'antipsychotiques ? *

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
Absente	<input type="radio"/>	Très importante				

Votre perception des antipsychotiques dans le cadre du traitement de la schizophrénie

Parmi les molécules suivantes, quelle valeur attribuez-vous respectivement à l'efficacité et à la tolérance, sur une échelle de 0 à 10.

26. Efficacité perçue de l'aripiprazole (Abilify®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Null	<input type="radio"/>	Très efficace										

27. Tolérance perçue de l'aripiprazole (Abilify®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

28. Efficacité perçue de l'olanzapine (Zyprexa®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

29. Tolérance perçue de l'olanzapine (Zyprexa®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

30. Efficacité perçue de la clozapine (Leponex®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

31. Tolérance perçue de la clozapine (Leponex®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

32. Efficacité perçue de la risperidone (Risperdal®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

33. Tolérance perçue de la risperidone (Risperdal®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

34. Efficacité perçue de la paliperidone (Xeplion®, Trevica®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

35. Tolérance perçue de la paliperidone (Xeplion®, Trevica®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

36. Efficacité perçue de la quétiapine (Xéroquel®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

37. Tolérance perçue de la quétiapine (Xéroquel®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

38. Efficacité perçue de l'amisulpride (Solian®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

39. Tolérance perçue de l'amisulpride (Solian®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

40. Efficacité perçue de l'halopéridol (Haldol®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

41. Tolérance perçue de l'halopéridol (Haldol®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

42. Efficacité perçue du zuclopendixol (Clopixol®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

43. Tolérance perçue du zuclopendixol (Clopixol®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

44. Efficacité perçue de la loxapine (Loxapac®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

45. Tolérance perçue de la loxapine (Loxapac®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

46. Efficacité perçue de la cyamémazine (Tercian®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nulle	<input type="radio"/>	Très efficace										

47. Tolérance perçue de la cyamémazine (Tercian®) *

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Mauvaise tolérance	<input type="radio"/>	Tolérance excellente										

Merci de votre participation

Annexe n°3

Table 2: Caractéristiques des répondants selon le groupe de réponse

Variable	Modalité	N	Statistiques	N	Statistiques	p-value
		(N = 41)	Expérience	(N = 33)	Recommandations	
Age			39 [30;46]		28 [27;33]	9e-06
Sexe						0.5
	Femme		23 (56%)		22 (67%)	
	Homme		18 (44%)		11 (33%)	
Durée d'exercice						8e-04
	Supérieur à 10 ans		21 (51%)		5 (15%)	
	Inférieur à 10 ans		11 (27%)		8 (24%)	
	Interne		9 (22%)		20 (61%)	
Type d'exercice						0.9
	Clinique/Libéral		2 (5%)		2 (6%)	
	Hospitalier : ambulatoire/consultation		8 (20%)		6 (18%)	
	Hospitalier : hospitalisation		9 (22%)		10 (30%)	
	Hospitalier : mixte (ambulatoire/hospitalier)		19 (46%)		13 (39%)	
	Hospitalier : urgences		3 (7%)		2 (6%)	
Département d'exercice						1
	Loire-Atlantique (44)		39 (95%)		31 (94%)	
	Vendée (85)		2 (5%)		2 (6%)	
Formation spécifique						0.5
	Non		36 (88%)		27 (82%)	
	Oui (FST, DU, DIU,...)		5 (12%)		6 (18%)	
Traitement de première intention						0.04
	Mauvaise connaissance		33 (80%)		19 (58%)	
	Bonne connaissance		8 (20%)		14 (42%)	
Impact de l'expérience personnel						0.06
	1				1 (3%)	
	2		4 (10%)		4 (12%)	
	3		6 (15%)		13 (39%)	
	4		25 (61%)		13 (39%)	
	5		6 (15%)		2 (6%)	
Impact des formations en congrès						1
	1		7 (17%)		6 (18%)	
	2		10 (24%)		6 (18%)	
	3		12 (29%)		11 (33%)	
	4		10 (24%)		8 (24%)	
	5		2 (5%)		2 (6%)	
Impact des formations personnelles						0.3
	1		1 (2%)		2 (6%)	
	2		6 (15%)		4 (12%)	
	3		11 (27%)		14 (42%)	
	4		15 (37%)		11 (33%)	

Table 2: Caractéristiques des répondants selon le groupe de réponse
(continued)

Variable	Modalité	N	Statistiques	N	Statistiques	p-value
Impact des recommandations françaises	5		8 (20%)		2 (6%)	2e-04
	1		3 (7%)			
	2		8 (20%)		1 (3%)	
	3		14 (34%)		3 (9%)	
	4		13 (32%)		18 (55%)	
	5		3 (7%)		11 (33%)	
Impact des recommandations internationales	1		3 (7%)		4 (12%)	0.4
	2		11 (27%)		5 (15%)	
	3		15 (37%)		10 (30%)	
	4		9 (22%)		7 (21%)	
	5		3 (7%)		7 (21%)	
	Principale caractéristique du traitement	L'efficacité du traitement		25 (61%)		
La possibilité d'avoir une forme injectable			4 (10%)			
La tolérance du traitement			9 (22%)		8 (24%)	
Votre connaissance/expérience du produit			3 (7%)			
Impact de l'efficacité	3				1 (3%)	0.3
	4		19 (46%)		11 (33%)	
	5		22 (54%)		21 (64%)	
Impact de la tolérance	3		5 (12%)		1 (3%)	0.2
	4		19 (46%)		13 (39%)	
	5		17 (41%)		19 (58%)	
Impact de la connaissance ou de l'expérience	1				1 (3%)	0.04
	2		5 (12%)		1 (3%)	
	3		8 (20%)		15 (45%)	
	4		20 (49%)		14 (42%)	
	5		8 (20%)		2 (6%)	

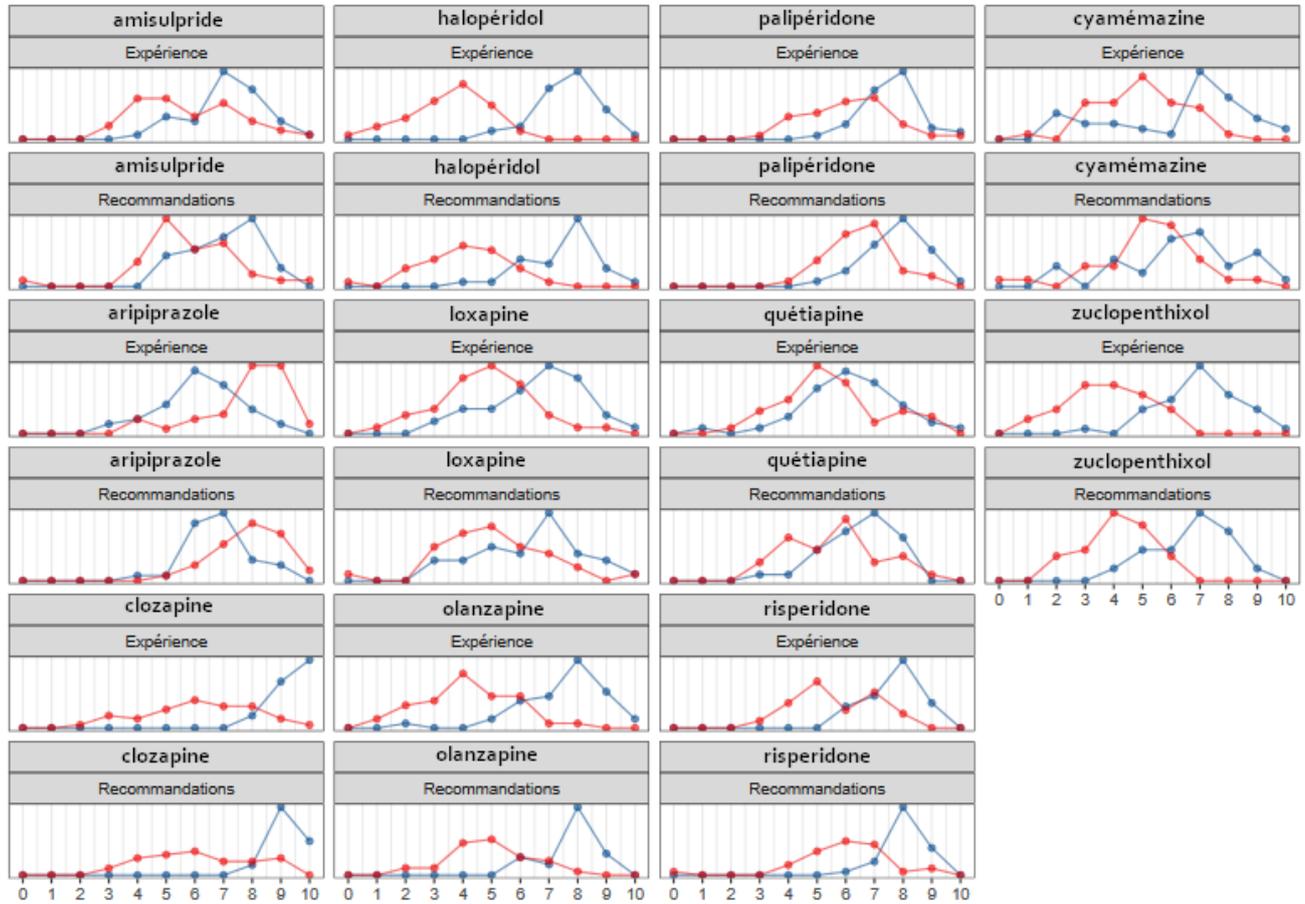
Table 2: Caractéristiques des répondants selon le groupe de réponse
(continued)

Variable	Modalité	N	Statistiques	N	Statistiques	p-value
Impact de la disponibilité d'une forme injectable						0.3
	1		1 (2%)		2 (6%)	
	2		9 (22%)		4 (12%)	
	3		16 (39%)		16 (48%)	
	4		11 (27%)		11 (33%)	
	5		4 (10%)			
Principale caractéristique du patient						0.9
	L'adhésion au traitement		5 (12%)		3 (9%)	
	La clinique (symptômes positifs, négatifs, ...)		30 (73%)		23 (70%)	
	les antécédents d'effets indésirables liés aux antipsychotiques		5 (12%)		6 (18%)	
	Les antécédents somatiques		1 (2%)		1 (3%)	
Impact de la clinique						0.6
	2				1 (3%)	
	3		1 (2%)			
	4		15 (37%)		10 (30%)	
	5		25 (61%)		22 (67%)	
Impact de l'adhésion						0.8
	2		1 (2%)		1 (3%)	
	3		3 (7%)		3 (9%)	
	4		24 (59%)		15 (45%)	
	5		13 (32%)		14 (42%)	
Impact des ATCD d'EI						0.4
	3		5 (12%)		7 (21%)	
	4		20 (49%)		11 (33%)	
	5		16 (39%)		15 (45%)	
Impact des ATCD somatiques						0.9
	2		4 (10%)		2 (6%)	
	3		12 (29%)		9 (27%)	
	4		18 (44%)		17 (52%)	
	5		7 (17%)		5 (15%)	

Annexe n°4

Efficacité et Tolérance perçues selon la molécule et le groupe de réponse

—●— Efficacité —●— Tolérance



7. Bibliographie

1. Katschnig H. Psychiatry's contribution to the public stereotype of schizophrenia: Historical considerations. *J Eval Clin Pract.* oct 2018;24(5):1093-100.
2. Ando S, Yamaguchi S, Aoki Y, Thornicroft G. Review of mental-health-related stigma in Japan: Mental health stigma in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* nov 2013;67(7):471-82.
3. Owen PR. Portrayals of Schizophrenia by Entertainment Media: A Content Analysis of Contemporary Movies. *Psychiatr Serv.* juill 2012;63(7):655-9.
4. Haute Autorité de santé. ALD n°23 - Guide médecin sur les schizophrénies [Internet]. 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
5. Chan Chee C, Chin F, Ha C, Beltzer N, Bonaldi C. Use of medical administrative data for the surveillance of psychotic disorders in France. *BMC Psychiatry.* déc 2017;17(1):386.
6. Prouteau A, Verdoux H. 5. Les relations entre cognition et handicap psychique dans la schizophrénie: In: *Neuropsychologie clinique de la schizophrénie* [Internet]. Dunod; 2011 [cité 12 juill 2022]. p. 135-59. Disponible sur: <https://www.cairn.info/neuropsychologie-clinique-de-la-schizophrénie-2011--9782100548514-page-135.htm?ref=doi>
7. Gavaudan G, Besnier N, Lançon C. Suicide et schizophrénie : évaluation du risque et prévention. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* mars 2006;164(2):165-75.
8. Haustgen T, Sinzelle J. Emil Kraepelin (1856–1926) – III. Les grandes entités cliniques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* déc 2010;168(10):792-5.
9. Granger B, Naudin J. *La schizophrénie: idées reçues sur une maladie de l'existence*. 3e éd. revue et augmentée. Paris: le Cavalier bleu éditions; 2019. (Idées reçues).
10. Collège National de pharmacologie médicale. Antipsychotiques : les points essentielles [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
11. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry.* mars 2007;18(1):39-60.
12. Missa JN. La psychopharmacologie et la naissance de la psychiatrie biologique. *Cah Cent Georges Canguilhem.* 2008;2(1):131.
13. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* janv 2017;81(1):9-20.
14. Meltzer H. The Role of Serotonin in Antipsychotic Drug Action. *Neuropsychopharmacology.* août 1999;21(2):106S-115S.
15. Casey AB, Canal CE. Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole. *ACS Chem Neurosci.* 21 juin 2017;8(6):1135-46.

16. Kane J. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1 sept 1988;45(9):789.
17. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1 sept 2020;177(9):868-72.
18. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxf)*. janv 2020;34(1):3-78.
19. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. sept 2017;62(9):604-16.
20. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. juill 2012;13(5):318-78.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014;39.
22. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. mai 2016;50(5):410-72.
23. Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et, des Innovations Thérapeutiques. Les Bonnes Pratiques de Prescription Médicamenteuse (patient hospitalisé, sortant ou vu en consultation externe). 2009.
24. Haute Autorité de santé. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. 2013.
25. Bret P, Bret MC, Queuille E. Enquête de pratiques de prescription des antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC. *L'Encéphale*. avr 2009;35(2):129-38.
26. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques 4eme édition, version française. In: Lavoisier. 2015.
27. Julaeha J, Athiyah U, Hermansyah A. The prescription patterns of second-generation antipsychotics in schizophrenia outpatient setting. *J Basic Clin Physiol Pharmacol [Internet]*. 26 nov 2019 [cité 12 juill 2022];30(6). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2019-0289/html>
28. Carton L. Prescription hors AMM des antipsychotiques chez l'enfant, l'adulte et la personne âgée : état des lieux des pratiques à travers une revue systématique de la littérature. 2015.
29. Ouanes S, Becetti I, Ghuloum S, Hammoudeh S, Shehata M, Ghabrash H, et al. Patterns of prescription of antipsychotics in Qatar. De Luca V, éditeur. *PLOS ONE*. 9 nov 2020;15(11):e0241986.

30. Su CC, Chia-Cheng Lai E, Kao Yang YH, Man KKC, Kubota K, Stang P, et al. Incidence, prevalence and prescription patterns of antipsychotic medications use in Asia and US: A cross-nation comparison with common data model. *J Psychiatr Res.* déc 2020;131:77-84.
31. Montastruc F, Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Diaz-Bazin F, Tournier M, et al. Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2018;74(5):619-26.
32. Claassen JN, Park JS. Examining the dispensing patterns of antipsychotics in Australia from 2006 to 2018 - A pharmacoepidemiology study. *Res Soc Adm Pharm.* juin 2021;17(6):1159-65.
33. Samalin L, Guillaume S, Auclair C, Llorca PM. Adherence to Guidelines by French Psychiatrists in Their Real World of Clinical Practice. *J Nerv Ment Dis.* avr 2011;199(4):239-43.
34. Palazzolo J. APAP et relation médecin-malade : quelques éléments de réflexion. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* sept 2007;165(7):536-44.
35. Weber JC. Evolutions de la relation Médecin-malade. In: *Où va la médecine ? Sens des représentations et pratiques médicales* [Internet]. Presses Universitaires de Strasbourg; 2003 [cité 12 juill 2022]. p. 23-38. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03157172>
36. Fournier C, Kerzanet S. Communication médecin-malade et éducation du patient, des notions à rapprocher : apports croisés de la littérature: *Santé Publique.* 15 déc 2007;Vol. 19(5):413-25.
37. Neilson G, Chaimowitz G. Le consentement libre et éclairé aux soins en psychiatrie. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* avr 2015;60(4):1-12.
38. Ministère de la santé et de la prévention. Les droits des patients en psychiatrie [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-mentale/prevention-informations-et-droits/article/les-droits-des-patients-en-psychiatrie>
39. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* sept 2019;394(10202):939-51.
40. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* févr 2009;166(2):152-63.
41. Haute Autorité de santé. Risperidone, Commission de la transparence. 2010.
42. HÜTTEN O. Prescription des neuroleptiques en médecine générale ; Etude descriptive dans le Val de Marne. 2012.
43. Boutalha S. Prescription des neuroleptiques par le médecin traitant chez les personnes âgées de 75 ans et plus. Enquête de pratique à partir de 3 situations cliniques [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01901010>

44. Désaméricq G, Schurhoff F, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, Maison P. Consommation des neuroleptiques en France : une étude sur les bénéficiaires de l'Assurance maladie nationale. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. févr 2014;62:S26.
45. Aripiprazole, Résumé des caractéristiques du produit. 2016.
46. Haute Autorité de santé. Xeroquel, Commission de la transparence. 2011.
47. Takeuchi H, Takekita Y, Hori H, Oya K, Miura I, Hashimoto N, et al. Pharmacological treatment algorithms for the acute phase, agitation, and maintenance phase of first-episode schizophrenia: Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology treatment algorithms. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* [Internet]. nov 2021 [cité 5 août 2022];36(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hup.2804>
48. Nguyen T, Seiler N, Maguire J, Sizer H, McGorry P, Brown E, et al. Reduction in the prescription of Olanzapine as a first-line treatment for first episode psychosis following the implementation of clinical practice guidelines. *Schizophr Res*. janv 2020;215:469-70.
49. Lindenmayer JP, Glick ID, Talreja H, Underriner M. Persistent Barriers to the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. juill 2020;40(4):346-9.
50. Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, Llorca PM. Clinicians' Attitudes Toward the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics. *J Nerv Ment Dis*. juill 2013;201(7):553-9.
51. Drosos P, Brønneck K, Joa I, Johannessen JO, Johnsen E, Kroken RA, et al. One-Year Outcome and Adherence to Pharmacological Guidelines in First-Episode Schizophrenia: Results From a Consecutive Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. nov 2020;40(6):534-40.
52. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. juin 2015;114(1):169-79.
53. Base de données publique des médicaments. TERCIAN - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2022 [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60271248&typedoc=R>
54. Haute Autorité de santé. Solian, Commission de la transparence. 2011.
55. Gury C, Fabre C, Hameg A, Simo E, Surugue J, Garay R, et al. Prescription d'antipsychotiques en milieu hospitalier spécialisé. *Inf Psychiatr*. 2006;82(6):503.
56. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry*. déc 2012;201(6):481-5.
57. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*. 1 juill 2012;11(4):527-42.
58. Zimmerman M, Posternak M, Friedman M, Attiullah N, Baymiller S, Boland R, et al. Which Factors Influence Psychiatrists' Selection of Antidepressants? *Am J Psychiatry*. juill 2004;161(7):1285-9.

59. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1 mai 2019;76(5):499.
60. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. mars 2020;126(3):183-92.
61. Conseil national de L'ordre des médecins. Atlas de la démographie médicale en France [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1riyb2q/atlas_demographie_medicale_-_cnom_-_2021.pdf
62. Vries T, Richir M, Tichelaar J. WHO Guide to Good Prescribing [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://haiweb.org/encyclopaedia/who-guide-to-good-prescribing/>
63. Vignot S, Daynes P, Bacon T, Vial T, Montagne O, Albin N, et al. Collaboration Between Health-Care Professionals, Patients, and National Competent Authorities Is Crucial for Prevention of Health Risks Linked to the Inappropriate Use of Drugs: A Position Paper of the ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). *Front Pharmacol*. 28 avr 2021;12:635841.
64. Tani H, Uchida H, Suzuki T, Fujii Y, Mimura M. Interventions to reduce antipsychotic polypharmacy: A systematic review. *Schizophr Res*. janv 2013;143(1):215-20.
65. Goff DC, Hill M, Freudenreich O. Strategies for Improving Treatment Adherence in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychiatry*. déc 2010;71(suppl 2):20-6.

NOM : BRES DIN

PRENOM : Vincent

Titre de Thèse : Facteurs déterminant la prescription d'antipsychotiques dans la schizophrénie

RESUME

Les psychiatres ont un large choix d'antipsychotiques à leur disposition dans le traitement des troubles schizophréniques mais comment choisir parmi toutes ces possibilités, notre thèse a pour but d'étudier les facteurs déterminant cette prise de décision.

Nous avons créé un questionnaire à destination des psychiatres afin de réaliser une étude qualitative transversale.

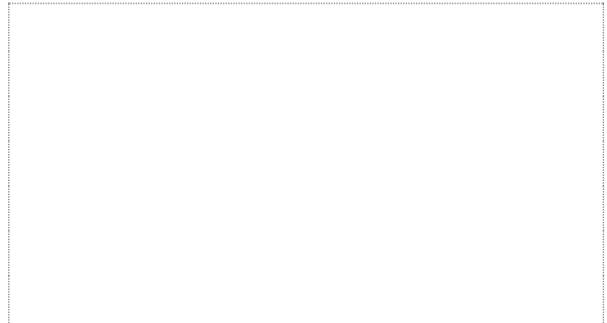
Les psychiatres de notre étude se basent principalement sur les recommandations françaises et leur expérience personnelle comme facteur principal de prise de décision. L'efficacité du traitement et la clinique du patient sont les autres éléments ayant une place décisive lors de la rédaction d'une prescription pour la population de notre étude. Pour autant 70% des psychiatres au sein de notre étude ont une mauvaise connaissance des recommandations des traitements de première intention utilisables dans le trouble schizophrénique. On se doit de s'interroger sur l'accessibilité des de la formation continue.

MOTS-CLES

SCHIZOPHRÉNIE - PRESCRIPTION - RECOMMANDATIONS - ANTIPSYCHOTIQUES - DÉCISION - PERCEPTION – FACTEURS DÉTERMINANT – PREMIÈRE INTENTION

Vu, le Président du Jury,

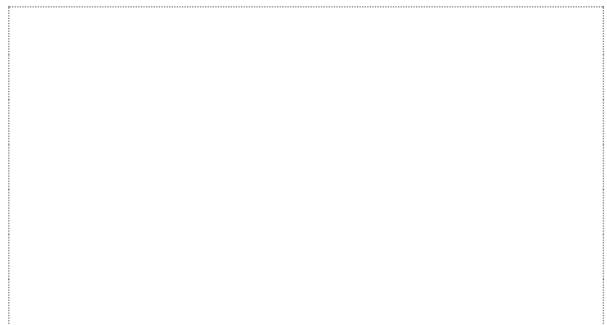
(tampon et signature)



Professeur Marie GRALL-BRONNEC

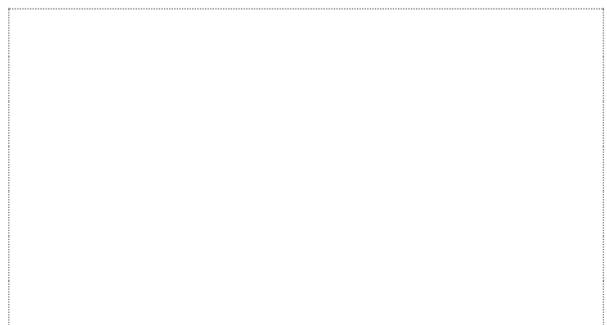
Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Dr Édouard-Jules LAFORGUE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET