

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016

N° 1721

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de PSYCHIATRIE

par

Amandine BREUIL

née le 2 octobre 1986 à Périgueux

Présentée et soutenue publiquement le *4 octobre 2016*

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES DANS LES SCHIZOPHRÉNIES

DÉBUTANTES :

Réflexion sur la place de l'introduction précoce des antipsychotiques d'action prolongée

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marie VANELLE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Muriel BOSSARD

Remerciements

À mon jury

À Monsieur le Professeur Vanelle,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de la richesse de vos enseignements cliniques et théoriques durant mon internat, de vos conseils dans la genèse de ce travail ainsi que de votre bienveillance à mon égard.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Professeur Grall-Bronnec,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie également de votre disponibilité et de votre attention. Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assurée de ma gratitude et de mes sentiments les plus respectueux.

À Monsieur le Professeur Bonnot,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de toute ma gratitude et de ma considération.

À Madame le Docteur Bossard,

Muriel, je te remercie de m'avoir témoignée ta confiance en acceptant de diriger ce travail de thèse. Je te remercie de ta disponibilité, ton soutien et ton accompagnement tout au long de sa rédaction. Tes conseils et tes enseignements cliniques durant mon semestre à Sevel me sont également précieux.

Sois assurée de ma profonde reconnaissance et de mon amitié.

À Monsieur le Docteur Delaunay,

Je vous remercie d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de mon jury. Je vous remercie également pour vos conseils concernant ce travail. Les deux semestres dans votre service, tout particulièrement celui à Gwarez (alors « 1er Est »), m'ont permis de me former à vos côtés.

Soyez assuré de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

Aux psychiatres qui ont contribué à mon travail à travers leurs réponses à mon questionnaire.

À mes proches

À mes parents, pour avoir été présents depuis le début.

Ma mère, merci pour tes nombreuses attentions (merci à La Poste, sans laquelle rien n'aurait été possible) et pour tes précieuses relectures.

Mon père, tu es plus discret, pourtant je te sais attentif à mon avancée et soucieux de ta fille « Cécile ».

À Noémie, tu es rentrée plus récemment dans ma vie, tu lui donnes une saveur unique.

Merci pour ton soutien, ta compréhension, ta patience.

À mes grands-parents,

À toute ma famille,

À mes amis, de Nantes et d'ailleurs, de psychiatrie ou non, de médecine ou non,

La Team Bortal,

Sébastien & Anthony, Quitterie, Lancia & Nicolas, Anaïs & Jimmy... Dichou aussi. Mention spéciale à Sébastien & Anthony, pour vos conseils.

Marie,

Merci pour ton soutien, même à travers ces centaines de kilomètres. Au jeu des contre-temps tu as bien failli me rattraper !

Les amis de l'internat,

Noémie et Greg, Mélanie et Adrien, Pauline et Paul, Delphine et Alexandre, Émilie et Sam, Lise. Merci pour tes précieux conseils Mélanie, tu es

officiellement la reine des stats à mes yeux ! Merci pour ton aide Noémie.
Simon & Cécile, nos chemins se sont croisés à La Roche sur Yon : d'une pierre deux Lillois ! Simon, j'espère que nous pourrons encore souvent grimper aux murs ensemble !

Les amis rencontrés à Nantes,

Pam, Edo & les autres aussi. Merci pour votre soutien et votre amitié.

J'ai une pensée pour toi, Frédérique, prends soin de toi.

À Yoann,

À tous ceux, médecins, soignants, patients, qui m'ont permis de cheminer durant ces dernières années.

Merci au Docteur TACONNET-HENRY pour ses enseignements cliniques.

Merci également au Docteur ROBIN, au Docteur GRUAT ainsi qu'au Docteur BUSCOZ pour leurs enseignements et leur bienveillance.

Je pense particulièrement à l'équipe du « 1er Est », du semestre d'été 2012. Également l'équipe de Chaissac, du semestre d'hiver 2013.

Merci aux joueurs de tarot de l'internat, pour m'avoir transmis le virus !

À tous ceux que je voudrais remercier, mais que ma mémoire de poisson rouge m'empêche de nommer ici.

Table des matières

Abréviations	II
Introduction	13
I. Cas cliniques	15
I.1. Florent	15
I.1.1. Préambule	15
I.1.2. Antécédents personnels et familiaux	15
I.1.3. Éléments biographiques	16
I.1.4. Parcours de soins psychiatriques	18
I.1.5. Commentaires	26
I.2. Thomas	29
I.2.1. Préambule	29
I.2.2. Antécédents personnels et familiaux	29
I.2.3. Éléments biographiques	30
I.2.4. Parcours de soins psychiatriques	31
I.2.5. Commentaires	40
I.3. Jérémy	45
I.3.1. Préambule	45
I.3.2. Antécédents personnels et familiaux	45
I.3.3. Éléments biographiques	46
I.3.4. L'hospitalisation en pédiatrie à l'adolescence	46
I.3.5. Parcours de soins en psychiatrie adulte	47
I.3.6. Commentaires	52
2. Schizophrénie	55
2.1. Éléments d'étiopathogénie	55
2.1.1. Hypothèses évoquées	56
2.1.2. Facteurs génétiques	57
2.1.3. Facteurs environnementaux	58
2.2. Descriptions historiques et éléments de nosographie	59
2.2.1. Descriptions historiques	60
2.2.2. Nosographies internationales	62
2.3. Nosographie actuelle et changements apportés par le DSM-5	63
2.4. Clinique	64

2.4.1.	Sémiologie	64
2.4.2.	Évolution et facteurs pronostiques	66
2.4.3.	Formes frontières et diagnostics différentiels	67
2.5.	Traitements	70
2.5.1.	Traitements historiques	70
2.5.2.	Traitements actuels	70
3.	Schizophrénies débutantes : des « états mentaux à risque » au premier épisode psychotique	76
3.1.	Repères nosologiques	77
3.1.1.	Notion de début	77
3.1.2.	Spectre de la schizophrénie	78
3.1.3.	Syndrome psychotique atténué	78
3.1.4.	Intrication entre durée de psychose non traitée, prodromes et état mental à risque	80
3.2.	Données épidémiologiques	86
3.3.	Facteurs de risque et marqueurs biologiques	89
3.3.1.	Données cliniques	89
3.3.2.	Profil génétique	90
3.3.3.	Marqueurs inflammatoires	91
3.3.4.	Neuro-imagerie	92
3.4.	Premier épisode psychotique	93
3.4.1.	Caractéristiques cliniques	93
3.4.2.	Diagnostics différentiels	95
3.4.3.	Évolution clinique	96
3.5.	Aspects thérapeutiques	98
3.5.1.	Sujets à risque	98
3.5.2.	Premier épisode psychotique	104
4.	Antipsychotiques	110
4.1.	Des neuroleptiques aux antipsychotiques	110
4.2.	Propriétés et effets indésirables	111
4.2.1.	Propriétés recherchées et effets thérapeutiques	111
4.2.2.	Effets indésirables	112
4.3.	Classifications	117
4.3.1.	Classification selon la structure chimique	117
4.3.2.	Classification selon les effets cliniques	118

4.4.	Cibles dans la neurotransmission et actions des antipsychotiques	119
4.4.1.	Système dopaminergique	119
4.4.2.	Autres systèmes cibles dans la neurotransmission	122
4.4.3.	Cas des formes injectables d'action prolongée	124
4.5.	Antipsychotiques conventionnels	125
4.5.1.	Généralités	125
4.5.2.	Particularités des neuroleptiques d'action prolongée	126
4.6.	Antipsychotiques atypiques	128
4.6.1.	Généralités	128
4.6.2.	Particularités des antipsychotiques d'action prolongée	129
4.7.	Modalités de surveillance somatique des traitements antipsychotiques	132
4.7.1.	Bilan initial et surveillance ultérieure	132
4.7.2.	Cas des antipsychotiques d'action prolongée	135
4.8.	Indications et non-indications d'un traitement d'action prolongée	136
5.	Revue de la littérature au sujet de l'introduction d'un APAP dans les schizophrénies débutantes	138
5.1.	La question de l'observance du traitement antipsychotique	138
5.1.1.	L'observance du traitement antipsychotique chez les patients schizophrènes	138
5.1.2.	Les facteurs d'une mauvaise observance	139
5.1.3.	Les conséquences d'une mauvaise observance	140
5.2.	Arguments pour et contre les APAP	141
5.2.1.	Efficacité comparable à celle des formes orales	141
5.2.2.	Meilleure observance	142
5.2.3.	Diminution des rechutes et des réhospitalisations	142
5.2.4.	Tolérance comparable à celle des formes orales	143
5.2.5.	La question de l'injection	145
5.2.6.	La question du coût	145
5.3.	Évolution des recommandations	148
5.4.	État des lieux des recommandations actuelles	149
5.4.1.	Canadian Psychiatric Association	149
5.4.2.	Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie	150
5.4.3.	National Institut for Health and Care Excellence	151
5.4.4.	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	152
5.5.	Une option thérapeutique sous-employée ?	152

6. <u>Enquête au sujet de la prescription précoce d'antipsychotiques d'action prolongée dans la schizophrénie</u>	154
6.1. <u>Description de l'enquête</u>	154
6.1.1. <u>Contexte</u>	154
6.1.2. <u>Objectifs</u>	154
6.2. <u>Méthode et déroulement de l'enquête</u>	155
6.2.1. <u>Type d'enquête</u>	155
6.2.2. <u>Description de l'échantillon</u>	155
6.2.3. <u>Description du questionnaire</u>	156
6.2.4. <u>Déroulement de l'enquête</u>	157
6.2.5. <u>Retranscription et analyse des données</u>	157
6.3. <u>Résultats</u>	158
6.3.1. <u>Description de l'échantillon de psychiatres</u>	158
6.3.2. <u>Prise en charge des patients schizophrènes</u>	159
6.3.3. <u>Cas d'un premier épisode évoquant une entrée dans une pathologie schizophrénique</u>	168
6.3.4. <u>Mise en perspective</u>	174
6.3.5. <u>Analyse selon l'ancienneté d'exercice</u>	177
7. <u>Discussion</u>	182
7.1. <u>Limites de l'enquête</u>	182
7.2. <u>Points forts de l'enquête</u>	183
7.3. <u>Discussion de nos résultats</u>	184
7.3.1. <u>Caractéristiques de l'échantillon</u>	184
7.3.2. <u>Perception des avantages et inconvénients des antipsychotiques d'action prolongée par voie injectable par rapport à une forme orale en prise quotidienne</u>	184
7.3.3. <u>Le traitement d'action prolongée : à partir de quand l'envisager ? Quels critères participent à la prise de décision ? Devant quels motifs arrêter ce traitement ?</u>	190
7.3.4. <u>Cas d'un premier épisode évoquant une entrée dans une pathologie schizophrénique</u>	193
7.3.5. <u>Évolution de l'opinion des psychiatres sur la place des traitements injectables d'action prolongée</u>	199
7.3.6. <u>Opinion des psychiatres sur la place des APAP dans le traitement des prodromes de la schizophrénie</u>	200
7.3.7. <u>Analyse selon l'ancienneté d'exercice</u>	200
7.3.8. <u>Mise en lien avec les objectifs de l'enquête</u>	206

8. Psychiatres, patients et APAP : réflexions et perspectives	209
8.1. Optimiser l'emploi des APAP	209
8.2. Améliorer l'observance, quels moyens autres que les APAP ?	210
8.3. Réflexions éthiques	212
9. Conclusion	215
Annexes	217
Bibliographie	238

Annexes

Annexe A. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM10, le DSM-IV-TR, le DSM-5.....	217
A.a) Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM10 (229).	217
A.b) Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-IV-TR (230).	218
A.c) Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 (12).....	219
Annexe B. Critères diagnostiques d'autres troubles psychotiques selon le DSM-5 (12).	221
B.a) Trouble schizo-affectif : critères diagnostiques selon le DSM-5.....	221
B.b) Personnalité schizoïde : critères diagnostiques selon le DSM-5.....	221
B.c) Personnalité schizotypique : critères diagnostiques selon le DSM-5.....	222
B.d) Syndrome psychotique atténué : critères proposés dans le DSM-5.	223
Annexe C. Profil comparatif de l'activité clinique des différents neuroleptiques.....	224
Annexe D. Recommandation de bonne pratique : prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique (121).....	225
Annexe E. Prise en charge du risque cardio-vasculaire chez les patients ayant une pathologie psychiatrique sévère : algorithme décisionnel. Adapté de (122).....	226
Annexe F. Entretien au sujet de la prescription précoce d'APAP dans la schizophrénie – recueil d'opinion.	227
Annexe G. Autres caractéristiques de l'échantillon.....	235
Annexe H. Antipsychotiques par voie orale : 2ème et 3ème molécules les plus utilisées en fonction de l'ancienneté d'exercice.....	236
Annexe I. Antipsychotiques d'action prolongée : 2ème et 3ème molécules les plus utilisées en fonction de l'ancienneté d'exercice.....	237

Table des figures

Figure 1. Évolution maturationnelle à l'adolescence et modification dans la schizophrénie	57
Figure 2. Phases évolutives précoces de la schizophrénie.....	80
Figure 3. Approche prospective VS rétrospective.....	84
Figure 4. Modèle de l'évolution clinique à partir des états à haut risque de transition psychotique.....	85

Table des tableaux

Tableau 1. « outils thérapeutiques et modes d'action ».....	76
Tableau 2. Modèle des stades cliniques.....	86
Tableau 3. Stades cliniques selon McGorry et interventions potentielles.....	99
Tableau 4. Principaux objectifs thérapeutiques dans l'épisode psychotique aigu.....	117
Tableau 5. Classification des antipsychotiques par famille chimique.....	118
Tableau 6. Antipsychotiques conventionnels.....	126
Tableau 7. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action prolongée.....	127
Tableau 8. Antipsychotiques atypiques.....	129
Tableau 9. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques d'action prolongée.....	130
Tableau 10. Recommandations de suivi.....	134
Tableau 11. Arguments pour et contre l'utilisation des APAP dans le traitement des premiers épisodes psychotiques.....	147
Tableau 12. Modalités et contextes de prise en charge des patients schizophrènes.....	159
Tableau 13. Facteurs pris en compte dans la décision de privilégier un traitement injectable d'action prolongée – facteurs proposés dans le questionnaire.....	165
Tableau 14. Quand envisager un traitement injectable d'action prolongée ?.....	167
Tableau 15. Antipsychotiques par voie orale prescrits dans un premier épisode	

psychotique, en termes de fréquence (1er, 2ème et 3ème) de prescription par les psychiatres pour chaque molécule.....	169
Tableau 16. Antipsychotiques injectables d'action prolongée prescrits dans un premier épisode psychotique, en termes de fréquence (1er, 2ème et 3ème) de prescription par les psychiatres pour chaque molécule.....	170
Tableau 17. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Facteurs intervenant dans la décision de privilégier un traitement injectable d'action prolongée.....	178
Tableau 18. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Antipsychotiques par voie orale les plus fréquemment prescrits.....	179
Tableau 19. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Antipsychotiques d'action prolongée les plus fréquemment prescrits.....	180
Tableau 20. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Information du patient sur l'existence d'un traitement injectable d'action prolongée.....	181
Tableau 21. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Prescription d'un antipsychotique d'action prolongée dès le premier épisode psychotique.....	181
Tableau 22. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Opinion sur l'existence d'un bénéfice clinique et pronostique à long terme lié à une prescription précoce d'APAP.....	181
Tableau 23. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Évolution de l'opinion des psychiatres sur la place des traitements injectables d'action prolongée.....	181

Abréviations

Par souci de clarté pour le présent travail, nous avons choisi la terminologie suivante pour évoquer les molécules antipsychotiques, selon les différentes générations et les formes galéniques.

AP : antipsychotique (molécule antipsychotique de première ou deuxième génération)

AP1G : antipsychotique conventionnel (première génération d'AP)

AP2G : antipsychotique atypique (deuxième génération d'AP)

APAP : antipsychotique d'action prolongée (deuxième génération d'AP)

AVO : antipsychotique par voie orale

NAP : neuroleptique d'action prolongée (première génération d'AP)

NLP : neuroleptique (première génération d'AP)

Autres abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APA : American Psychiatric Association

BIU : Bibliothèque InterUniversitaire

BDA : Bouffée Délirante Aiguë

CATTP : Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMP : Centre Médico-Psychologique

CPF DL : Cortex Préfrontal Dorso-Latéral

CPF VM : Cortex Préfrontal Ventro-Médian

DUP : Duration of Untreated Psychosis

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (*Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*)

ECT : Electroconvulsivothérapie

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hôpital De Jour

IM : Intramusculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

PEP : Premier Episode Psychotique

PO : Per Os

SL : Soins Libres

SNM : Signes Neurologiques Mineurs

SPA : Syndrome Psychotique Atténué

SPDT : Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers

SPDRE : Soins Psychiatriques sur Décision du Représentant de l'Etat

SUDOC : Système Universitaire de Documentation

TMS : Transcranial Magnetic Stimulation (*Stimulation magnétique transcranienne*)

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

Introduction

L'Histoire de la Psychiatrie nous révèle que les descriptions cliniques des schizophrénies ont évolué de façon parallèle avec les moyens thérapeutiques mis à la disposition des psychiatres. La découverte du premier « neuroleptique », ouvrant la voie à l'utilisation des traitements antipsychotiques, a permis de transformer radicalement la prise en charge ainsi que le pronostic des patients schizophrènes. Si la rémission après l'épisode aigu reste un objectif primordial, l'enjeu est, à l'heure actuelle, le maintien d'une stabilité clinique afin d'accompagner un processus de réhabilitation psycho-sociale.

Au-delà du traitement de cette pathologie lorsqu'elle s'est durablement instaurée, le développement des connaissances se concentre également sur son dépistage et sa prise en charge dès le stade le plus précoce. Il s'agit de repérer les premiers signes révélant la transition d'un état mental à risque vers un trouble schizophrénique caractérisé. Nous disposons actuellement d'une meilleure compréhension des facteurs de vulnérabilité ainsi que de la psychopathologie de ce trouble. Nous savons que les premières années d'évolution d'une schizophrénie sont les plus importantes pour mettre en place un traitement médicamenteux afin d'enrayer le processus psychotique. Quels sont alors les enjeux pour le pronostic du patient schizophrène ? Quelle place occupent les traitements antipsychotiques d'action prolongée ?

Nous nous proposons de débiter ce travail par la présentation de trois situations cliniques, suivies de commentaires [1].

Les deux chapitres suivants seront consacrés à la pathologie schizophrénique, tout d'abord dans sa globalité [2], puis en traitant précisément des schizophrénies débutantes – des états mentaux à risque aux premiers épisodes psychotiques [3].

Les traitements antipsychotiques feront l'objet de deux autres chapitres : nous détaillerons les caractéristiques de ces traitements [4], ainsi que la place des antipsychotiques d'action prolongée selon les recommandations actuelles [5].

Nous avons pu observer, selon les psychiatres, des différences dans le maniement des antipsychotiques, notamment de leur forme d'action prolongée. Ce constat nous a incitée à mieux connaître les pratiques de prescription des traitements d'action prolongée chez les psychiatres hospitaliers de Loire-Atlantique, tout particulièrement devant un premier épisode psychotique. À cette fin, nous avons réalisé une enquête auprès d'un échantillon de

psychiatres, les interrogeant sur leur opinion au sujet des antipsychotiques d'action prolongée, la place qu'ils y accordent dans leurs stratégies thérapeutiques. L'avant-dernière partie de notre travail présente les résultats de cette enquête [6]. Nos résultats seront ensuite discutés et mis en perspective avec les données de la littérature [7]. Nous terminerons par l'exposé des réflexions issues de notre enquête [8].

I. Cas cliniques

I.I. Florent

I.I.I. Préambule

Florent est âgé de 26 ans lorsque nous avons l'occasion de le prendre en charge durant quelques mois, le temps d'une hospitalisation sur le secteur où nous étions alors en stage, puis d'un suivi ambulatoire.

Florent est de taille moyenne, le teint pâle, les yeux clairs. À son admission dans notre unité, il arborait une barbe assez fournie. Il en était de même pour la masse de ses cheveux frisés, le tout ne laissant que peu d'espace pour apercevoir son visage. Ses vêtements contribuaient également à sa présentation modérément incurique. Durant les tout premiers jours qui ont suivi son admission, Florent a demandé à ses proches de lui apporter sa tondeuse. L'équipe soignante et nous-même avons été interpellées par le constat que Florent avait conservé sa barbe telle quelle et s'était rasé le crâne. Durant les entretiens, nous avons pu fréquemment observer Florent entortiller un brin de sa barbe, le regard dirigé vers le vide.

I.I.2. Antécédents personnels et familiaux

a. Antécédents médico-chirurgicaux

- Asthme (désensibilisé)
- Intolérance au lactose

b. Antécédents psychiatriques

Consultation aux urgences psychiatriques de Saint Nazaire en mars 2013 devant une insomnie persistante et une « dépression ».

c. Consommation de substances psycho-actives

- Consommation de cannabis depuis le collège, avec 10 à 15 joints par jour de façon quotidienne depuis quelques années. Florent indique faire régulièrement des pauses de quelques semaines.

- Consommation occasionnelle d'alcool.
- Aux urgences de Saint Nazaire, il a été noté un comportement addictif aux jeux vidéo avec utilisation jusqu'à dix heures d'affilée par jour et désinvestissement marqué des autres activités.

d. Antécédents familiaux

Aucun antécédent psychiatrique familial connu

1.1.3. Éléments biographiques

a. Lors de notre rencontre

Florent est célibataire, sans enfant. Il vit en colocation avec un ami à Nantes, depuis un peu moins d'un an. Il est actuellement sans emploi. Il a travaillé il y a plusieurs années comme technicien du son dans des concerts. Son dernier emploi consistait en une mission intérimaire dans une entreprise de gestion de stocks, 7 mois auparavant.

Après son BAC, Florent a commencé un BTS d'électricien mais n'est pas allé jusqu'au bout (« je détestais ça »). Florent dit avoir validé une courte formation en informatique, sans qu'il soit possible d'identifier de quelle formation il s'agit.

b. Histoire de vie

Florent a un frère aîné, qui mène une vie autonome. Leurs parents sont séparés et Florent dit ne pas avoir de souvenir de ses parents ensemble car la séparation est ancienne.

Son père réside actuellement au nord du département. Florent n'en parle pas beaucoup. D'après ses propos, il semble que la relation avec son père a pu être compliquée par le passé. Néanmoins, Florent exprime le souhait d'être en contact avec lui et part le voir en permission.

La mère de Florent vit à présent sur la côte, avec son compagnon actuel. Elle travaille comme hôtesse d'accueil dans un établissement de santé. À la suite de la séparation parentale, Florent a vécu avec sa mère. La scolarité s'est déroulée dans une ville côtière pour l'école primaire et le collège, puis à Nantes pour le lycée, en internat.

La mère de Florent a eu un premier compagnon, décrit par Florent comme violent. De cette union est né un garçon, âgé de cinq ans de moins que Florent, qui vit toujours avec leur mère.

Après s'être séparée de ce compagnon, la mère de Florent est restée célibataire durant quinze ans. En 2012, l'oncle paternel de Florent, également son parrain, décède. À l'occasion des funérailles, la mère de Florent rencontre celui qui est décrit par Florent comme son beau-père. Cette même année, Florent est revenu vivre avec sa mère suite à une séparation affective. Par la suite, une nouvelle cellule familiale s'est créée, avec Florent, sa mère et son beau-père, ainsi que le demi-frère cadet.

De sa scolarité et de ses relations amicales, Florent dit peu de choses. En revanche, il nous a donné quelques éléments au sujet de sa vie affective. La chronologie de ces relations semble intriquée avec les premiers troubles décrits par Florent.

À l'âge de 13-14 ans, Florent aurait eu ses « premiers sentiments amoureux », non avoués, pour « une femme ». Il s'est par la suite replié sur les jeux vidéos et s'est désinvesti de sa scolarité. Les premières idées auto-agressives sont apparues : « envie de me faire du mal » (scarifications) et « envie de mourir » (aurait bu le contenu d'un thermomètre au mercure). Ces gestes n'auraient pas été remarqués par l'entourage de Florent.

Par la suite, Florent mentionne une relation qui a duré un an et demi / deux ans, à la suite de laquelle il est resté célibataire durant quelques mois.

Une relation affective majeure dans l'existence de Florent se développe ensuite : de ses 18 à ses 21 ans, Florent est en couple, et vit avec son amie. Cette jeune femme est décrite par Florent comme très importante pour lui, il pense encore à elle et l'a recroisée à quelques reprises. Durant ces années de relation, Florent décrit un désinvestissement du quotidien survenu après l'interruption de son BTS : il ne participait plus aux tâches ménagères et passait de plus en plus de temps à jouer à des jeux vidéos, ce qui était source de conflits répétés avec son amie. Au sujet de cette période, Florent dit « j'avais sûrement déjà perdu le goût de la vie » et ne plus être sûr de ses sentiments, raison pour laquelle le couple s'est séparé.

C'est suite à cette rupture sentimentale que Florent est revenu vivre chez sa mère et son beau-père, en 2012.

Depuis lors, Florent dit qu'il « ne fait rien », hormis une courte formation en informatique. Il continue à passer de nombreuses heures à jouer à des jeux vidéo, en multi-joueurs en ligne ou avec des amis dans la même pièce.

Au sujet de cette période, Florent exprime avec culpabilité qu'il ne participait pas au quotidien malgré les sollicitations de son beau-père, ce qui engendrait des conflits entre ce dernier et sa mère, au point qu'ils se sont séparés. S'exprimant lors d'un entretien familial, la mère de Florent explique que la clinophilie et le repli sont apparus après la rupture affective. Selon elle, à partir de ce moment, Florent n'a plus été le même qu'auparavant où

elle le décrit comme dynamique et bien investi dans les relations avec ses proches. Son compagnon et elle devaient stimuler fortement Florent pour la réalisation de ses démarches.

Début 2014, Florent a accepté la proposition de colocation d'un ami et s'est installé à Nantes. Par la suite, sa mère s'est remise avec son beau-père, ils résident sur la côte atlantique.

I.I.4. Parcours de soins psychiatriques

a. Premier contact : les urgences de saint Saint-Nazaire

Suite à une consultation aux urgences psychiatriques de Saint Nazaire en mars 2013 pour insomnie persistante et « dépression ». Florent a été gardé en observation dans l'unité de post-urgence durant six jours, ce qui a permis une restauration du rythme nyctéméral.

De plus amples détails ont été portés à notre connaissance après l'hospitalisation de Florent dans notre unité :

- La prise en charge en unité de post-urgence a réinstauré des horaires de lever et coucher plus adaptés au rythme de notre société.
- Étaient déjà présents dans le discours de Florent un sentiment permanent d'ennui, un manque d'envie et de projets, ainsi qu'une thymie triste et des idées suicidaires intermittentes.
- Le contact avec Florent a été décrit comme « étrange », avec un « sourire, regard fuyant ».
- Les conduites d'addiction aux jeux vidéo étaient déjà notées, de même que la consommation de cannabis.
- Florent semblait en difficulté dans les relations sociales, avec possiblement un début de vécu de persécution : « il y a des comportements humains qui ne me plaisent pas », « par exemple ils ne sont pas francs, ils parlent sur vous ».
- Le traitement de sortie associait de l'agomélatine et du zopiclone. Les coordonnées de psychiatres libéraux ont été communiquées à Florent, mais nous pouvons dire a posteriori qu'aucun suivi n'a été démarré par le patient.

b. Deuxième contact et première hospitalisation : Nantes

Il s'agit du premier épisode de décompensation psychotique, qui conduit Florent à

demander des soins.

Contexte d'accès aux soins

Outre les éléments décrits précédemment (troubles thymiques, perte d'initiative, désinvestissement du quotidien et hyper-investissement des jeux vidéos), Florent évoque l'apparition, plus récente, d'hallucinations acoustico-verbales. Devenues quotidiennes, il dit qu'elles existeraient depuis septembre 2014. En reprenant la chronologie des événements rapportés par sa mère et son beau-père, ces troubles étaient déjà bien installés avant le début de sa colocation ; sont décrits chez Florent : un sentiment d'être suivi ou surveillé, une impression d'un mimétisme centré sur lui dans le comportement des gens qui l'entourent, interprétations des propos de ses proches.

Lors de l'emménagement en colocation avec son ami, Florent a cru entendre « ça ne va pas être facile de vivre avec Florent ». Il décrit également des murmures non intelligibles qui venaient de la chambre de son colocataire. La sensation d'être surveillé prend de l'ampleur, avec la conviction que des micros sont cachés dans les murs de l'appartement.

Ces voix commentaient l'environnement et les gens autour de Florent, elles l'insultaient (« parano », « sociopathe », « psychopathe »). De ce fait, Florent tendait à être reclus chez lui et à éviter les gens, il n'avait alors plus confiance en son entourage et se sentait persécuté par la personne (non identifiée) qu'il supposait « coupable » de l'existence de ces voix. Florent fait le lien entre ces « voix » et certains comportements aux potentielles conséquences graves qu'il a eu durant les derniers mois : il a incendié le bureau de sa chambre, il s'est promené dans la rue avec un couteau en se demandant « qui il allait planter ».

Suite à deux nuits d'insomnie en lien avec un envahissement hallucinatoire, Florent se présente aux urgences du CHU.

Présentation initiale

Aux urgences du CHU, le psychiatre décrit un contact étrange, un discours monocorde à voix basse. Selon le psychiatre, Florent présente une méfiance et une réticence. Des éléments dissociatifs sont notés : discordance idéo-affective avec sourires immotivés, automatisme mental (Florent décrit des voix intra-psychiques qui commentent ses pensées et ses actes, influencent ses actes). Les hallucinations acoustico-verbales ne sont pas critiquées par Florent (« je ne pense pas que ça vienne de moi ») qui leur attribue une origine extérieure avec utilisation de la télépathie.

Florent ne prend pas de traitement. Il dit avoir arrêté toute consommation de cannabis depuis environ une semaine.

Il accepte l'hospitalisation proposée par le psychiatre.

À son admission dans le service, en unité ouverte, Florent n'est pas réticent à l'entretien. Il s'exprime avec la même voix monocorde et peu audible qui a été notée aux urgences. Il semble calme mais décrit une tension intra-psychique importante. Nous observons une froideur affective, interrompue par quelques sourires. Certains d'entre eux, discordants, nous font penser que Florent cherche à s'adapter à la relation envers les deux soignants - l'infirmière et nous - qu'il rencontre pour la première fois.

Nous observons également des attitudes d'écoute. Florent confirme la présence durant l'entretien, d'hallucinations acoustico-verbales, qui lui donnent un sentiment de perte de son intimité psychique. Il pense que ces voix sont dues à quelqu'un de son entourage, et souhaite trouver de qui il s'agit pour arrêter ce phénomène.

L'humeur est décrite comme triste. Florent nous fait part d'idées suicidaires présentes « depuis le collège », sans velléité de passage à l'acte. Il présente une culpabilité et une auto-dévalorisation marquées.

Le sommeil de Florent est perturbé, avec au moins une nuit blanche par semaine, et un rythme de veille/sommeil qui tend à se décaler (endormissement entre 00h et 04h, réveil entre 07h et 15h).

La consommation de cannabis n'est pas remise en cause par Florent.

Modalités des soins et évolution durant l'hospitalisation

Un traitement antipsychotique est instauré, il comprend :

- Risperidone : 2 mg le soir
- Cyamemazine 25 mg : ½ cp x3/jour
- Alimemazine : 40 mg au coucher

Les jours suivants, Florent décrit un mieux, avec diminution des hallucinations, qui ne persistent qu'à de rares moments dans la journée. Il garde un contact d'apparence froide et sans affect.

Le surlendemain de son admission, Florent se présente de façon radicalement différente : il est exalté et enjoué, il demande à sortir de l'hôpital. En entretien, nous notons des sourires discordants, sa voix et sa posture sont plus affirmées et il ne semble pas inhibé comme à l'ordinaire. Il se dit nettement moins angoissé, même s'il se sent toujours tendu.

Cet épisode est survenu après que Florent ait discuté avec un autre patient de l'unité (patient avec un trouble de la personnalité borderline, qui présentait alors des conduites de transgression et d'attaque du cadre des soins) : Florent dit avoir « pris conscience qu'il voyait les choses en noir et qu'il devait être actif dans sa vie et ne pas se laisser aller dès le moindre échec ».

Au terme de l'entretien, Florent accepte de rester hospitalisé, il bénéficiera d'une permission durant la fin de semaine. Par ailleurs, l'autre patient sortira d'hospitalisation.

La dimension anxieuse est efficacement et rapidement maîtrisée par la cyamemazine (augmentée à 25 mg x3/jour), et probablement également par le cadre hospitalier. Après une semaine de traitement, la risperidone est remplacée par l'aripiprazole : l'objectif est de privilégier l'action anti-déficitaire et thymorégulatrice de l'aripiprazole, malgré une action anti-productive moindre par rapport à la risperidone. Florent étant un jeune adulte, il est également important d'éviter la survenue d'effets secondaires sexuels, plus fréquemment décrits avec la risperidone, afin de pas nuire à l'observance. Les raisons de ce choix ont été précisées à Florent.

L'aripiprazole est prescrit à la dose de 30 mg/jour le matin. La cyamemazine est parallèlement augmentée (50 mg x3/jour) de manière à couvrir le changement de molécule.

Les premiers jours d'hospitalisation ont, en effet, permis d'observer une dimension déficitaire marquée, avec apragmatisme majeur, sentiment d'« ennui » décrit par Florent et syndrome amotivationnel. Il existe également une clinophilie, présente avant l'hospitalisation ainsi qu'une incurie relative. La question de l'intrication avec des éléments dépressifs se pose : en entretien, Florent se dévalorise et se questionne sur le fait de ne pas être « une bonne personne ». Il culpabilise sur la fin de la relation avec sa petite amie, bien que cela remonte à plusieurs années.

Il fait également état de problèmes digestifs avec certaines intolérances alimentaires, ces problèmes sont décrits avec un certain paralogisme.

L'évolution durant l'hospitalisation est plutôt favorable : l'angoisse et le vécu de persécution par les voix diminuent, bien que les hallucinations acoustico-verbales persistent de manière moindre et soient moins agressives. Les idées de références persistent, mais Florent peut mettre de la distance par rapport à son sentiment d'être surveillé. Florent comprend l'origine interne et le caractère hallucinatoire des voix qu'il entend. Il est plus actif et se sent plus à l'aise pour les choses du quotidien.

Il adhère au traitement médicamenteux et à la perspective d'un suivi ambulatoire, conjointement à la prise en charge avec une psychologue qu'il avait entamé peu de temps avant son hospitalisation.

Nous lui présentons également l'Hôpital de Jour des Salorges, accueillant de jeunes patients et qui serait une structure très adaptée pour travailler en ambulatoire ses difficultés, notamment les difficultés d'organisation et de planification que nous avons pu observer. Florent se dit intéressé, bien que se montrant ambivalent car il souhaite prioriser d'autres projets : son ami souhaite interrompre la colocation, aussi Florent déménagerait dans la maison de sa mère au nord-ouest du département. Volontaire, Florent pense que vivre seul le forcera « à être autonome ». Il compte prendre un chien pour « être responsable », se sentir « protecteur » et lutter contre le sentiment de solitude.

Florent se mobilise pour des projets personnels : au niveau professionnel (il souhaite faire une formation en alternance pour être administrateur-réseau, il cherche donc une entreprise pour l'accueillir) et concernant sa santé (bilan de ses troubles digestifs et soins de ses dents de sagesse).

La sortie d'hospitalisation se fera plus tôt que nous l'aurions souhaité, à la demande de Florent.

Le bilan somatique réalisé durant l'hospitalisation ne retrouve pas d'anomalie au niveau sanguin (NFS, glycémie à jeun, urée et créatinine, débit de filtration glomérulaire, bilan lipidique, ionogramme, transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, TP-TCA).

L'ECG est sans particularité.

Le scanner cérébral, sans puis avec injection, ne présente pas de cause organique permettant d'expliquer le tableau neuro-psychique.

Le bilan toxicologique est positif pour le cannabis.

Le traitement de sortie comporte :

- Aripiprazole 15 mg cp : 2 cp le matin
- Cyamemazine 25 mg cp : 2 cp matin, midi et soir
- Alimemazine 5 mg cp, en cas d'insomnie : 8 cp au coucher.

Suivi ultérieur

Après sa sortie, nous avons suivi Florent en consultation, jusqu'à la fin de notre semestre, fin avril 2015.

La présentation clinique de Florent évolue peu : l'émoussement affectif reste au premier plan, de même que la dimension apragmatique et amotivationnelle. Les

hallucinations acoustico-verbales sont présentes a minima, Florent m'explique pouvoir en contrôler le contenu et ne pas y prêter attention la plupart du temps. Il ne se dit gêné par elle que dans les moments où il se sent stressé. Florent se présente nettement en avance lors de la première consultation. Il nous explique qu'il préférerait cela plutôt que d'être en retard. Durant les consultations suivantes, Florent détaille d'autres faits qui soulignent sa désorganisation intra-psychique : il égare à plusieurs reprises des vêtements, des clés, son téléphone ; il « se perd » quand il tente de faire ses comptes.

Concernant le traitement, la posologie d'aripiprazole a été maintenue à 30 mg/jour. Le traitement serait bien observé, selon les dires de Florent.

La cyamemazine a été progressivement diminuée en raison du ralentissement psycho-moteur et de la plainte d'une sédation. Fin avril, Florent n'en prenait plus que 50 mg, en cas d'angoisse ou de tension psychique (par exemple, s'il venait à rejoindre des amis dans un bar, l'environnement stimulant et bruyant étant difficilement supportable).

L'alimemazine n'a rapidement plus été nécessaire, Florent rapportant un sommeil satisfaisant.

La possibilité d'une prise en charge à l'Hôpital de Jour des Salorges est travaillée à plusieurs reprises en consultation. Florent est intéressé et perçoit bien en quoi ces soins pourraient l'aider, mais le projet se heurte à l'inertie ainsi qu'à la perspective d'un prochain déménagement hors de Nantes.

Après son retour chez lui, Florent a repris en grande partie ses anciennes habitudes : il joue aux jeux vidéo une dizaine d'heures par jour, pour combler l'ennui selon ses dires. Il regarde également des séries et des films. La dimension apragmatique, le vide et l'ennui sont présents dans son discours à chaque consultation. Son projet de formation est suspendu, Florent doute d'en être capable et se demande s'il ne s'agit pas d'une perte de temps.

Florent continue néanmoins à s'occuper de l'entretien minimal du logement (ménage, vaisselle, lessive, courses alimentaires). Il maintient également le lien avec ses amis et sa famille, qu'il voit en fin de semaine (car ceux-ci travaillent durant la semaine).

La consommation de cannabis a été reprise. Bien que Florent ait constaté qu'à chaque fois qu'il consommait cela engendrait de l'angoisse chez lui, il ne souhaite pas arrêter de fumer car il s'agit « d'une des choses qui lui font envie ». Il semble partiellement sensible aux informations que je lui apporte sur les risques de cette consommation sur le plan psychique, et envisage de « ne pas fumer tant qu'il ne se sent pas très bien ».

Lors de la dernière consultation, la perspective d'un déménagement se précise pour début juin.

Florent n'a pas été revu en consultation sur le secteur.

En revanche, il s'est tourné vers un psychiatre exerçant en libéral à Saint-Nazaire.

c. Deuxième hospitalisation

Contexte des soins et consultation aux urgences

Fin juin 2016, Florent consulte aux urgences psychiatriques de Nantes, conduit par sa famille (mère, beau-père, demi-frère cadet), en raison d'une recrudescence des symptômes psychotiques.

Depuis un an, Florent habite au nord-ouest du département, dans la maison appartenant à sa mère. Son demi-frère cadet vit à présent avec lui.

Suite à son départ de Nantes, Florent a pris contact avec un psychiatre de Saint Nazaire, qu'il a vu à quatre reprises depuis juillet 2015, principalement pour un renouvellement de son traitement et de sa reconnaissance d'Affection de Longue Durée. Il ne prend pas régulièrement son traitement par aripiprazole, que ce soit par déni de sa nécessité ou en raison d'un oubli. Il semblerait qu'il ait arrêté complètement tout traitement depuis début 2016.

Depuis un an qu'il vit dans cette maison, Florent est totalement sevré en cannabis.

La symptomatologie déficitaire demeure conséquente, d'une ampleur comparable à celle observée un an et demi auparavant. Au quotidien, Florent a pour activité principale les jeux vidéo : il y consacre de nombreuses heures de jeu, le jour mais aussi la nuit, présentant ainsi l'association d'un repli autistique et une dimension addictive.

Le psychiatre des urgences note un contact correct. Florent est calme et présente un émoussement des affects. Son discours est pauvre, il existe des difficultés de concentration. Florent décrit de façon assez détachée des voix intenses qui commentent ses actes, ses qualités et ses défauts. Depuis plusieurs nuits, l'insomnie est totale du fait de l'intense activité hallucinatoire. Florent se sent persécuté par ces voix. Il existe un retentissement sur le plan affectif avec une thymie basse, des idées suicidaires ou hétéro-agressives, sans scénario ni persécuteur désigné.

La conscience de la maladie est encore limitée. Florent a du mal à faire le lien entre les hallucinations et la schizophrénie. Pour autant, Florent ne s'oppose pas aux soins, le versant apragmatique et la perte d'initiative dominant. Il se montre soulagé d'être dans un cadre contenant et se laisse guider.

Prise en charge hospitalière

Faute de place sur le secteur dont il dépend à présent, Florent est hospitalisé en unité ouverte dans un autre établissement hospitalier du département.

À son admission, Florent décrit une majoration des hallucinations auditives depuis quelques jours, cause d'angoisse et d'une insomnie totale. Il rapporte également des hallucinations visuelles à thématique sexuelle, ainsi que des hallucinations cénesthésiques. Il existe, par moment, des idées de référence en lien avec la télévision. L'humeur est globalement neutre, avec parfois des idées noires. À l'entretien, le contact est correct, malgré l'émoussement affectif. Florent parle facilement de ses hallucinations.

L'apragmatisme est majeur : Florent reste chez lui essentiellement et joue à des jeux vidéo. Il sort pour quelques courses et l'achat de cigarettes. Il a néanmoins pu travailler parfois dans le monde du spectacle, comme aide pour installer des scènes.

Florent accepte la réinstauration de l'aripiprazole et le passage à la forme d'action prolongée au vu des problèmes d'observance.

Les soins permettent une nette amélioration du contact, une quasi-disparition des hallucinations auditives ainsi qu'une récupération du sommeil. Après deux semaines d'hospitalisation, Florent se déclare euthymique, il tient un discours adapté, il se sent prêt à sortir.

La prise en charge ambulatoire consiste en la reprise du suivi avec son psychiatre traitant de Saint Nazaire et la réalisation des injections du traitement antipsychotique au CMP de Pontchâteau. Florent se montre motivé pour une prise en charge en HDJ, qui sera à discuter à Pontchâteau.

Son traitement de sortie comprend :

- Aripiprazole, forme d'action prolongée : une injection de 400 mg, une fois par mois (avec poursuite de l'aripiprazole PO durant les deux semaines après la première injection)
- Zopiclone 7,5 mg : 1 cp au coucher en cas d'insomnie

Durant les semaines qui suivent sa sortie, Florent revoit son psychiatre et rencontre l'équipe soignante du CMP de Pontchâteau. Sa principale plainte reste « l'ennui ».

1.1.5. Commentaires

a. Étiopathogénie

Certains facteurs environnementaux et événements de vie ont pu avoir un impact sur la constitution de la pathologie de Florent.

La séparation des parents de Florent semble très précoce, celui-ci ne gardant aucun souvenir de ses parents ensemble : il est possible que cette séparation ait eu un impact direct sur Florent, et/ou indirecte via la détresse de sa mère.

Plus tard, Florent décrit l'ancien conjoint de sa mère comme violent avec celle-ci : ici aussi, Florent a possiblement été le témoin d'un mal-être chez sa mère, voire de scènes potentiellement traumatisantes.

Le parrain de Florent est décédé en 2012 : nous pouvons imaginer que cette perte a probablement été douloureuse pour Florent, bien que nous ne sachions pas à quel point son parrain et lui pouvaient être proches. Si la symptomatologie cognitive et négative semblait déjà installée chez Florent cette même année, il est possible que ce décès ait entraîné une certaine déstabilisation, ne serait-ce que par le processus de deuil qui a suivi.

L'implication potentielle des faits précédents dans la psychopathologie du cas de Florent est purement hypothétique, la prudence nous invite à ne tirer aucune conclusion.

En revanche, nous pouvons relever un facteur bien décrit dans la littérature comme étant impliqué dans la genèse des troubles psychotiques : la consommation de cannabis. Florent fume du cannabis depuis le collège, jusqu'à 10 à 15 joints par jour depuis plusieurs années avant son hospitalisation. Nous retrouvons ici la précocité du début de la consommation, et l'importance de la consommation durant les dernières années.

b. Analyse clinique

Nous observons chez Florent l'existence d'affects dépressifs dès le collège, avec des passages à l'acte auto-agressifs. Ces éléments ne sont pas rares à l'adolescence. De même que la consommation de cannabis.

Une symptomatologie dépressive plus ou moins – déjà – négative s'est progressivement installée, durant les trois années de vie commune avec son ex-amie, et d'autant plus après la séparation et le retour chez sa mère.

Tandis qu'en 2015 Florent présentait une symptomatologie productive et dissociative nette, certains points étaient déjà notés deux ans plus tôt, lorsque Florent s'était présenté aux urgences de Saint-Nazaire : des éléments de discordance avec un contact étrange ainsi

que des éléments faisant évoquer un vécu de persécution a minima. Une athymhormie était probablement déjà présente, bien que moins marquée. De même, les conduites d'addiction aux jeux vidéo existaient déjà, ainsi que la consommation de cannabis. L'altération thymique était alors au premier plan du tableau retenu lors de la prise en charge. Le traitement proposé, par agomelatine et zopiclone, visait les troubles du sommeil et l'altération thymique. La dimension psychotique et addictologique n'a pas fait partie des cibles prioritaires de traitement.

Lorsque Florent est hospitalisé début 2015, les symptômes productifs et dissociatifs se sont nettement surajoutés aux troubles pré-existants : les hallucinations acoustico-verbales sont quotidiennes et alimentent un délire de persécution avec une note dépressive congruente à l'humeur. Il existe un automatisme mental, une discordance idéo-affective et des troubles du comportement (départ de feu, risque de passage à l'acte hétéro-agressif). À noter que si Florent présente une dimension apragmatique et athymhormique marquée, il fait preuve d'une certaine perméabilité psychique, comme l'a montré l'épisode d'agitation en écho à celle d'un autre patient hospitalisé.

Lors de la deuxième décompensation ayant motivé une hospitalisation, la symptomatologie est similaire à celle présentée en 2015. Notons que Florent serait alors sevré en cannabis depuis un an.

Une étiologie organique a été éliminée par le bilan paraclinique.

c. Diagnostic retenu

Le diagnostic retenu pour les troubles présentés par Florent a été une schizophrénie paranoïde, durant les deux hospitalisations de 2015 et 2016. Nous n'avons pas d'information sur le diagnostic évoqué en 2013 à Saint-Nazaire.

Concernant l'épisode de 2015, Florent remplit les critères A (symptômes caractéristiques), B (dysfonctionnement social/des activités) et C (durée) du DSM5. La temporalité des troubles et le bilan paraclinique permettent d'exclure une affection médicale générale ou due à une substance, de même qu'un trouble du spectre de l'autisme. Cependant, les troubles thymiques concomitants font se poser la question d'un trouble schizo-affectif. Le tableau observé en 2016 irait en ce sens.

Qu'il s'agisse d'un trouble schizophrénique « pur » ou d'un trouble schizo-affectif, l'entrée dans la pathologie s'est faite sur un mode très progressif chez Florent, avec une instauration insidieuse durant environ dix ans, qui a probablement desservi Florent avec un diagnostic tardif suite à la première décompensation productive patente.

d. Traitement

Durant la prise en charge dans l'unité de post-urgence en 2013, aucun traitement antipsychotique n'a été instauré. En 2015, Florent a bénéficié d'un traitement par AP2G, avec introduction d'aripiprazole.

Il est probable que l'observance du traitement s'est rapidement dégradée en raison du fait que l'hospitalisation ait été brève, avec une sortie sans rémission complète, et du fait que Florent soit revenu dans un quotidien sans étayage constant. Néanmoins, Florent n'a été réhospitalisé pour une nouvelle décompensation que plus d'un an après sa sortie de l'hôpital.

L'aripiprazole s'étant montré efficace chez Florent, ce même AP2G est réintroduit durant l'hospitalisation de 2016. Le séjour hospitalier constitue un moment propice à l'instauration de la forme d'action prolongée, ce relais a été effectué avant que Florent ne quitte l'hôpital.

La thymie dépressive persistante fait envisager la co-prescription d'un traitement antidépresseur, qui n'a pour l'instant pas été introduit.

Une prise en charge s'appuyant sur les structures du secteur est à mettre en place pour Florent, avec Hôpital de Jour ou Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel. Dans un second temps, après l'obtention d'une stabilisation durable, Florent pourrait retirer un bénéfice d'une prise en charge par remédiation cognitive.

e. Conséquences pour le patient et ses proches

Les troubles de Florent ont probablement participé à une dégradation de ses relations affectives et à un éloignement de certains amis (notamment l'arrêt de la colocation à l'initiative de son ami). Il est possible que Florent n'ait pas achevé son BTS en raison des premiers symptômes cognitifs et/ou négatifs de la pathologie schizophrénique. Plus récemment, l'athymhormie et les conduites d'addiction aux jeux vidéo ont semblé concourir à un retrait de l'environnement social et professionnel.

Si Florent garde des liens avec ses proches, qui se montrent soutenant, par le passé ses symptômes ont pu avoir un impact sur la relation entre sa mère et son beau-père. Nous avons pu constater que ceux-ci sont très affectés par les difficultés de Florent. Nous n'avons pas d'information concernant ce point chez son père ni ses frères, mais son demi-frère est décrit comme étayant.

1.2. Thomas

1.2.1. Préambule

Thomas est âgé de 18 ans quand il rencontre son psychiatre actuel en décembre 2014. Il est adressé en consultation post-urgence par les urgences psychiatriques de Nantes pour un syndrome de persécution avec des idées noires.

De petite taille, mince, les cheveux bruns, Thomas paraît âgé de quelques années de moins que son âge. Il se présente avec le sweat-shirt violet de sa classe préparatoire (qu'il portera ensuite invariablement à chaque consultation). Thomas a un contact étrange, froid, distancié de tout affect. Il regarde rarement dans les yeux. Le discours se fait uniquement sur sollicitation, le ton est monocorde. Il est noté un maniérisme dans sa façon de s'exprimer.

De manière nettement plus tardive dans la prise en charge, Thomas présentera légèrement plus d'expression faciale, avec quelques sourires.

1.2.2. Antécédents personnels et familiaux

a. Antécédents médico-chirurgicaux

- À neuf mois, hospitalisation durant cinq jours pour méningite.
- Fracture du bras droit et lésion du tendon de l'index en 2009, suite à une chute.

b. Antécédents psychiatriques

- Suivi durant quelques mois, en 2012, à la Maison Des Adolescents de Tours (MDA), pour un épisode dissociatif et hallucinatoire.
- Notion de 2 tentatives de suicide, une en 2013 par noyade, l'autre en avril 2015.

c. Consommation de substances psycho-actives

Aucune

d. Antécédents familiaux

Notion d'une dépression et d'un éthylisme sevré chez son père.

1.2.3. Éléments biographiques

a. Au moment de la rencontre avec son psychiatre

Thomas est originaire de Tours, il vit à Nantes depuis septembre 2014 pour sa première année de classe préparatoire en mathématiques, dans un lycée nantais renommé. Il vit seul en appartement.

b. Histoire de vie

Thomas est fils unique. Ses parents vivent à Tours. Son père est guichetier à la Poste et sa mère est professeur dans un lycée technologique (filiale Sciences et Techniques Sanitaires et Sociales).

À l'occasion du suivi à la MDA de Tours, les parents de Thomas ont donné de nombreuses informations sur ses premières années de vie.

Les parents de Thomas se connaissaient depuis 15 ans avant la naissance de leur fils. La grossesse a eu lieu après une troisième fécondation in vitro, la mère de Thomas était alors âgée de 40 ans. En entretien, Thomas aurait exprimé l'idée que sa mère lui aurait expliqué « qu'il avait écrasé les deux autres enfants ».

La grossesse de Thomas est décrite par la mère comme difficile, cette dernière ayant dû être alitée au troisième mois : il y aurait eu neuf hémorragies et « rien n'était gagné jusqu'à la naissance ». La naissance a été prématurée, à huit mois de grossesse.

Thomas est décrit comme ayant été un bébé sage, qui ne réclamait pas, précoce dans ses acquisitions.

Ses parents l'ont élevé « comme un grand » : Thomas fréquentait leurs amis, il jouait à des jeux sérieux (histoire, mathématiques).

Selon ses parents il n'y a pas eu de difficulté à la séparation. Thomas n'a pas rencontré de problème durant sa scolarité, il était très bon élève. Il a toujours eu les mêmes copains. Les parents de Thomas rapportent qu'à dix ans, Thomas faisait la visite guidée du tribunal aux groupes d'adultes. Les parents de Thomas le trouvent d'une grande intelligence, exigeant, distant avec l'extérieur. Il réfléchit beaucoup et propose des théories qu'ils ne comprennent pas toujours, mais qui les fascinent. Ils rapportent que leur fils a des problèmes d'organisation, qu'il est parfois « dans sa bulle ». Ils ont remarqué des tics vocaux (hennissements) et qu'à plusieurs reprises Thomas est « resté coincé » dans la salle de bain. Thomas ne présente pas de problème autour de l'alimentation, mais il a des troubles de l'endormissement et se plaint de céphalées. Ses parents le sentent parfois angoissé, gêné par le bruit, depuis tout petit.

En 2012, ses parents ne se disaient pas inquiets, selon eux leur fils était seulement « au-dessus de la norme ». Le psychiatre de la MDA observait qu'ils rationalisaient, ils annulaient tout signe qui pouvait donner l'alerte.

Quant aux événements de vie importants, le seul rapporté est le décès du grand-père maternel de Thomas, alors qu'il avait sept ans.

Concernant les dernières années avant l'hospitalisation : Thomas a fait un bac S, il a obtenu 19,5/20 de moyenne. Il est passionné par les mathématiques. Il surinvestit cette discipline, et crée lui-même des exercices en plus de ceux qui lui sont donnés par les professeurs de la classe préparatoire.

Il dit avoir des amis aussi bien à Tours que dans sa classe préparatoire (« j'essaie de me former un cercle d'amis partout où je vais »). Au moment de son accès aux soins fin 2014, il dit peiner à leur faire confiance.

1.2.4. Parcours de soins psychiatriques

a. Tours : la Maison Des Adolescents

Adressé par son lycée, Thomas rencontre un pédopsychiatre à la Maison Des Adolescents de Tours, d'octobre à décembre 2012. Ce bref suivi est retracé à partir des observations du pédopsychiatre.

Thomas a presque seize ans lors de la première consultation fin octobre 2012, il est en classe de 1^{ère} S. Il se présente seul à la consultation, il explique qu'il n'a pas souhaité que ses parents l'accompagnent car il ne veut pas qu'ils sachent ce qui lui arrive.

Les motifs de la consultation sont un isolement, des problèmes de communication, une voix qui commente les actes de Thomas.

Le pédopsychiatre décrit les éléments cliniques suivants : « Athymhormie, barrages, commentaires des actes, trous de mémoire, sentiment de vide, de désincarnation, de déréalisation, perte des repères temporels, maniérisme verbal, incohérence du discours ».

Concernant le quotidien de Thomas, il est noté qu'il lit, travaille, joue en réseau. Il n'a pas de vie sociale ni d'activité extra-scolaire.

Lors de la deuxième consultation, les parents de Thomas viennent seuls, celui-ci n'a pas voulu venir. Ils rapportent les éléments biographiques cités précédemment.

Thomas se présente à nouveau seul pour la troisième consultation. Il semble absent psychiquement. Il décrit une voix, qui l'obligerait à ne pas répondre à certaines questions. Ses réponses comportent beaucoup de jeux intellectuels, ou demeurent vides (« je ne sais

pas »).

Thomas et ses parents seront tous trois présents durant la consultation suivante. Il ne veut pas parler de ce qui le préoccupe devant ses parents. Il se ferme à l'évocation de sa « petite voix » et ne s'exprimera pas pendant l'entretien. Sa mère banalise les difficultés de son fils. Elle se trouve beaucoup de points communs avec Thomas (perfectionniste à l'excès), qui viennent annuler les questions du pédopsychiatre. Son père est décrit comme plus réceptif, se voulant dans la compréhension des difficultés de son fils.

Lors de la dernière consultation, fin décembre 2012, Thomas se montre mécontent de l'entretien précédant, fâché sans pouvoir l'expliquer, questionnant la confiance en son thérapeute.

Le père de Thomas appellera la MDA en janvier 2013 pour informer que Thomas ne se présentera pas à la consultation en raison des révisions pour le bac blanc. Thomas exprime le souhait de reprendre contact de lui-même. Il n'y aura pas de nouveau rendez-vous.

Le diagnostic de schizophrénie a alors été évoqué.

Selon Thomas, s'exprimant a posteriori sur cet épisode : les troubles ont duré environ 6 mois et ont été résolutifs sans traitement. Au sujet de son expérience subjective, il dira à son psychiatre qu'il en garde un souvenir flou, mais il relate une certaine dissociation (« j'avais la sensation que le temps passait dans le désordre »).

b. Nantes : la psychiatrie adulte

Anamnèse et orientation vers le secteur

En décembre 2014, Thomas consulte à deux reprises aux urgences psychiatriques de Nantes. Depuis quelques semaines, il présente un syndrome de persécution avec l'impression d'être suivi et que les gens ou « une entité » lui veulent du mal : « je me méfie de tout le monde, j'ai peur qu'on me fasse du mal, je me sens épié ». Le mécanisme est intuitif et comporte aussi des hallucinations intra-psychiques ainsi qu'un commentaire de la pensée (« ne leur fait pas confiance », « tu ne mérites pas de vivre »). Thomas présente des idées noires obsédantes dans lesquelles il s'imagine victime d'une mort violente (immolation, mort sanglante). Il n'a pas de velléité de passage à l'acte : « j'ai trop peur de la mort ». Selon lui, ces idées ont pour rôle de « me rappeler que je suis en vie ». Il s'y associe une tristesse de l'humeur (moral côté à 3/10), des angoisses avec une sensation de danger quasiment permanent, une insomnie et des troubles de l'appétit. Thomas exprime

également la « peur d'être un monstre » et la crainte de chuter du piédestal où l'ont placé ses parents.

Thomas se présente aux urgences sur les conseils de ses camarades et de son médecin traitant. Il accepte la proposition du psychiatre des urgences pour un suivi en consultation et un traitement antipsychotique par olanzapine 10 mg/jour, mais il refuse toute idée d'hospitalisation. Cette opposition serait encouragée par ses parents qui sont décrits comme très admiratifs des capacités intellectuelles de leur fils et dans le déni de tout trouble.

Thomas est orienté vers la consultation post-urgence de son secteur, une semaine après son deuxième passage aux urgences. Il va un peu mieux grâce à l'olanzapine : le syndrome de persécution et les angoisses ont diminué, ainsi que le commentaire de la pensée. Les fonctions instinctuelles sont restaurées. Thomas dit que ce qui l'aide est de faire semblant qu'il va bien. Il est d'accord pour continuer le traitement ainsi que le suivi. Des entretiens infirmiers sont également programmés.

Première hospitalisation sur le secteur

Quelques jours après la consultation, Thomas se présente à nouveau aux urgences psychiatriques, sur conseil de l'infirmière du CMP, devant une majoration de ses angoisses. Les symptômes ont repris une forte ampleur, avec petit et grand automatisme mental (commentaires des pensées, sensation d'être téléguidé), délire de persécution (sensation constante d'être suivi et observé, sensation d'être en grand danger). Thomas fait état d'idées auto-agressives (énucléation), d'un sentiment de décalage (ne se sent « pas à sa place » « dans ce monde »).

Il accepte l'hospitalisation proposée.

À son admission dans l'unité ouverte de son secteur, Thomas présente un contact étrange, amimique, laissant transparaître une froideur affective. Il n'existe pas de trouble du cours de la pensée, le discours est organisé mais désaffectivé. Thomas décrit une sensation de danger, vague mais permanent, se sentant suivi et menacé par des personnes spécifiques ou par une « entité ».

Des hallucinations intra-psychiques commentent ses pensées : « tu n'aurais pas dû te faire hospitaliser », « tu ne peux pas leur faire confiance », « tu ne mérites pas de vivre ». Thomas décrit un envahissement psychique par des idées morbides, s'imaginant « les côtes ouvertes et un œil en moins ». Il ne présente pas de velléité de passage à l'acte, il précise : « je ne sais pas si c'est moi qui m'inflige cela ou bien quelqu'un d'autre ». Outre ces

angoisses, il existe des affects dépressifs et une altération des fonctions instinctuelles.

Le traitement est modifié, avec substitution de l'olanzapine par de la risperidone à la dose de 2 mg matin et 2 mg soir. Du diazepam est ajouté à visée sédatrice et anxiolytique ; l'alimemazine vise à restaurer le sommeil. Cet ajustement permet la disparition de la symptomatologie positive et dissociative, ainsi que de l'angoisse.

Durant la suite de l'hospitalisation, Thomas peut évoquer les premiers signes de l'épisode actuel : insomnie, déréalisation (« réel moins réel, copie de copie de copie »), dépersonnalisation (« je me sentais loin de mon corps »), il est capable de définir précisément la première fois où ces phénomènes sont survenus.

Il est noté un hyper-investissement de la sphère intellectuelle, Thomas s'animant lorsqu'il parle des mathématiques : « les mathématiques sont belles, elles sont parfaites, c'est comme une musique, j'aimerais en jouer tout le temps ». Il se montre en recherche de perfection et redoute l'échec : il ressent une très forte pression par rapport à la classe préparatoire.

En comparaison, Thomas se montre dans l'incapacité de raconter sa vie antérieure, le déroulement de ses journées. Il ne peut dérouler un roman familial. Il n'évoque pas de loisir. Il lui est difficile d'élaborer sur sa relation à l'autre ainsi que sur sa vie en dehors de la classe préparatoire.

L'hospitalisation permet de rencontrer la mère de Thomas. Celui-ci a demandé à ne pas être présent durant l'entretien. La mère de Thomas ne semble pas entendre la gravité de l'état de son fils et rationalise ses troubles : « tous les grands mathématiciens sont un peu délirants », « la voix qu'il entend est normale, c'est la voix de la conscience ». Elle souhaite que son fils sorte rapidement, afin de ne pas prendre de retard dans ses études. Elle peut néanmoins dire qu'il est difficile de partager autre chose avec son fils que les mathématiques. Le diagnostic de schizophrénie lui est évoqué.

Il n'est pas retrouvé d'anomalie sur le bilan sanguin réalisé durant l'hospitalisation (NFS, glycémie à jeun, urée et créatinine, débit de filtration glomérulaire, bilan lipidique, ionogramme, transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, TP-TCA). L'ECG est sans particularité.

Thomas sort de l'hôpital et intègre l'internat de son lycée, ses parents souhaitant qu'il ne reste pas seul. Il bénéficie d'un arrêt de travail d'une semaine, avant la mise en place d'un aménagement des cours (temps partiel) pour faciliter sa reprise d'études.

Le projet de soins comprend :

– Le traitement médicamenteux :

Risperidone : 1 cp de 1 mg + 1 cp de 2 mg, soit 3 mg, en une prise le soir

- Diazepam 5 mg : 1 cp en cas d'angoisse
Alimemazine 5 mg : 3 cp au coucher en cas d'insomnie
- La poursuite des consultations avec son psychiatre.
 - Un suivi en entretiens infirmiers au CMP.

Suivi en consultation

Ce suivi a eu lieu de janvier à mai 2015.

Thomas a donc tenu à reprendre les cours au bout d'une semaine après sa sortie, en emménageant à l'internat. Dès le premier jour, les angoisses morbides sont revenues, en lien avec l'environnement à l'internat : « il y avait beaucoup trop de gens autour de moi, trop d'agitation ». Il est rentré chez ses parents à Tours, en arrêt maladie, jusqu'à fin février.

Lors de la première consultation après sa sortie, fin janvier, Thomas ne présente plus de syndrome de persécution, ni de commentaire des pensées, ni d'idée noire. En revanche, il se sent moins bien sur le plan thymique et dit surtout se sentir « moins vivant ». Il se présente très ralenti lors de l'entretien, il n'a quasiment aucun discours spontané. Son père, vu en fin d'entretien, observe que Thomas va globalement mieux, mais qu'il reste très angoissé vis à vis des études et qu'il semble manquer de joie et d'élan vital.

Concernant ses études, Thomas ne peut entendre la possibilité d'une année blanche et veut tenter une nouvelle reprise des cours pour passer dans l'année supérieure.

La risperidone est diminuée à 2 mg/jour le soir.

Cette modification posologique permet d'obtenir un amendement de la sédation et une amélioration du contact, sans recrudescence de la symptomatologie productive. L'humeur reste cependant dépressive, Thomas se sent vide et seul : « je crois que je m'étais accommodé de mes voix, je me sentais moins seul ». Une dimension athymhormique se développe, avec perte d'intérêt pour les mathématiques notamment, mais également pour les autres activités qui l'animaient antérieurement (l'anglais, la philosophie, la physique et le cinéma). Un traitement antidépresseur par escitalopram est associé, à la dose de 10 mg/jour le matin.

Il nous semble intéressant de préciser un élément remarquable concernant Thomas, sur le plan de la reconnaissance des troubles et de la maladie. Son film préféré est « Fight Club ». Il a expliqué à son psychiatre qu'il s'identifie au héros : « comme lui, j'ai été un peu perdu, insomniaque, et j'ai un ami imaginaire pour être moins seul ». Thomas pense avoir la même maladie que lui, c'est-à-dire, la schizophrénie. Il fait également le lien avec la notice de son traitement.

Début mars, Thomas reprend les cours avec des horaires aménagés, en gardant son appartement autonome afin de ne pas se sentir persécuté par les autres élèves de l'internat.

La thymie reste très basse, Thomas chute sur le plan narcissique (« je suis un moins que rien, je ne suis pas capable »). Il se pose des questions sur la maladie, se sent « anormal ». La relation à l'autre est difficile, il se sent toujours à l'écart. Des idées noires réapparaissent (scénario de phlébotomie), ainsi que des voix qui commentent ses émotions (« tu es triste, tu es en colère »).

Dans un deuxième temps, de manière concomitante à la reprise des cours à plein temps, les hallucinations acoustico-verbales deviennent quotidiennes et consistent en des propos plus durs (« tu es un monstre, tu ne mérites pas de vivre »). Thomas met cela en lien avec l'augmentation de la pression en classe et l'anxiété qu'il ressent. Il rapporte avoir à nouveau des hallucinations visuelles représentant des situations particulièrement anxiogènes (les veines tranchées, « couvert de sang », « du sang qui coule du plafond »). Il décrit également des idées de privation d'organe (cœur, rein, estomac, œil, que quelqu'un viendrait lui prendre), qu'il identifie comme irrationnelles.

En mars 2015, la risperidone est augmentée à 3 mg/jour le soir. L'escitalopram est aussi augmenté, à la dose de 15 mg/jour le matin.

Malgré la reprise d'horaires à temps partiel, puis la période des vacances scolaires, l'état clinique de Thomas ne s'améliore pas. Thomas refuse une nouvelle hospitalisation temps plein, mais accepte la mise en place d'une hospitalisation à domicile avec l'équipe EQUIPAD – ses parents ont la même position.

Dans l'intervalle, la risperidone est augmentée à 5 mg/jour le soir, à compter de fin avril. L'escitalopram est maintenu à 15 mg/jour.

Notons également que, à ce stade de la prise en charge, un projet de soins à l'HDJ des Salorges a été évoqué et Thomas a rencontré le médecin de la structure ; un traitement d'action prolongée a été proposé à Thomas, mais celui-ci refuse cette forme.

Hospitalisation à domicile

Une prise en charge par EQUIPAD a lieu en mai, durant 3 semaines. Elle a notamment pour objectif une réévaluation du traitement.

Le traitement de Thomas comprend alors risperidone 5 mg le soir, escitalopram 15 mg le matin, diazepam 5 mg en cas d'anxiété le soir et alimemazine 15 mg au coucher.

Durant la période d'hospitalisation à domicile, les modifications suivantes sont apportées au traitement :

- la posologie de la risperidone est augmentée à 6 mg / jour
- l'escitalopram est arrêté pour introduire de la venlafaxine, à la dose de 75 mg / jour.

L'état de Thomas se dégrade de manière très préoccupante : à plusieurs reprises il ne se présente pas en cours, il s'alimente peu, il est de plus en plus figé et amimique. Il tient des propos mélancoliformes (« je suis un nombre », « ils veulent mes organes car je ne les mérite pas », « j'ai écrasé les deux autres enfants, je suis un monstre »). Il dit vouloir « toucher le fond », ce qui lui permettrait « d'être libre ».

Devant la constitution d'un tableau mélancolique, une hospitalisation à l'unité ESPACE est rapidement proposée. Thomas s'y oppose, avec un déni partiel de la gravité de ses symptômes. La mère de Thomas se montre ambivalente, opposée à une hospitalisation et refusant de signer une mesure de contrainte, mais témoignant sa confiance en l'équipe soignante, inquiète pour son fils. Thomas sera finalement admis en hospitalisation libre à l'unité ESPACE, fin mai 2015.

En fin de prise en charge par EQUIPAD, le traitement de Thomas comporte :

- risperidone : 2 mg le matin, 4 mg le soir
- venlafaxine : 75 mg le matin
- diazepam : 2,5 mg le matin, 5 mg le soir
- cyamemazine : 25 mg le soir

Précisons que de façon concomitante, sur le plan des études, Thomas n'a pas pu se présenter aux examens en raison de ses difficultés psychiques. Il a néanmoins fait l'effort d'assister à certains cours malgré d'importantes difficultés de concentration. Il doit rencontrer le conseiller d'orientation de son lycée, afin d'envisager un choix de scolarité pour l'année suivante, avec notamment la possibilité d'une réorientation vers la faculté de mathématiques.

Deuxième hospitalisation

L'hospitalisation se fait initialement à l'unité ESPACE, qui prend en charge des adolescents et jeunes adultes en situation de crise.

La présentation mélancoliforme pouvant être imputée au traitement par risperidone, une fenêtre thérapeutique en antipsychotique est débutée.

Après 48 h dans cette unité, il s'avère que Thomas ne parvient pas à s'engager dans

les activités proposées et dans les soins. Il est en décalage avec les autres patients, ce qu'il perçoit lui-même. Il accepte un transfert sur son secteur, en unité ouverte.

À l'admission de Thomas sur son secteur, son traitement comporte :

- venlafaxine 75 mg le matin
- cyamemazine 25 mg au coucher
- une fenêtre thérapeutique en antipsychotique, débutée depuis quelques jours.

Cliniquement, la dissociation idéo-affective est au premier plan. Thomas tient, tel qu'habituellement, un discours très intellectualisé. L'humeur est triste, les idées délirantes inchangées.

Suite à l'arrêt de la risperidone, il est noté un regain de dynamisme et Thomas dit sentir à nouveau ses facultés de réflexion. Il est toutefois en demande d'un traitement antipsychotique pour l'aider à apaiser ses hallucinations, mais sans être sédaté. Un traitement par aripiprazole est alors introduit.

Rapidement, l'état clinique s'améliore. Les hallucinations intrapsychiques sont moins présentes, elles sont neutres voire positives, et l'automatisme mental disparaît. Thomas n'a plus d'angoisse ni d'idée morbide. Il est davantage en lien avec les soignants, il se montre détendu et même souriant. Sur le plan thymique, il décrit une nette amélioration de son humeur avec disparition de la « tristesse de surface », bien qu'il conserve une « tristesse de fond », « existentielle », qu'il dit utile pour lui puisqu'elle l'aiderait à se poser des questions philosophiques. Il a une meilleure image de lui-même, même s'il a toujours l'impression de ne pas être à sa place.

Les parents de Thomas sont rencontrés en entretien familial. Sa mère pense que ce sont les traitements qui le rendent malade, elle est en difficulté pour entendre la maladie de son fils. Son père est, lui, demandeur d'informations sur la maladie. Une proposition de participation au programme psycho-éducatif ProFamille leur est faite, ce qu'ils acceptent.

Sur le plan scolaire, Thomas décide d'arrêter la classe préparatoire et de s'orienter vers une faculté de mathématiques. Il espère entrer directement en deuxième année. Il choisit de poursuivre ses études à Nantes, dans un souci d'autonomisation vis-à-vis de ses parents. Une prise en charge à l'HDJ des Salorges durant la période estivale est alors révoquée, mais Thomas n'investit pas cette possibilité.

Un scanner encéphalique est réalisé à l'issue de cette hospitalisation. Il conclut à l'absence d'anomalie encéphalique, en dehors d'une hypoplasie du vermis cérébelleux.

Son traitement de sortie associe :

- Aripiprazole : 15 mg/jour le soir

- Venlafaxine LP : 75 mg/jour le matin
- Cyamemazine : 25 mg en cas d'insomnie

Reprise du suivi ambulatoire

La prise en charge associe des consultations avec son psychiatre et des entretiens infirmiers.

Début juillet 2015, Thomas se présente en consultation plus en lien qu'antérieurement. Il est plus dynamique, son visage est plus expressif, souriant. La thymie est satisfaisante, malgré la tristesse « de fond », les idées morbides ont disparu. Les hallucinations intra-psychiques ne sont pas gênantes. Thomas est en lien avec des amis sur Tours et il a pu partir à la mer avec des amis de sa classe préparatoire. Durant ce séjour, il a connu une recrudescence délirante transitoire avec intuition de noyade et hallucinations auditives (cris). Il est en capacité de différencier les idées liées à sa maladie et la réalité.

Le traitement est ajusté, avec aripiprazole 30 mg/jour le matin et venlafaxine LP 37,5 mg/jour le matin.

La stabilisation clinique se maintient durant l'été et l'automne.

Thomas intègre directement la deuxième année de licence de mathématiques. Il se sent isolé mais il met en place des stratégies pour rencontrer d'autres personnes (participation à un club de mathématiques) et il est resté en lien avec les élèves et les professeurs de sa classe préparatoire.

Thomas accepte le passage à la forme injectable d'action prolongée de l'aripiprazole, afin de ne plus avoir à penser systématiquement à prendre son traitement. La venlafaxine est arrêtée à sa demande, devant la stabilité thymique depuis plus de six mois. L'aripiprazole d'action prolongée est débuté mi-octobre 2015, à la posologie de 400 mg par mois.

En fin d'année 2015, la thymie se dégrade, en lien avec le fait que Thomas ne se sent pas à sa place à l'université et ne parvient pas à faire le deuil de son souhait d'intégrer l'École Normale Supérieure (ENS) de Rennes. Thomas présente d'importants troubles du sommeil avec un endormissement retardé à 4-5 heures du matin. Des idées suicidaires réapparaissent, sans velléité de passage à l'acte à court terme. Il n'y a pas de réapparition de la symptomatologie productive. Le traitement injectable est vécu par Thomas comme une contrainte, dès la première injection. Il informe son psychiatre de son souhait de l'arrêter.

Un mois plus tard, devant la persistance de ces éléments, un traitement par venlafaxine 75 mg le matin est réintroduit. Thomas renouvelle sa demande d'arrêter

l'injection, souhaitant en réalité arrêter tout traitement, car celui-ci représente, à ses yeux, le symbole de la maladie.

Début 2016, la thymie est améliorée de façon satisfaisante. Thomas accepte finalement de poursuivre le traitement injectable, même s'il conçoit difficilement l'idée d'avoir un traitement à vie.

La posologie de l'injection d'aripiprazole est par la suite diminuée à 300 mg, en raison d'une présentation plus figée. L'état clinique reste stable.

Thomas valide son année universitaire et a pour projet de passer en troisième année, soit à Nantes, soit à Rennes (en vue de préparer le concours d'entrée à l'ENS).

Durant l'été 2016, Thomas est vu en consultation par l'interne durant les congés de son psychiatre.

Thomas reste stable cliniquement. Il questionne à nouveau la nécessité de poursuivre le traitement, qui est cependant bien toléré. Il accepte néanmoins de le continuer, en raison de la sécurité qu'il représente pour lui.

Vue en entretien, la mère de Thomas remet en cause le diagnostic de schizophrénie, elle s'est documentée sur le sujet. Elle pense que son fils est plutôt « surdoué ». Elle considère que depuis que Thomas prend des traitements, ses capacités intellectuelles s'en trouvent diminuées. Elle remet en question la nécessité de poursuivre l'injection. Il est redonné, à Thomas et sa mère, des informations sur la pathologie et les risques encourus en cas d'arrêt du traitement.

1.2.5. Commentaires

a. Étiopathogénie

Certains facteurs environnementaux, décrits dans la littérature, étaient présents durant la vie in-utéro et la petite enfance de Thomas.

Thomas est né prématuré, à l'issue d'une grossesse par FIV, décrite comme difficile, avec « neuf hémorragies » qui ont nécessité un alitement précoce chez sa mère. L'existence d'un stress maternel est certaine, celle d'un stress plus ou moins d'une souffrance foetale n'est pas improbable.

Par ailleurs, Thomas a été hospitalisé pour une méningite à neuf mois de vie ; son père a présenté des difficultés psychologiques.

Le poids de ces facteurs de risque ne peut être déterminé et leur existence ne suffit bien entendu pas à expliquer le développement d'une pathologie schizophrénique chez

Thomas.

b. Analyse clinique

Jusqu'à ce jour, trois épisodes aigus ont émaillé l'évolution de la pathologie de Thomas : le premier à 16 ans, puis deux épisodes séparés de quelques mois à l'âge de 18 ans.

Lors du premier épisode psychotique, à 16 ans, la symptomatologie est d'emblée riche avec des hallucinations acoustico-verbales et une désorganisation psychique. Cet épisode de six mois, spontanément résolutif, réalise la classique « bouffée délirante aiguë », souvent décrite comme un « coup de tonnerre », mais survenant chez Thomas sur un ciel « pas si serein ». Il est remarquable que cet épisode n'ait alors, semble-t-il, pas altéré les capacités intellectuelles de Thomas et que celui-ci a poursuivi sa scolarité secondaire de façon brillante.

La deuxième décompensation (dans laquelle nous regroupons les deux épisodes survenus à quelques mois d'intervalle) se produit à 18 ans, dans un contexte de changement dans la vie de Thomas : passage du statut de mineur à celui d'adulte majeur, départ du domicile parental, changement de ville, éloignement d'avec son groupe d'amis de Tours, passage du lycée aux études supérieures, de surcroît en classe préparatoire dont les fortes exigences sont connues. Ce contexte potentiellement anxiogène a probablement participé à la déstabilisation psychique de Thomas. La symptomatologie est similaire à celle présente au premier épisode de décompensation, mais plus exacerbée. Durant ce deuxième épisode, il est noté l'apparition d'une thématique de persécution : Thomas se sent poursuivi et menacé, quelqu'un lui veut du mal, on veut lui voler ses découvertes mathématiques – avec une note mégalomaniacale. La persécution verse secondairement en direction de la mélancolie et du syndrome de Cotard, avec la négation de certains organes (qui lui auraient été volés par quelqu'un, organes qu'il ne mérite pas) et le fait de se considérer comme un nombre et non comme un être humain. La dimension thymique est très marquée avec des idées suicidaires associées à l'expérience psychotique anxiogène.

c. Diagnostic retenu

Un diagnostic de schizophrénie paranoïde a été posé. Durant les phases de décompensation aiguë qui ont conduit Thomas vers les soins, les critères du DSM-5 pour le diagnostic de schizophrénie sont remplis. Une étiologie organique a été éliminée par le bilan paraclinique et Thomas ne consomme pas de toxique. La thymie est restaurée chez

Thomas en dehors des épisodes de décompensation, ce qui écarte un trouble schizo-affectif.

En dehors des phases processuelles aiguës, Thomas est décrit avec un contact froid et distancié, ainsi qu'un évitement relatif du regard. L'expression des affects est très réduite. Depuis son enfance, Thomas a peu d'activités ludiques et occupationnelles autres que ce qui s'apparente à des jeux intellectuels. S'il a toujours eu des relations amicales, il semble que Thomas les construise afin de se conformer à une norme sociale. Thomas ne semble pas intéressé par les relations intimes, bien qu'il ait pu exprimer des sentiments envers une autre élève durant son année de classe préparatoire. À l'égard de ses parents, Thomas exprime une certaine loyauté, mais les sentiments semblent distanciés. Si Thomas se trouve en retrait par rapport aux autres personnes, les liens semblent néanmoins importants à maintenir pour lui, et il est affecté par ce décalage existant entre lui et les autres.

Il est possible d'évoquer d'éventuels diagnostics différentiels : si Thomas n'avait pas présenté d'épisodes aigus (leur présence ne laisse pas ici d'incertitude diagnostique), les éléments évoqués ci-dessus auraient pu conduire à envisager un diagnostic de personnalité schizoïde. La description de Thomas ne semble néanmoins pas aussi « restrictive » que les critères définis dans le DSM-5, et, surtout, un tel diagnostic ne pouvait être retenu alors que Thomas était encore adolescent.

Par ailleurs, il a été noté chez Thomas, outre les traits décrits plus haut, des « tics vocaux » (hennissement) dans l'enfance et à l'adolescence, ainsi qu'une hyperesthésie auditive. À ceci s'ajoutent la « précocité intellectuelle » rapportée par ses parents, ses excellents résultats scolaires, et sa passion pour les mathématiques. Ces différents points peuvent orienter vers un trouble du spectre de l'autisme (type autisme d'Asperger).

Le cas de Thomas permet de mentionner la question du continuum entre les troubles bipolaire, schizo-affectif, schizophrénique et autistique. Ceci est retrouvé dans la littérature actuelle, qui pose le constat d'un large spectre de troubles mentaux où se chevauchent causes (interaction gène/environnement) et symptômes (atteinte cognitive, symptômes négatifs, symptômes positifs, oscillations thymiques). Les axes les plus récents pour la prise en charge des schizophrénies se centrent sur les prodromes et le dépistage avant le premier épisode psychotique. Nous développerons ces éléments dans le chapitre 3. Dès à présent, la situation de Thomas nous conduit à formuler l'interrogation suivante : quelques années plus tôt, au moment de sa prise en charge à la MDA de Tours, Thomas se trouvait-il dans le cas de l'« état mental à risque » de « transition psychotique » pour lequel des prises en charges ciblées sont en cours de développement ?

d. Traitement

Thomas a reçu trois antipsychotiques, atypiques : olanzapine, risperidone et aripiprazole.

L'olanzapine n'a été utilisée que pendant quelques semaines. Elle n'a pas permis de juguler l'épisode.

La risperidone a permis un amendement de la symptomatologie, mais Thomas a présenté une chute thymique après l'abrasion du délire et des hallucinations. Il est possible de faire le lien avec la « dépression post-psychotique » qui est classiquement décrite. En effet, Thomas dit lui-même s'être senti seul et qu'il s'était habitué aux voix. Sur un plan psychopathologique, il est possible que la construction délirante soit une défense contre l'effondrement mélancolique, celui-ci survenant après la rémission de l'épisode aigu.

Sur un autre registre, chimiothérapeutique, l'abrasion des affects et une thymie dépressive sont des effets indésirables décrits avec la risperidone. Une « dysphorie des neuroleptiques » ou « dépression pharmacogénique » a été décrite (1). La sévérité des éléments dépressifs, mélancoliformes, fait ici évoquer une possible iatrogénie. De plus, en dehors de l'épisode mélancoliforme, Thomas se plaint d'une sédation avec le traitement par risperidone, gênante dans ses activités intellectuelles. Tout particulièrement chez ce jeune homme, la préservation des capacités intellectuelles se révèle fondamentale. Thomas a retrouvé des capacités cognitives satisfaisantes pour lui-même après le changement d'antipsychotique pour de l'aripiprazole et après la rémission des symptômes psychotiques et thymiques.

Chez Thomas, trois molécules ont été essayées avant de trouver un traitement efficace et bien toléré – jusqu'à présent. La forme injectable d'action prolongée n'a été introduite qu'après environ un an de prise en charge continue en psychiatrie adulte (avec deux hospitalisations) et au moins trois ans d'évolution depuis le premier épisode processuel repéré.

Un traitement par action prolongée a été proposé à Thomas dès la première hospitalisation. Celui-ci avait alors refusé cette option thérapeutique. Le traitement avait donc été poursuivi par voix orale, l'observance étant jugée satisfaisante. Dans les suites de la deuxième hospitalisation, la forme injectable d'action prolongée a été de nouveau évoquée à Thomas, qui a ensuite accepté d'en faire l'essai. Thomas a probablement été plus favorablement au traitement par APAP lorsque celui-ci lui a été re-proposé : ayant déjà été informé sur le sujet, il a possiblement eu le temps de réfléchir à cette possibilité, ainsi qu'aux avantages et inconvénients qui lui sont propres.

Thomas est manifestement une personne qui a de remarquables capacités intellectuelles. Pourtant, les mécanismes de défense psychiques restent à l'oeuvre : la question de l'acceptation de la maladie et de la nécessité d'un traitement à vie est récurrente dans la prise en charge. Thomas est capable de demander un traitement en période critique pour être soulagé de ses symptômes envahissants. Il perçoit le rôle que joue le traitement sur un plus long terme, en tant que protection contre un nouvel épisode de décompensation de sa pathologie schizophrénique. Pour autant, il formule à plusieurs reprises à son psychiatre la demande d'arrêter l'injection, qu'il vit comme une contrainte, et même d'interrompre tout traitement.

Le cas de Thomas met en avant l'importance de la qualité de la relation entre le patient et son psychiatre, afin de nouer une alliance thérapeutique. Elle constitue un socle indispensable pour aider le patient à faire face aux difficultés liées à sa pathologie. Elle permet d'offrir une éducation thérapeutique au patient, sur sa maladie et les traitements.

e. Conséquences pour Thomas et ses proches

Comme nous le précisons plus haut, les troubles présentés par Thomas n'ont pas gêné sa scolarité jusqu'au baccalauréat, qu'il a brillamment réussi. Les relations amicales et familiales que Thomas entretenait semblent satisfaisantes pour lui.

Cependant, son parcours étudiant a été entravé dès la première année de classe préparatoire : les relations avec les autres élèves de la classe semblent très compliquées pour Thomas, l'éclosion de l'épisode psychotique parasite son fonctionnement intellectuel et finalement Thomas ne peut pas se présenter aux examens. Il a été contraint de se réorienter vers une faculté de mathématiques. Ses projets pour la suite de ses études voire pour son orientation professionnelle risquent d'être freinés, voire mis en échec, par sa pathologie (nouvel épisode psychotique, symptômes résiduels notamment cognitifs) et/ou par son traitement (effets indésirables au plan cognitif). Ce scénario pessimiste semble, heureusement, écarté à l'heure actuelle.

Nous soulignerons également le risque de mise en danger et de comportement auto-agressif (énucléation durant l'épisode délirant) voire auto-lytique (deux antécédents de tentative de suicide).

La situation de Thomas montre le rôle de l'entourage, ici surtout les parents, pour soutenir le sujet touché par la maladie schizophrénique. À la détresse du patient s'ajoute celle des proches. Ceux-ci peuvent être affectés, directement, en ressentant la souffrance du patient. Ils peuvent aussi se trouver en difficulté pour faire face à cette dernière, ne sachant

pas quelle attitude adopter. Les idéaux des proches et leurs espérances pour le sujet atteint de schizophrénie se heurtent à la réalité clinique.

Dans le cas présent, les parents de Thomas entretiennent de grands espoirs de réussite pour leur fils. Voir leur enfant unique touché par la maladie psychiatrique semble impensable pour eux, particulièrement pour la mère de Thomas. La tolérance de l'entourage vis-à-vis des troubles (ici normalisés voire considérés positivement) s'intrique avec le déni du caractère pathologique. Le risque est un retard dans l'accès aux soins.

1.3. Jérémie

1.3.1. Préambule

Nous avons eu l'opportunité de prendre en charge Jérémie dans la seconde partie de son hospitalisation dans le secteur où nous effectuons un stage, puis d'assurer le suivi en consultation jusqu'à la fin du semestre. Jérémie avait alors 26 ans.

Jérémie est d'apparence assez frêle : de taille moyenne, il est très mince. Il a le teint pâle, les yeux marrons, les cheveux bruns et courts. Même sorti de la période critique durant laquelle je l'ai rencontré, Jérémie présente un contact particulier : ses mouvements sont délicatement gauches et il peut par moments s'exprimer de façon assez impersonnelle, employant alors le « on » au lieu du « je ».

1.3.2. Antécédents personnels et familiaux

a. Antécédents médico-chirurgicaux

Chirurgie des dents de sagesse

b. Antécédents psychiatriques

- Hospitalisation de deux semaines en pédiatrie, à l'âge de 12 ans, avec pour motif un amaigrissement dans un contexte d'anorexie restrictive.
- Notion de plusieurs suivis par des psychologues, à l'école primaire et au collège.
- N'a jamais eu de traitement psychotrope antérieurement.

c. Consommation de substances psycho-actives

Aucune

d. Antécédents familiaux

- Alcoolisme chez son père avec suivi psychologique.
- Notion de troubles anxieux chez sa mère après la naissance de Jérémy, notion de dépression chez la grand-mère maternelle.

1.3.3. Éléments biographiques

a. Lors de notre rencontre

Jérémy vit chez ses parents, il est célibataire. Il a deux sœurs aînées, âgées de 33 et 31 ans, qui sont indépendantes.

Jérémy est titulaire d'un BEP vente. Il a travaillé en grande surface comme employé libre-service, avec principalement deux contrats à durée déterminée (8 mois en 2013, 6 mois en 2014). Il est en recherche d'emploi au moment de son hospitalisation dans le service. Il bénéficie d'un suivi par la Mission Locale, qui l'a adressé vers une association d'aide à l'insertion professionnelle, afin de lui proposer un stage en entreprise.

Il a passé le code de la route, les leçons de conduite sont en suspens du fait des soins.
Ses deux parents travaillent, son père est cuisinier.

b. Histoire de vie

Jérémy est décrit par ses parents comme ayant une personnalité plutôt timide, réservée et introvertie. Selon eux, il a toujours eu des difficultés dans les relations interpersonnelles. Cependant, il a un groupe d'amis avec lesquels il sort en boîte de nuit et fait de la photographie.

À l'occasion d'une médiation thérapeutique, Jérémie évoquera son intérêt pour le théâtre, ayant assisté à plusieurs spectacles et participé à la représentation d'une pièce. Il apprécie également l'histoire médiévale.

1.3.4. L'hospitalisation en pédiatrie à l'adolescence

Nous ne disposons que de peu d'éléments sur cet épisode.

Jérémy, alors âgé de 12 ans, a été hospitalisé en pédiatrie durant deux semaines, en raison d'un amaigrissement en lien avec une anorexie restrictive. À ce sujet, Jérémie explique qu'il voulait perdre du poids car il éprouvait un inconfort vis-à-vis de son corps et

du regard des autres. Il « n'avait pas le moral à l'époque ». À la suite de l'hospitalisation, Jérémy a bénéficié d'un suivi psychologique durant près d'un an. Il a ensuite été suivi en raison de problèmes scolaires, dus à des difficultés d'apprentissage, sans pouvoir préciser davantage.

Jérémy aurait également vu « un psy » lorsqu'il avait 23 ans, sans qu'il puisse aujourd'hui en préciser le motif.

1.3.5. Parcours de soins en psychiatrie adulte

a. Contexte de recours aux soins

Depuis un à deux ans, Jérémy présente des hallucinations cénesthésiques générant chez lui une dysmorphophobie. Il s'y ajoute, de manière plus récente, des hallucinations acoustico-verbales et, par moments, visuelles. Jérémy entend une voix dont le discours peut être positif, ou menaçant envers lui. Sur le versant dissociatif, il existe un automatisme mental avec syndrome d'influence.

Parallèlement se sont installés un ralentissement psychomoteur, un repli au domicile familial, un isolement social et un apragmatisme. Les parents de Jérémy ont rapporté que celui-ci refusait de manger certains aliments « gras » par crainte de grossir, les derniers temps avant l'hospitalisation, alors qu'il les appréciait habituellement. Jérémy aurait également présenté un vécu de persécution à son travail et par des voisins, ainsi que des moments d'agitation avec crise clastique, fugue. Ces troubles se seraient majorés quelques semaines avant l'hospitalisation.

Il n'existe pas de facteur précipitant clair, mais nous avons la notion d'une rupture affective et du décès de la grand-mère paternelle de Jérémy, sans en connaître la temporalité précise.

b. Présentation initiale

Jérémy est adressé par SOS médecin aux urgences psychiatriques, fin mai 2015. Il ne prend aucun traitement.

Jérémy présente une grande ambivalence par rapport aux soins, des soins psychiatriques à la demande d'un tiers (SPDT) sont mis en place.

À son admission dans l'unité fermée, Jérémy apparaît très calme, presque effacé. Il présente des troubles du cours de la pensée et perd le fil de son discours. Celui-ci est flou,

évasif, avec des réponses à côté. Il est difficile de faire la part des choses entre des barrages et un possible syndrome d'influence avec interdiction de parler, ou de la réticence.

Jérémy tient des propos délirants, de thématiques mystique et mégalomane. Il se pose la question de sa filiation car il dit avoir fait « des découvertes » via des recherches sur Internet et avoir découvert que sa famille biologique ne serait pas sa vraie famille. Des attitudes d'écoute sont observées durant les entretiens.

c. Modalités des soins et évolution durant l'hospitalisation

Le traitement instauré comprend de l'aripiprazole 30 mg/jour le soir, à visée antipsychotique, ainsi que de l'amisulpride 100 mg x3/jour, ajouté initialement à visée anti-tachypsychique. Les traitements symptomatiques en cas de besoin consistent en : diazepam si angoisse, zopiclone si insomnie.

Rapidement, Jérémy décrit une relative diminution des idées délirantes et des hallucinations. De ce fait, il « se pose moins de questions sur son état ». Il ébauche une critique partielle des éléments pathologiques : il ne sait pas d'où provenaient les voix, mais il pense que chacun possède une capacité de télépathie permettant, « comme une parabole », de recevoir des informations. Ces éléments sont ressentis depuis un à deux ans, mais Jérémy n'en a pas trop parlé à ses proches, de peur qu'ils le prennent pour « un illuminé ».

Durant les premiers jours d'observation, Jérémy demeure triste, ralenti sur le plan psychomoteur et dans son élocution, apragmatique, isolé par rapport aux autres patients et tendant à se replier sur lui-même. Il est noté des éléments de dysmorphobie, dont nous pouvons supposer qu'elle est ancienne et qu'elle était peut-être déjà présente lors de l'hospitalisation en pédiatrie à 12 ans. Il existe également des idées de références, Jérémy ayant l'impression que l'on s'adresse à lui à travers la télévision.

Jérémy peut évoquer ses difficultés à entrer en relation avec d'autres personnes. Au fur et à mesure qu'il se sent plus à l'aise avec les gens (patients et soignants) qu'il côtoie dans le service, le contact s'améliore. Néanmoins, tout au long de l'hospitalisation, il est décrit par l'équipe soignante comme « discret », « effacé », « en retrait ».

Si le discours devient plus fluide, Jérémy présente toujours un contact étrange et donne parfois des réponses à côté, « plaquées » ou floues : « on essaie de bien se porter », il dit « écouter les conseils et suivre le rythme ». Une symptomatologie déficitaire persiste après plusieurs semaines d'hospitalisation : Jérémy s'exprime d'une voix basse et monocorde, il doit être stimulé pour participer aux médiations en raison de sa tendance à

la clinophilie, les affects exprimés sont pauvres avec une discordance idéo-affective notable.

Jérémy présentant une bonne adhésion aux soins, la mesure de contrainte est levée. Il est ensuite transféré sur l'unité ouverte du service, où j'assure le relais médical.

L'amélioration clinique se poursuit très progressivement. Jérémy rapporte encore des hallucinations cénesthésiques désagréables au niveau des bras, deux semaines après son arrivée. Des idées d'influence sont toujours présentes après trois semaines d'hospitalisation (« tu dois faire ce que disent les soignants »). Ces phénomènes diminuent néanmoins en fréquence ainsi qu'en impact désorganisant sur le fonctionnement de Jérémy.

Durant les temps de repas dans l'unité, l'équipe observe que l'alimentation de Jérémy est très sélective, comme ses parents le décrivaient, avec évitement des aliments gras.

Jérémy se mobilise et participe avec un certain intérêt aux médiations thérapeutiques proposées dans l'unité. En revanche, il ne se saisit guère du projet de prise en charge à l'HDJ des Salorges, structure spécialisée dans la prise en charge des jeunes adultes.

Dès les premières semaines d'hospitalisation, la mise en place d'un traitement antipsychotique d'action prolongée a été évoquée. Jérémy a reçu une information sur les avantages de la forme d'action prolongée (absence de risque d'oublier de prendre le traitement, dose reçue moindre car le taux plasmatique est plus stable que par voie orale). Le relais de la forme orale vers la forme injectable se fait durant le second temps de la prise en charge hospitalière. Dans les jours qui suivent la première injection d'aripiprazole d'action prolongée (posologie de 300 mg), Jérémy présente à plusieurs reprises une hypotension. Ceci conduit à la mise en place d'un traitement par Heptaminol (nom commercial : HEPT A MYL). De plus, Jérémy étant ralenti, l'amisulpride est arrêté.

À la sortie d'hospitalisation mi-juillet 2015, il n'existe plus d'élément productif, la dimension déficitaire et la désorganisation psychique ont partiellement régressé.

Un diagnostic de trouble schizophrénique a été annoncé à Jérémy et ses parents, des explications leur ont été données sur le traitement antipsychotique et la nécessité de le maintenir durant plusieurs années.

Le bilan sanguin (NFS, glycémie à jeun, urée et créatinine, débit de filtration glomérulaire, bilan lipidique, ionogramme, transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, TP-TCA) et l'ECG sont sans anomalie. La recherche de toxiques urinaires est négative.

Le traitement de sortie comporte :

- Aripiprazole, forme injectable d'action prolongée 400 mg : une injection toutes les 4 semaines.

- Heptaminol 187,8 mg : 1 cp matin, midi et soir.
- Alimemazine : 15 gouttes au coucher, en cas d'insomnie.

d. Suivi ambulatoire

À la suite de la sortie de Jérémie, nous assurons les consultations de suivi. La prise en charge y associe également la réalisation des injections d'aripiprazole par les infirmiers du CMP, ainsi que des visites à domicile. Jérémie poursuit le suivi débuté avec une psychologue du service.

En consultation, Jérémie se présente à l'heure, sa tenue est soignée. Il semble plus détendu que durant l'hospitalisation, ce qu'il nous confirme. Il n'est pas dissocié, il a de meilleures capacités attentionnelles. Il conserve son maniérisme verbal, légèrement moins marqué, avec des formulations elliptiques ou maladroitement, des propos qui semblent inachevés. Le sommeil est restauré et « l'appétit revient ».

Jérémie associe son mieux-être à l'instauration du traitement médicamenteux et à la prise en charge globale, même s'il trouve que les soins ambulatoires sont contraignants. Il semble avoir entendu le fait que les difficultés qu'il a ressenties de manière croissante sur les dernières années sont en lien avec la schizophrénie. Avec ses propres termes, il exprime les bouleversements que la maladie a entraîné dans son existence : « c'est un coup qu'il faut accuser ».

Jérémie se projette dans un stage en entreprise de chaussures, qui pourrait avoir lieu en septembre 2015. Le retour au monde du travail est pour lui un investissement prioritaire. En attendant la concrétisation de ses projets, il a repris sa place dans sa famille, participant aux tâches ménagères et cuisinant. Ses parents, ses sœurs et lui partagent des sorties « en famille ». Jérémie voit des amis qu'il a recontactés durant son hospitalisation.

Durant les mois qui courent entre sa sortie de l'hôpital mi-juillet et la fin de notre semestre, à chaque consultation, Jérémie apportera invariablement ses ordonnances dans un sac plastique. Nous n'avons pas observé d'autre bizarrerie comportementale. S'il est moins marqué, le maniérisme verbal reste présent (emploi du « on » pour parler indirectement de lui, ponctuation du discours stéréotypée par des « voilà, voilà »).

Dans le même temps, nous observons que le visage de Jérémie est plus animé au fur et à mesure des consultations. Lui-même se déclare « en meilleure forme » : se sent moins ralenti et moins fatigué, davantage motivé pour accepter les propositions de sortie de la part de ses proches, plus à l'aise pour s'exprimer et aller vers les gens. Dans un premier temps, Jérémie nécessite encore d'être sollicité pour s'exprimer, mais ses réponses sont

spontanément plus développées qu'auparavant. Il est sensible à l'humour. Il exprime des envies et prend des initiatives : resté seul au domicile, durant quelques jours d'absence de ses parents, il a invité quelques amis et a organisé un repas . Par la suite, Jérémy se montre plus spontané dans son rapport à l'autre, il est plus vivant et animé, il dit lui-même « être plus facilement dans le contact aussi bien avec des personnes familières que des étrangers ». Ses amis constatent qu'il sort davantage, se montre plus souriant et passe plus de temps en leur compagnie.

Durant l'été, Jérémy a effectué une mission d'intérim d'une journée en tant qu'hôte de caisse, ce qui lui a permis de retrouver confiance en ses capacités, malgré son appréhension initiale. En septembre, il reprend les leçons de conduite automobile et effectue un stage de deux semaines en grande distribution à un poste de mise en rayonnage. Jérémy est satisfait de son stage et nous dit en avoir obtenu un bilan positif, bien qu'un poste en caisse semble plus adapté pour lui.

Les idées délirantes, hallucinations, automatisme mental ne sont pas réapparues. De manière notable, la période d'activité professionnelle n'a pas entraîné de déstabilisation clinique.

Au terme de notre semestre, Jérémy est stable et a connu une nette amélioration par rapport à l'état installé depuis plusieurs années avant son hospitalisation. Son traitement antipsychotique n'a pas été modifié depuis sa sortie de l'hôpital. Jérémy poursuit ses projets d'autonomisation : trouver un emploi en CDD, passer son permis. Puis « on aimerait bien s'installer quand on sera stabilisé », Jérémy précise qu'il aimerait avoir un logement indépendant « pour avoir une autre vision de la vie ».

Depuis novembre 2015, Jérémy est suivi par un psychiatre du même service. Il n'a pas été nécessaire de lui proposer une nouvelle hospitalisation, les consultations ont été espacées, l'état psychique de Jérémy reste stable sans résurgence hallucinatoire. Il honore les différents rendez-vous du suivi médical et infirmier. Il est décrit comme détendu physiquement et verbalisant plus spontanément.

Sur le plan thérapeutique, Jérémy a été adressé vers le centre de référence en remédiation cognitive de l'hôpital, afin de bénéficier d'une prise en charge ciblée sur les troubles des fonctions cognitives et méta-cognitives liées à sa maladie.

Concernant les projets personnels de Jérémy, en juin 2016 il devait suivre un stage professionnel pour découvrir la peinture en bâtiment. Les leçons de conduite se poursuivent, Jérémy semble rencontrer quelques difficultés à l'apprentissage de la conduite automobile.

Le traitement est inchangé, il comprend uniquement de l'aripiprazole d'action

prolongée, 400 mg en une injection par mois.

1.3.6. Commentaires

a. Étiopathogénie

Parmi les facteurs environnementaux décrits dans la littérature comme possiblement impliqués, à l'échelle individuelle, dans la survenue d'une pathologie schizophrénique, nous retrouvons ici le stress maternel : nous avons la notion de troubles anxieux chez la mère de JérémY lorsque celui-ci était bébé. Cet élément reste néanmoins à considérer avec prudence et ne saurait expliquer à lui seul le développement d'une schizophrénie chez JérémY.

b. Analyse anamnestique et clinique

Chez JérémY, le processus pathologique semble évolutif, en tout cas de manière patente, de façon plus précoce que dans les deux autres situations présentées dans notre travail. Dès l'âge de 12 ans, des troubles du comportement alimentaire ont conduit à une hospitalisation en pédiatrie en raison d'un amaigrissement important. Nous pouvons nous demander sur quelles convictions et croyances, potentiellement pré-délirantes, étaient fondées ces conduites d'anorexie. À cette même période, JérémY présentait également des affects dépressifs. Se pose la question ici du diagnostic alors retenu, l'anorexie restrictive n'étant possiblement qu'une manifestation d'un processus psychopathologique déjà actif.

Soulignons que JérémY aurait eu plusieurs prises en charge par des psychologues, dès l'école primaire, au collège, suite à l'hospitalisation en pédiatre, et à l'âge de 23 ans. Nous manquons d'informations sur les motifs et objectifs de ses suivis, à l'exclusion des difficultés scolaires rencontrées au collège. Cette donnée nous conduit à nous demander si JérémY ne présentait pas des troubles cognitifs, avant même l'apparition des premiers symptômes psychiatriques. En effet, il a été décrit des troubles de la cognition « froide » (fonctions exécutives, mémoire, attention) et de la cognition sociale chez des sujets qui ont ultérieurement développé une schizophrénie.

C'est l'épisode de décompensation psychotique, survenu alors que JérémY avait 26 ans, qui a conduit au diagnostic de schizophrénie. La symptomatologie est alors profuse: productive (idées délirantes de filiation et de persécution, hallucinations auditives et cénesthésiques), dissociative (automatisme mental avec syndrome d'influence), négative

(repli au domicile familial, ralentissement psycho-moteur, amimie, apragmatisme). L'évolution de la clinique montre une régression de la symptomatologie productive après trois à quatre semaines de traitement antipsychotique, tandis que la dimension apragmatique et la désorganisation psychique restent présentes au moment de la sortie. Elles s'améliorent, plus progressivement, durant les mois qui suivent, grâce au maintien du traitement antipsychotique.

Au total en fin de notre semestre : l'état de Jérémie est nettement amélioré par l'aripiprazole d'action prolongée. Ce traitement semble lui permettre de se trouver dans de meilleures dispositions pour prétendre à une insertion en milieu professionnel. Il lui a également permis de retrouver un contact social de qualité. S'il n'existe pas de symptomatologie positive ni de dissociation, Jérémie conserve un certain maniérisme. Des troubles cognitifs sont très probablement encore présents ; un bilan réalisé en vue d'une prise en charge en remédiation cognitive permettra de les évaluer plus précisément.

Avec neuf mois supplémentaires de recul, il apparaît que Jérémie reste stable cliniquement. Si son psychiatre note « une certaine apathie », Jérémie déclare se sentir « plus actif » et se montre plus présent dans la relation. Il semble poursuivre, bien que lentement, son chemin vers une réinsertion professionnelle.

c. Diagnostic retenu

Lors de l'épisode délirant et hallucinatoire de 2015, le diagnostic posé a été celui de schizophrénie paranoïde. La symptomatologie alors présente remplit bien les critères de schizophrénie définis par le DSM5, le bilan paraclinique écarte une pathologie médicale. Notons cependant qu'une imagerie cérébrale n'a pas été réalisée, à notre connaissance.

Si Jérémie semble avoir présenté une baisse de l'humeur à l'époque de son hospitalisation en pédiatrie, la dimension thymique semble ne jamais avoir été au premier plan dans sa clinique.

Il est possible d'évoquer chez Jérémie une personnalité schizotypique « prémorbide ». Il est décrit par ses proches comme timide et réservé, ayant toujours eu des difficultés dans les relations inter-personnelles. Il est perçu par les soignants comme effacé et avec peu de contacts oculaires. D'autres éléments constatés en 2015 abondent en ce sens : limites confuses entre soi et les autres (emploi récurrent du « on » plutôt que du « je »), pensées et paroles stéréotypées (« voilà voilà », formulations préconçues et/ou vagues), illusions corporelles (dysmorphophobie), croyances étranges (télépathie), expression émotionnelle restreinte.

Nous avons souligné l'existence chez Jérémy d'un certain nombre de signes en faveur d'une personnalité schizotypique, tandis qu'un diagnostic de schizophrénie a été posé suite à un épisode psychotique remplissant tout à fait les critères de ce second trouble. Il nous semble que ce constat n'est pas paradoxal et correspond aux remaniements effectués dans la classification du DSM5 : bien que détaillée dans le chapitre consacré aux troubles de la personnalité, la personnalité schizotypique est considérée comme faisant partie du spectre de la schizophrénie et se trouve mentionnée dans ce chapitre.

d. Prise en charge thérapeutique

Avec un an de recul depuis son instauration, le traitement antipsychotique de Jérémy est resté le même, à savoir 400 mg d'aripiprazole d'action prolongée en une injection IM par mois. Il est remarquable qu'ici, par rapport aux deux autres situations que nous avons présentées, il n'a pas été nécessaire de changer d'antipsychotique. Le traitement par aripiprazole est efficace sur la symptomatologie positive et dissociative, et bien toléré. L'amimie, l'athymhormie ainsi que le retrait social ont nettement régressé.

La stabilité clinique ainsi obtenue permet de développer à présent les soins dans une nouvelle dimension, non médicamenteuse : une prise en charge en remédiation cognitive lui a récemment été proposée. En effet, la remédiation cognitive est particulièrement indiquée chez Jérémy, compte tenu des éléments de désorganisation psychique observés chez lui et de ses difficultés dans les relations inter-personnelles. Cette prise en charge vient compléter le traitement antipsychotique de maintenance et oeuvrer pour le processus de rétablissement.

Autre point notable, parmi les trois situations cliniques que nous présentons, Jérémy est le seul patient à avoir bénéficié de la mise en place d'un traitement injectable d'action prolongée, dès la première hospitalisation et l'instauration d'un traitement antipsychotique. Avec la prise régulière du traitement ainsi quasi-garantie, cette forme galénique semble avoir fortement contribué au maintien de la rémission clinique.

e. Conséquences pour Jérémy et ses proches

Au regard du peu de plaintes exprimées par Jérémy, il n'est pas évident de déterminer l'impact de sa pathologie sur son quotidien. Il est cependant probable que les troubles cognitifs, assez précocement présents, ont joué un rôle négatif sur le déroulement de sa scolarité ainsi que, plus récemment, sur ses capacités à exercer une activité professionnelle.

En dépit des troubles évoluant de manière patente depuis plus d'un an avant son hospitalisation, Jérémy a travaillé en milieu ordinaire, avec notamment deux CDD de six mois et plus. Néanmoins, il était en recherche d'emploi depuis au minimum six mois avant son admission à l'hôpital. Il serait intéressant de savoir comment les dernières périodes d'emploi de Jérémy se sont déroulées et comment elles se sont terminées (fin du contrat ou interruption prématurée en raison de difficultés liées à la maladie schizophrénique?).

Nous formulons également l'hypothèse que le contretemps rencontré par Jérémy pour l'obtention de son permis de conduire serait en relation avec ces mêmes troubles cognitifs.

Durant les deux dernières années qui ont précédé son hospitalisation en psychiatrie, Jérémy a présenté des symptômes que sa famille a pu assimiler à une « crise d'adolescence », sur un versant anxio-dépressif (repli sur soi-même, sélectivité alimentaire). D'autant plus qu'il est décrit comme un garçon « timide et réservé », qui ne faisait habituellement probablement pas beaucoup parler de lui. Ce n'est que quand la symptomatologie s'est aggravée de manière critique que les capacités de tolérance et d'étayage de ses proches se sont trouvées dépassées. Le cas de Jérémy nous conduit à nous interroger, de nouveau, sur les capacités de la famille à tolérer, ou refuser de voir, les troubles d'un sujet. La relative dissimulation par Jérémy de ses hallucinations auditives a probablement participé à la tardive prise de conscience de ses troubles par ses proches. Par ailleurs, le fait que Jérémy ne parlait presque pas de ses troubles, de peur d'être qualifié « d'illuminé », vient souligner un autre facteur impliqué dans un accès tardif aux soins : la crainte d'une stigmatisation ressentie par le patient.

2. Schizophrénie

2.1. Éléments d'étiopathogénie

La schizophrénie est une maladie relativement fréquente, sa prévalence est souvent simplifiée à 1% de la population générale mais, selon les études, elle est évaluée en 4 et 7 pour 1000 personnes (2). A l'heure actuelle son étiologie demeure non élucidée, bien que nous disposions d'éléments de compréhension. L'idée d'un modèle étiopathogénique complexe est acceptée de manière consensuelle. Il est admis que le développement d'une pathologie schizophrénique résulte de la rencontre entre une vulnérabilité spécifique et des facteurs de stress aspécifiques.

2.1.1. Hypothèses évoquées

Plusieurs hypothèses ont été développées en vue d'expliquer les dysfonctionnements cérébraux (3) :

- Hypothèse neuro-développementale, avec perturbation du développement cérébral (Clouston en 1891, puis Weinberger, Murray & Lewis en 1987). Elle est largement étayée par la littérature et l'observation d'anomalies de la structure cérébrale en neuro-imagerie. Elle se décline en hypothèse neurodéveloppementale précoce (in utero et chez le jeune enfant) et hypothèse neurodéveloppementale tardive (lors de l'adolescence). Elle introduit la notion de phase de latence entre survenue des lésions et apparition des manifestations cliniques.
- Hypothèse neuro-dégénérative, s'intéressant aux phénomènes de neurodégénérescence par nécrose avec réaction gliale et de neurodégénérescence par apoptose. Elle se base sur l'observation de dérégulations au niveau de la synthèse de neurotrophines, au niveau des processus intervenant dans la régulation de l'apoptose et au niveau des concentrations locales de neurotransmetteurs tels que le GABA et le glutamate.

L'hypothèse neuro-développementale est désormais prédominante pour la modélisation des troubles schizophréniques. Des facteurs de risque survenant précocement dans le développement de l'individu (voir notre 2.a.3 sur les facteurs environnementaux) entraîneraient une atteinte cérébrale précoce.

Dans le développement physiologique, la maturation cérébrale durant l'adolescence se fait par différents mécanismes (myélinisation, élimination synaptique, modifications hormonales). Chez les patients développant ultérieurement un trouble schizophrénique, la réduction synaptique est majorée, entraînant une perte plus importante de substance grise. Dans le même temps, il se constitue un déficit en substance blanche par altération de la myélinisation. Une hypothèse en résulte : les anomalies précoces du développement cérébral seraient révélées par les processus maturationnels, en raison des dysplasies de certains circuits neuronaux et des troubles prémorbides qu'elles induisent (4). Les atteintes les plus tardives entreraient ainsi en interaction avec les plus précoces, touchant les processus du développement et de la maturation cérébrale physiologique.

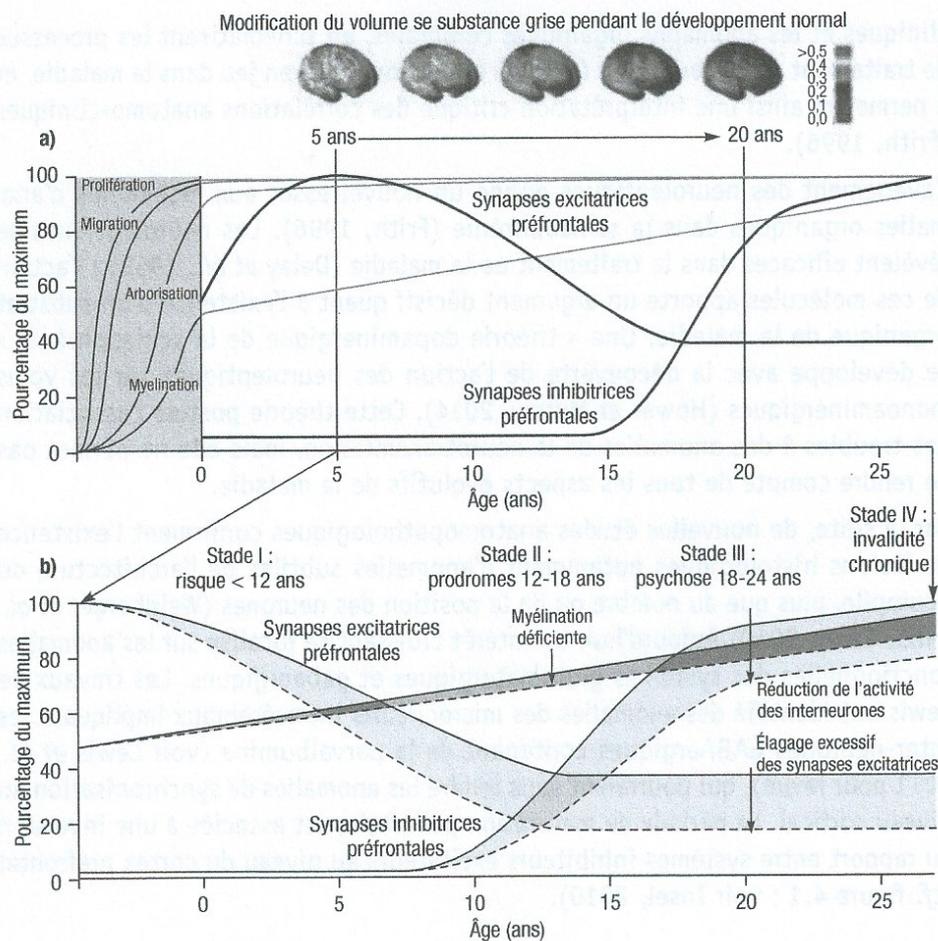


Figure 1. Évolution maturationnelle à l'adolescence et modification dans la schizophrénie, adapté de Insel, Nature, 2010, (4).

Le postulat actuel est que les anomalies de ces processus résultent des interactions entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. Ainsi, l'hypothèse du « double hit » a été avancée : une première atteinte est due à une anomalie de fonctionnement d'un gène impliqué dans le développement des troubles schizophréniques, s'y ajoute une seconde atteinte chez un sujet rendu sensible à certains facteurs développementaux.

Nous allons préciser les facteurs potentiellement impliqués.

2.1.2. Facteurs génétiques

Il est actuellement reconnu que le développement d'une pathologie schizophrénique survient sur un substratum génétique (5). Ce point s'appuie sur des arguments d'épidémiologie génétique (études familiales, des études de jumeaux et des études d'adoption). En revanche, les facteurs génétiques ne sont pas identifiés, les recherches se

heurtent à des incertitudes concernant l'homogénéité génotypique, mais également concernant l'homogénéité phénotypique (notion d'un possible continuum avec l'autisme). Les travaux actuels portent sur la recherche de marqueurs moléculaires à travers différents types d'études génomiques (remaniements chromosomiques, variants du nombre de copies). Face au constat d'une hétérogénéité phénotypique voire génétique, une piste actuelle est l'étude des endophénotypes : marqueurs phénotypiques mesurables, stables, associés à la maladie, présents chez les apparentés, qui seraient le reflet de l'expression des gènes impliqués.

2.1.3. Facteurs environnementaux

Les données épidémiologiques portant sur l'étude des jumeaux soulignent le poids des facteurs environnementaux (5): chez des jumeaux monozygotes, le taux de concordance (survenue de la maladie chez un des jumeaux si l'autre est atteint) est de 45 % à 60 % selon les études. Les facteurs environnementaux relevés interviennent à deux niveaux distincts :

- Au niveau d'un individu :
 - Infections virales, parasitaires, bactériennes durant la grossesse : elles pourraient intervenir en période péri-conceptionnelle, ou plus généralement lors de la période in-utero.
 - Facteurs nutritionnels chez la mère : déprivation protéique (étude des famines), déficits en micro-nutriments (carence en folates et taux élevés d'homocystéine, carence martiale anémiant, carence en vitamine D), IMC pré-conceptionnel élevé (>30).
 - Facteurs immunologiques : incompatibilité rhésus avec risque d'iso-immunisation de la mère contre les hématies foetales.
 - Facteurs obstétricaux lors de la grossesse et l'accouchement ; auraient un impact : menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, hypoxie foetale, prématurité, petit poids de naissance, travail prolongé, naissance instrumentale, nécessité de réanimation à la naissance, hypertension gravidique. Ces facteurs de risque ont été retrouvés dans de nombreuses études concordantes, mais leur rôle pathogénique est difficile à déterminer.
 - Agents chimiques et physiques : exposition (prénatale et/ou dans l'enfance) au

- plomb, aux radiations ionisantes.
- Âge paternel avancé lors de la naissance ; il pourrait également être en cause.
 - Stress maternel et stress en période infantile : les études portent sur un stress chez la mère ou l'enfant, à l'occasion d'événements bien définis et stressants (catastrophe naturelle, décès prénatal du père, séparation mère-enfant durant la première année de vie, maltraitance infantile). L'effet semble d'autant plus marqué que l'événement survient de manière précoce.
 - Abus de substances : la consommation de cannabis constitue un facteur de risque indépendant, dont l'impact est plus marqué chez les individus présentant une vulnérabilité psychotique préexistante (6), (7), (8).
 - Au niveau d'une population ; les facteurs suivants pourraient intervenir :
 - Bas niveau socio-économique, bas niveau d'éducation parentale, absence d'emploi du père, lieu d'habitation plus défavorisé.
 - Lieu de naissance et urbanicité (augmentation du risque de schizophrénie dans les zones urbaines).
 - Migration.

Au total, nous constatons que les connaissances actuelles ne permettent pas de cerner les déterminants génétiques de la schizophrénie.

Concernant l'environnement, les études retrouvent de nombreux facteurs de risque, qui peuvent s'associer entre eux et conduire à la diversité des phénotypes observés.

Le poids de ces différents facteurs demeure néanmoins difficile à déterminer. L'interaction entre la susceptibilité génétique et l'exposition à des facteurs de risque environnementaux gagnera à être mieux comprise par de nouvelles études.

2.2. Descriptions historiques et éléments de nosographie

Nous proposons dans ce chapitre de revenir sur les descriptions cliniques de la schizophrénie et les définitions associées. Nous observerons dans quelle mesure la nosographie a évolué depuis la fin du XIX^{ème} siècle jusqu'à celle appliquée au cours de la décennie actuelle.

2.2.1. Descriptions historiques

Le terme de « Schizophrénie » a été introduit en 1906 par Eugen Bleuler, venant du Grec *schizein* (scinder, fendre) et *phrên* (esprit). En effet, pour Bleuler la dimension de dissociation psychique est prépondérante – comme nous le développerons plus loin - dans le tableau clinique observé dans la pathologie. Il s'agit de la même pathologie que Kraepelin dénommait « Démence précoce », ou *Dementia praecox*, et pour qui l'évolution chronique déficitaire primait comme déterminant du diagnostic.

Ey a bien souligné la différence entre les deux conceptions : « *Comme E.Bleuler (1911) et plus récemment M.Bleuler (1973) l'ont bien montré, le « schizophrenische Defekt » ne doit pas être pris dans un sens trop déficitaire qui le rapprocherait de la Démence (Verblödung) de Kraepelin. Il n'en reste pas moins que l'état terminal (Endzustand) comme le souligne M.Bleuler, sans constituer un vide démentiel ni même un résidu irréversible, se caractérise par une fermeture aux relations intersubjectives et une sorte de dépérissement qui contrastent avec les évolutions des « Psychoses délirantes chroniques » sans évolution déficitaire.* » (9)

Déjà existante, la classification française historique des psychoses délirantes chroniques distinguait de fait la schizophrénie et ses formes « paranoïdes », avec une évolution déficitaire (amoindrissement des capacités d'adaptation), des autres psychoses chroniques (psychoses paranoïaques, psychose hallucinatoire chronique, paraphrénies-délires fantastiques) sans évolution déficitaire.

Il nous paraît intéressant de souligner que, **dès le début du XXème siècle, l'évolution et le pronostic de la schizophrénie sont sources de préoccupations**, bien qu'alors les perspectives thérapeutiques et les possibilités d'influer positivement sur le cours de la maladie fussent particulièrement ténues.

En étendant notre perspective temporelle au-delà de la définition de Bleuler, nous pouvons retracer l'histoire des descriptions cliniques faites au sujet de ce que nous nommons aujourd'hui « schizophrénie », ainsi que l'évolution des termes utilisés pour décrire certains de ses symptômes ou la pathologie en elle-même. Pour cela, nous nous appuyerons sur les travaux d'Henri Ey (9).

Ey précise que ces « malades » ont depuis longtemps attiré l'attention des cliniciens en raison de la ressemblance de présentation entre eux, parmi tous ceux se trouvant dans les asiles au XIXème siècle :

- le français Morel décrivait certains d'entre eux « frappés de stupidité dès leur jeune âge » sous le nom de « déments précoces »,

- l'allemand Hecker utilisait le terme « hétéphrénie » (*état démentiel des jeunes gens*) pour désigner leur maladie,
- Kahlbaum décrivait leurs troubles psychomoteurs (inertie, flexibilité cireuse, catalepsie, hyperkinésie, pathétisme des expressions, maniérisme) sous la dénomination de « catatonie ».

Dans les différentes éditions de son *Traité des maladies mentales* (entre 1890 et 1907), Kraepelin regroupa tous ces cas sous le nom de « Démence précoce », sorte de folie caractérisée par son évolution progressive vers un état d'affaiblissement psychique (« Verblödung ») et par des troubles profonds des affects. Kraepelin distinguait trois formes de Démence précoce : une forme *hétéphrénique* – forme simple -, une forme *catatonique* ou *hétéphréno-catatonique* et une forme *paranoïde* dans laquelle les idées délirantes marquent par leur importance. Ses contemporains Chaslin (avec la « folie discordante » (10)), Séglas et Stransky soulignaient que cette troisième forme réalise davantage un tableau de « dissociation » de la vie psychique perdant son unité, qu'une réelle forme de démence au sens d'affaiblissement intellectuel global, progressif et irréversible.

Cette notion de dissociation est au cœur du concept de « Schizophrénie » de Bleuler. Celui-ci ne considérait pas ces malades comme des déments, mais pensait qu'ils étaient atteints d'un processus de dislocation qui désintégrait leur capacité « associative », processus qui, en altérant leur pensée, les plongeait dans une vie « autistique ».

Le concept de Schizophrénie a connu une expansion majeure de son usage : pour Bleuler, à l'exception des maniaco-dépressifs, des névrosés, des épileptiques et des « organiques », tous les malades mentaux entraient dans le groupe des schizophrénies.

Ey considère que l'extension de la notion de Schizophrénie s'est encore accentuée avec les apports de Kretschmer (définissant la *schizoïdie* comme trait de caractère) et Minkowski (définissant la Schizophrénie comme « une perte de contact avec la réalité »).

Selon Ey, l'extension d'une définition plus vague de la Schizophrénie a progressivement gagné toutes les écoles de psychiatrie, notamment les écoles des pays anglo-saxons : les termes de « maladie » et de « syndrome » ont été progressivement délaissés pour parler de « réaction à type schizophrénique » selon le courant initié par Sullivan, qui mettait l'accent sur le trouble des relations interpersonnelles avec désadaptation sociale du sujet. L'importance théorique et thérapeutique de l'approche socio-culturelle a été démontrée par l'étude des familles de schizophrènes (Wynne, Lidz). D'autres courants (anti-psychiatrie, école de Palo Alto) ont développé leur propre vision de la schizophrénie, avec passage en arrière-plan du processus pathologique central

initialement décrit. Et Ey de conclure, devant la difficulté à intégrer de manière satisfaisante les différents aspects de la schizophrénie, biologique et psychologique, individuel et socio-culturel : « Sans doute devons-nous parler, depuis Bleuler, du « groupe des schizophrénies », ou même simplement de « troubles schizophréniques » (Manfred Bleuler, 1972) ».

Dans la lignée de Bleuler, accordant une prépondérance au concept de dissociation, Ey donne sa propre définition de la schizophrénie, s'inscrivant dans la classification française : « il faut définir la schizophrénie comme une *psychose chronique qui altère profondément la personnalité* et qui doit être considérée comme une *espèce d'un genre*, celui des psychoses délirantes chroniques. Elle se caractérise par la *manifestation d'une tendance profonde à cesser de construire son monde en communication avec autrui pour se perdre dans une pensée autistique, c'est-à-dire dans un chaos imaginaire.* » (9).

2.2.2. Nosographies internationales

L'importance de la dissociation et sa spécificité n'ont pas fait consensus : à l'opposé de Bleuler et Ey, d'autres cliniciens la considéraient comme un critère diagnostique peu fiable. Parmi eux, mentionnons l'Allemand Schneider qui a défini les « symptômes de premier rang » (parmi lesquels ne figure pas la dissociation), qui permettent par la seule présence de l'un d'eux de poser un diagnostic de schizophrénie. Cette conception se voulait pragmatique, avec l'objectif d'aider au diagnostic différentiel avec les troubles non psychotiques et les troubles maniaco-dépressifs (9).

La conception de Schneider a influencé les classifications internationales que nous utilisons depuis la seconde moitié du XX^{ème} siècle : l'école anglo-saxonne a pris une place croissante dans les descriptions catégorielles, avec le développement du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (DSM, de l'Anglais *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) par l'American Psychiatric Association (APA) dès 1952, tandis que l'Organisation Mondiale de la Santé ajoutait en 1949 une section sur les troubles mentaux lors de la sixième révision de sa Classification Internationale des Maladies.

Nous nous concentrerons davantage sur le DSM, en raison de son utilisation privilégiée dans les études internationales.

Durant les éditions successives du DSM, la définition de la schizophrénie a été revue et modifiée, tant pour ses critères que pour les termes employés :

- DSM I (1952) : utilisation du terme « réaction schizophrénique » (influence du

psychiatre américain Adolf Meyer), considéré comme synonyme de l'ancien terme “dementia praecox” ;

- DSM II (1968) : retour au terme “schizophrénie”, définition élargie ;
- DSM III (1980) et DSM III-R (1987) : suite au constat que le diagnostic de schizophrénie était plus fréquemment posé en Angleterre qu'aux Etats-unis (11) , il a été opéré une restriction du champ de la schizophrénie avec utilisation des critères de Feighner. Pour cette nouvelle version, le DSM a été fortement remanié dans sa forme même, avec adoption d'un système athéorique de classification basée sur les symptômes ;
- DSM IV (1994) et DSM-IV-TR (2000) : révision des différents critères.

Pour conclure sur notre revue descriptive et nosographique, nous soulignerons le constat de la pluralité des dénominations et des définitions utilisées à travers les décennies, ainsi que la variabilité des classifications et de leurs critères. Nous allons à présent développer la nosographie actuelle de cette pathologie protéiforme.

2.3. Nosographie actuelle et changements apportés par le DSM-5

Les versions actualisées de la CIM et du DSM datent respectivement de 1994 avec la CIM-10 et de juin 2013 (2013 aux Etats-Unis) avec le DSM-5.

Une révision de la CIM est en cours, avec une publication prévue en 2018.

La cinquième édition du DSM apporte des modifications aux critères de définition de la schizophrénie, afin d'offrir une plus grande utilité clinique ainsi qu'une meilleure validité, également afin de permettre une plus grande concordance avec les critères de la CIM-10 en anticipant sur la future CIM-11 .

Le chapitre « Schizophrénie et autres troubles psychotiques » du DSM-IV-TR est remanié dans le DSM-5 en « Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques ». Les modifications apportées sont les suivantes (11), (12) :

- Nouvelle définition du critère A de schizophrénie :
 - suppression de la place prépondérante accordée aux idées délirantes bizarres et aux hallucinations spécifiques selon les critères de premier rang de Schneider ;
 - nécessité d'au moins un des trois critères suivants : idées délirantes,

- hallucinations, discours désorganisé ;
- définition plus précise des symptômes négatifs : aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle.
- Suppression des sous-types de schizophrénie (paranoïde, désorganisé ou *hébéphrénique*, catatonique, indifférencié, résiduel), en raison de leur faible fiabilité et stabilité au cours du temps.
- Nouvelle spécification de l'évolution de la schizophrénie : distinction entre premier épisode, épisodes multiples, continue, non spécifiée.
- Repositionnement de la catatonie : le sous-type catatonique est supprimé, mais la présence d'une catatonie associée peut être spécifiée. C'est-à-dire que la catatonie est reconnue comme pouvant survenir dans le contexte de différents troubles mentaux (trouble dépressif, trouble bipolaire, troubles psychotiques dont la schizophrénie) ou affections médicales avérées.

L'Annexe A indique les critères de définition de la schizophrénie selon les DSM-IV-TR et DSM-5 ainsi que selon la CIM-10.

2.4. Clinique

Nous allons préciser ci-après les éléments sémiologiques et évolutifs de la schizophrénie, ainsi que les formes frontières et les diagnostics différentiels. Les modes d'entrée dans la schizophrénie, de même que la présentation au début de la pathologie, seront traités dans un autre chapitre.

2.4.1. Sémiologie

a. Symptômes positifs

Le délire a une prévalence dans la schizophrénie estimée à 90% (5). Le délire schizophrénique, qualifié de « paranoïde », est généralement non systématisé, flou et incohérent. Les thèmes sont polymorphes : citons les idées de persécution, mégalomaniaques, mystiques, de filiation, de référence ou d'influence. Le délire est soutenu par des mécanismes diversement associés entre eux : hallucination, intuition, interprétation.

Les hallucinations sont rapportées par 75% des patients (5). Les plus fréquentes sont

les hallucinations auditives voire acoustico-verbales, puis visuelles puis tactiles. Les hallucinations intra-psychiques peuvent être présentes, sous forme d'automatisme mental ou de syndrome d'influence.

b. Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs comprennent l'émoussement affectif (tant dans le discours que la mimique ou l'expression corporelle globale), un appauvrissement du discours jusqu'à l'alogie, une diminution de l'engagement dans l'action jusqu'à l'avolition. L'anhédonie, le retrait social et le déficit attentionnel appartiennent aussi à cette dimension symptomatique.

Les symptômes négatifs sont dits « primaires » quand ils sont liés au processus pathologique en lui-même, et « secondaires » s'ils sont d'origine iatrogène (syndrome extrapyramidal lié aux antipsychotiques) ou consécutifs aux symptômes positifs (délire source de repli social) ou d'origine environnementale (rejet, stigmatisation) (5).

c. Désorganisation et dissociation

La perte de l'unité psychique du sujet donne lieu à la perception pour le clinicien d'une étrangeté chez le patient. La désorganisation se manifeste dans trois registres : la dissociation psychique avec les troubles du cours de la pensée (relâchement des associations, pensée hermétique, barrages, néologismes voire schizophasie), la dissociation comportementale ou idéo-motrice (inadéquation entre les pensées et les actes, engendrant une impression d'étrangeté et un maniérisme) et la dissociation affective (ambivalence affective avec affects inadaptés dont les sourires discordants et les rires immotivés sont des manifestations).

d. Autres symptômes

Les troubles thymiques sont très fréquents et prennent différentes formes : dépression post-psychotique au décours d'un épisode aigu, dépression comme prodrome d'une rechute. Le tableau peut être atypique en raison de la symptomatologie psychotique. Inversement, une agitation maniaque peut être observée lors d'un épisode aigu.

Les troubles anxieux sont également fréquents, se présentant sous forme de crises de panique ou réalisant des tableaux d'anxiété généralisée, de phobie spécifique ou de trouble

obsessionnel compulsif.

Selon la prépondérance des syndromes positif négatif et dissociatif, différentes formes de schizophrénie (notamment paranoïde, hétéroforme, catatonique) ont été décrites. Bien qu'elles aient été exclues des classifications récentes et bien qu'elles ne présentent pas une nécessaire stabilité dans le temps, ces formes correspondent à une réalité clinique transversale.

2.4.2. Évolution et facteurs pronostiques

Nous développons ici l'évolution de la schizophrénie une fois celle-ci installée. Les schizophrénies débutantes seront traitées dans le chapitre suivant : l'évolution initiale de la pathologie y sera détaillée, de la phase prémorbide jusqu'au premier épisode psychotique.

Le cours évolutif de la schizophrénie tel que nous le décrivons ci-après reste schématique. L'évolution est très variable selon les individus.

La première décennie de la maladie est en général marquée par des épisodes psychotiques répétés, se présentant plutôt comme des bouffées délirantes. Entre ceux-ci il existe une rémission plus ou moins grande (rémission complète ou persistance de symptômes résiduels) et de durée variable. Après chaque nouvelle rechute, la récupération est moindre et le handicap s'accroît (13).

L'évolution peut, chez certains individus, se poursuivre de façon plus progressive avec majoration de la dissociation et du repli.

Finalement la maladie atteint une phase de plateau, durant laquelle la symptomatologie se stabilise : les symptômes productifs sont moins patents, les symptômes négatifs et le déficit cognitif installé passent au premier plan.

Actuellement, l'évolution de la schizophrénie n'aboutit pas à un déclin cognitif et à un tableau déficitaire inexorable comme le décrivait Kraepelin, les thérapeutiques actuelles permettent d'infléchir le cours de la maladie. Même s'ils présentent des symptômes résiduels, bon nombre de patients retrouvent une qualité de vie satisfaisante et restent insérés socialement voire professionnellement. Cependant, la population de patients schizophrènes connaît une surmortalité par rapport à la population générale, notamment en lien avec un taux de suicide plus élevé et une plus grande fréquence de pathologies somatiques (cardiovasculaires, respiratoires...) - qui sont moins prises en charge par défaut

d'accès aux soins.

Différents facteurs pronostiques ont été mis en évidence. Ils concernent la période précédant l'écllosion de la pathologie et/ou la phase où celle-ci est installée.

Seraient de bon pronostic : le sexe féminin, une personnalité prémorbide adaptée, un environnement favorable, un fonctionnement social et professionnel prémorbide satisfaisant, des facteurs déclenchants manifestes, un début aigu et tardif, un tableau clinique polymorphe et de durée brève, un bon niveau d'insight, un traitement antipsychotique précoce, une bonne observance, un bon fonctionnement entre les épisodes avec des symptômes résiduels minimes, l'absence d'anomalie structurale cérébrale.

A contrario, seraient défavorables : le sexe masculin, une personnalité prémorbide inadaptée, une mauvaise adaptation sociale et professionnelle prémorbide, un faible niveau d'éducation, l'absence de facteur déclenchant, un début insidieux, une symptomatologie négative plus marquée, l'existence d'anomalies structurales cérébrales et un dysfonctionnement cognitif important (14).

Outre l'importance d'une prise en charge précoce et de l'observance du traitement médicamenteux – facteurs fortement intriqués avec notre présent travail - nous pouvons souligner :

- l'importance d'un insight de qualité : la sévérité des troubles cognitifs et plus particulièrement des troubles dysexécutifs a été corrélée à l'absence d'insight de façon reproductible (5);
- le poids péjoratif d'une grande consommation de cannabis tant prémorbide qu'après installation de la maladie ;
- de manière surajoutée à l'évolution de la schizophrénie, le poids des pathologies somatiques intriquées : plus de 50% des patients schizophrènes présentent un autre diagnostic de pathologie médicale. Certaines pathologies (métaboliques notamment) sont liées à la fois à la mauvaise qualité de l'hygiène de vie souvent retrouvée chez les patients schizophrènes et à une part de iatrogénicité (5).

2.4.3. Formes frontières et diagnostics différentiels

Aucun signe clinique n'est pathognomonique de la schizophrénie. Aussi, devant un tableau schizophrénique d'autres diagnostics peuvent être envisagés et nécessitent d'être écartés. Ces diagnostics appartiennent soit au registre des troubles psychiques, soit au registre des pathologies somatiques.

Sur le plan des **troubles psychiques**, la schizophrénie sera distinguée des formes frontières et des diagnostics différentiels sur des critères cliniques et selon l'évolution des troubles.

Certaines formes de schizophrénie, non retenues dans les classifications mais observées en pratique courante : l'héboïdophrénie (forme pseudo-psychopathique de schizophrénie caractérisée par une froideur affective et par des troubles psychopathiques précédant les poussées délirantes qui sont concomitantes de violents passages à l'acte), les formes pseudo-névrotiques avec notamment 1) les troubles obsessionnels compulsifs où il existe une indifférence affective à l'égard des obsessions et des comportements compulsifs et 2) les obsessions d'une dysmorphie corporelle.

Les autres délires chroniques (délire paranoïaque, paraphrénie, psychose hallucinatoire chronique) ne prêtent généralement pas à confusion avec la schizophrénie de par leur survenue tardive, l'absence de syndrome dissociatif et l'absence d'évolution déficitaire.

Les troubles de la personnalité (du cluster A du DSM5), notamment le trouble de personnalité schizotypique, se distinguent par la présence de symptômes en-deçà du seuil nécessaire pour remplir les critères de schizophrénie, en association avec les caractéristiques persistantes de chacun de ces troubles de la personnalité.

Le trouble psychotique bref et le trouble schizophréniforme ont une durée plus courte, inférieure à 6 mois. L'évolution après rémission dira s'il s'agit d'un accès unique dans la vie de l'individu ou du premier accès d'une affection chronique (schizophrénie ou trouble bipolaire).

Le trouble bipolaire présente une évolution cyclique avec des épisodes riches en symptômes thymiques et des caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur. La qualité de la rémission inter-épisode est meilleure.

Le trouble schizo-affectif est une entité intermédiaire entre la schizophrénie et le trouble bipolaire. Son diagnostic requiert un épisode dépressif caractérisé ou maniaque survenant en même temps que les symptômes de la phase psychotique active. Les symptômes affectifs doivent être présents durant l'essentiel ou la totalité de la durée des périodes d'activité psychotique.

Les pathologies graves du développement de l'enfant, anciennement dénommées

psychoses infantiles et dysharmonies psychotiques, notions progressivement remplacées dans les classifications par les troubles envahissants du développement (TED) malgré un recouvrement partiel. Il est parfois difficile de distinguer une schizophrénie de l'évolution d'une maladie psychotique de l'enfance, si le diagnostic de la pathologie infantile n'a pas été fait.

Lors d'un premier épisode ou d'un premier accès aux soins, il importe d'éliminer les deux diagnostics suivants :

- **Le trouble psychotique induit par une substance ou un médicament**, également dénommé pharmacopsychose : dans un contexte de consommation récente (plus ou moins prolongée et importante) de cannabis, cocaïne, amphétamines, nouveaux produits de synthèse. Le trouble psychotique induit survient pendant ou peu après l'exposition au produit ou peu après l'arrêt de sa consommation, mais peut persister pendant des semaines – se différenciant des troubles psychotiques primaires qui surviennent avant l'utilisation de la substance/du médicament ou au cours d'une période d'abstinence prolongée (12).
- **Le trouble psychotique dû à une autre affection médicale** : il peut particulièrement être évoqué en cas d'âge de début tardif et d'absence d'antécédent personnel ou familial de schizophrénie ou autre trouble délirant. Il sera éliminé par un bilan somatique approfondi. Sans volonté exhaustive, nous mentionnerons :
 - les causes endocriniennes (hypothyroïdie, maladie de Cushing) ;
 - les causes métaboliques (formes à révélation tardive d'anomalies du cycle de l'urée, maladie de Wilson, troubles du métabolisme de l'homocystéine, xanthomatose cérébrotendineuse) ;
 - les maladies de surcharge lysosomale (maladie de Tay-Sachs, maladie de Niemann-Pick de type C) ;
 - les causes infectieuses (syphilis, méningo-encéphalite à herpès/BK/VIH) ;
 - les causes inflammatoires et systémiques (lupus, sclérose en plaque, neurosarcoïdose) ;
 - les causes neurologiques (tumeur cérébrale, épilepsie, démence à corps de Lewy, chorée de Huntington) ;
 - les altérations chromosomiques (microdélétion 22q11, syndrome de Turner, syndrome de Klinefelter) (3).

2.5. Traitements

2.5.1. Traitements historiques

Historiquement, depuis la fin de l'antiquité la maladie mentale a été traitée par les médecins. Non spécifiques d'une pathologie, les premiers moyens thérapeutiques étaient employés pour apaiser l'agitation psycho-comportementale des malades : saignées, purges, bains (15).

Après la Révolution Française s'est opéré un tournant, avec les bases du traitement moral posées par Pinel. Le traitement moral, qui permit l'affranchissement des chaînes, se distinguait des thérapeutiques physiques et peut être considéré comme une des origines des psychothérapies.

A compter du XXème siècle, après l'individualisation progressive de la psychiatrie en tant que discipline médicale, des thérapeutiques plus ciblées selon les pathologies ont été développées. Le traitement de la schizophrénie s'est alors vu appliquer des méthodes « de choc » (visant à provoquer une crise convulsive) : cure d'insuline également appelée « cure de Sakel » du nom de son inventeur Manfred Sakel (1934), injection de camphre puis de cardiazol par Von Meduna, développement de la sismothérapie électrique par Cerletti et Bini en 1938. Durant la même décennie, la psychochirurgie commença à se développer, et le neurologue portugais Moniz réalisa la première opération de ce type, la leucotomie préfrontale (14).

Le développement du premier neuroleptique en 1952 - et son utilisation dans le traitement des psychoses dont la schizophrénie - a ouvert la voie de la « chimiothérapie » des troubles mentaux. La prise en charge de la schizophrénie s'en est trouvée fortement modifiée.

2.5.2. Traitements actuels

La prise en charge actuelle de la schizophrénie repose sur une approche bio-psycho-sociale et est pluridisciplinaire (16) . Différentes composantes interviennent simultanément et/ou de manière différée selon les phases de cette pathologie chronique.

a. Structures de soins

La prise en charge de la schizophrénie a lieu de manière privilégiée dans le cadre du secteur psychiatrique, qui dispose de lieux de soins adaptés.

L'hospitalisation complète peut être nécessaire en cas d'épisode aigu avec troubles du comportement et/ou risque de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif, pour observation lorsque la question du diagnostic se pose, en cas de phase de repli avec symptomatologie négative, pour une modification thérapeutique qui requiert une surveillance en milieu hospitalier. Le recours à une mesure de soins sous contrainte peut s'imposer.

L'Hôpital de jour (HDJ) et le Centre d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP) prennent le relais dans le cadre du suivi ambulatoire de cette pathologie chronique en proposant une aide à l'observance, un accompagnement et un étayage, ainsi qu'en permettant de repérer au plus tôt les signes annonciateurs d'une décompensation. Ces deux structures constituent une étape préalable à une réinsertion sociale (14).

b. Thérapeutiques médicamenteuses

Les antipsychotiques occupent une place prépondérante dans le traitement de la schizophrénie. Nous développerons dans un prochain chapitre les spécificités de ces molécules, notamment de la deuxième génération et des formes injectables d'action prolongée.

Dans le présent chapitre, nous précisons les recommandations génériques sur la prescription d'antipsychotiques (16). Face à un épisode de décompensation aiguë, il est recommandé d'instaurer dès que possible un traitement avec prescription d'un antipsychotique atypique en première intention, en monothérapie, à posologie minimale efficace, avec surveillance de la tolérance clinique et biologique. Il convient de réaliser dès que possible, et idéalement avant l'instauration du traitement, un bilan pré-thérapeutique (cf. paragraphe 4.7).

Le choix de la molécule se fera selon l'histoire clinique, la réponse aux traitements antérieurs et leur tolérance, l'observance antérieure et les modalités envisagées de traitement au long cours (17) (18).

D'autres molécules peuvent être adjointes, ponctuellement pour passer la période de crise (adjonction d'une benzodiazépine ou d'un neuroleptique à visée sédatrice ou anxiolytique) ou sur le plus long terme pour équilibrer le traitement de fond, pour traiter un épisode dépressif comorbide, ou encore pour corriger les effets secondaires des

antipsychotiques quelle que soit la période en cours (18).

Dans certains cas, en l'absence de réponse clinique satisfaisante malgré plusieurs essais de monothérapie antipsychotique, des alternatives peuvent être envisagées. Nous ne développerons pas cet aspect-là du traitement médicamenteux, notre propos rappelant les grandes lignes d'instauration d'un traitement de fond dans la schizophrénie, mais n'allant pas jusqu'à aborder le traitement de la schizophrénie dans ses formes complexes voire résistantes (définies par deux séquences - d'au moins six semaines chacune - de traitement antipsychotique, dont un AP2G, à posologie et durée suffisantes sans bénéfice thérapeutique), ni celui des pathologies mixtes avec composante thymique – malgré l'existence d'un recouvrement clinique constaté en pratique courante.

Le traitement au long cours est recommandé en prévention d'une rechute ou d'une aggravation de la symptomatologie, il sera maintenu de manière continue, les fenêtres thérapeutiques sont déconseillées (17). La prescription sera accompagnée d'un suivi clinique et paraclinique (cf. 4.g).

La forme d'action prolongée par voie injectable est une alternative au traitement antipsychotique par voie orale (AVO). Les produits à longue durée d'action par voie injectable seront envisagés pour la prévention des rechutes chez un patient non observant selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (16); ils peuvent également être utilisés si le patient préfère cette forme (18).

Concernant la durée du traitement, après un premier épisode la HAS recommandait en 2007 de maintenir un traitement antipsychotique deux ans après rémission, et au moins cinq ans en cas d'épisode ultérieur (16). Ceci concorde avec les recommandations de l'APA, qui préconisent un traitement sans durée déterminée dans le cas d'un patient ayant présenté de nombreuses rechutes ou notamment deux rechutes durant les cinq dernières années (18). Il est également mentionné la nécessité d'envisager un traitement à vie dans les cas de problèmes comportementaux (auto et/ou hétéro-agressivité).

c. Électroconvulsivothérapie et stimulation magnétique transcrânienne

L'électroconvulsivothérapie (ECT) consiste à déclencher une crise convulsive généralisée par l'administration d'un courant électrique, au moyen d'électrodes appliquées sur le scalp, après anesthésie et curarisation du patient. L'ECT a des indications restreintes, dans lesquelles elle est cependant particulièrement efficace. Selon la HAS (16), les indications en sont :

- intolérance ou contre-indication aux antipsychotiques
- persistance de symptômes psychotiques sévères (malgré un traitement antipsychotique)
- catatonie (ne cédant pas sous benzodiazépine)
- comorbidité dépressive résistante au traitement

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) consiste en l'application d'une impulsion magnétique à la surface du crâne au moyen d'une bobine positionnée sur le scalp au-dessus d'une structure cérébrale cible.

Son application dans la schizophrénie concerne le traitement des hallucinations auditives résistantes au traitement antipsychotique (17) ainsi que le traitement des symptômes négatifs, malgré des résultats controversés sur ce deuxième point (5). L'utilisation de la TMS permet de réduire l'intensité des hallucinations auditives, mais son efficacité est moins évidente sur les autres symptômes positifs (19).

d. Psychothérapies

Les thérapies cognitivo-comportementales ciblent les symptômes productifs pour aider à générer des hypothèses alternatives aux idées délirantes et aux hallucinations afin de diminuer la charge anxieuse associée (20). Elles sont peu efficaces sur les symptômes négatifs.

Les autres formes de thérapies reposant sur le modèle cognitif visent à améliorer l'adaptation et le fonctionnement social des patients, en compensant les déficits liés à la pathologie par des apprentissages et un entraînement ; nous les détaillons plus loin.

Par ailleurs, les psychothérapies généralistes, de soutien et/ou institutionnelle, constituent un étayage fondamental pour le patient. La psychanalyse garde une place dans la dimension institutionnelle des soins. Enfin, une psychothérapie familiale peut être proposée.

e. Remédiation cognitive

Les troubles cognitifs associés à la schizophrénie sont peu accessibles aux traitements par antipsychotique, sont présents dès le début de la maladie et génèrent un handicap sévère dans le quotidien. La remédiation cognitive a pour objectif d'améliorer les

performances cognitives du patient en ciblant des processus cognitifs tels que l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives, la métacognition et la cognition sociale (3) (5) .

Les conditions nécessaires sont une stabilité clinique et un traitement médicamenteux à dose minimale efficace ; un bilan neuropsychologique préalable est réalisé.

Plusieurs programmes existent en langue française :

- IPT (Integrated Psychological Treatment) : remédiation cognitive aspécifique et entraînement des compétences sociales, programme de groupe.
- RECOS (REmédiation COgnitive pour la Schizophrénie) : programme individuel, cible les fonctions déficitaires mises en évidence par le bilan neuro-psychologique.
- CRT (Cognitive Remediation Therapy) : programme individuel, cible les déficits portant sur les fonctions exécutives et l'attention.
- REHA-COM (réhabilitation computerisée) : programme individuel de remédiation des déficits neuro-cognitifs assisté par ordinateur.

f. Psycho-éducation

La psycho-éducation – également appelée thérapie psycho-éducative – consiste en l'éducation ou la formation d'une personne souffrant d'un trouble psychiatrique et de ses proches, dans des domaines servant des objectifs de traitements et de réhabilitation (5) :

- l'acceptation de la maladie par la personne et ses proches,
- leur coopération active au traitement et à la réadaptation,
- l'acquisition d'habiletés compensant les déficits liés au trouble psychiatrique.

Elle permet d'impliquer davantage le patient dans sa prise en charge afin d'améliorer son adhésion aux soins et de diminuer le risque de rechute (21).

Pour ce faire, les programmes psycho-éducatifs dans la schizophrénie portent sur des points essentiels (22) :

- informations concernant le diagnostic,
- informations concernant le traitement,
- gestion des symptômes et prévention des rechutes,
- hygiène de vie.

La psycho-éducation est indiquée chez des patients ayant un insight suffisamment développé, l'anosognosie contre-indiquant la psycho-éducation qui serait vouée à l'échec

(23). Sa mise en œuvre nécessite une stabilité clinique de la maladie.

La psycho-éducation des familles est également d'une grande importance. Elle permet une meilleure adhésion au traitement, une diminution des symptômes et une baisse du stress perçu chez les patients ; elle contribue à diminuer le risque de rechutes. Elle permet également de réduire la détresse des proches et d'améliorer la qualité des relations familiales (17) (22). Le programme Pro-famille est le programme de psycho-éducation familiale le plus utilisé dans les pays francophones.

g. Réinsertion sociale

Au-delà de la prise en charge de l'épisode aigu et de l'objectif de rémission symptomatique, un autre objectif chronologiquement secondaire est le rétablissement du patient. Le rétablissement vise à optimiser le devenir de la personne (24).

Le maintien ou la restauration de l'insertion sociale du patient est un axe majeur de la prise en charge, ainsi que son retour à la vie active avec une reprise professionnelle ou de formation. L'entraînement aux compétences sociales - outil de soin groupal ayant pour objectif l'amélioration de la communication et des relations sociales - fait partie des moyens utilisés en ce sens.

Par ailleurs, de manière aspécifique mais néanmoins fondamentale, il est recommandé de prendre en charge de façon concomitante les éventuelles comorbidités (consommation de cannabis, épisode dépressif majeur) à distance de la phase de décompensation aiguë (18).

Nous proposons de clore et résumer la prise en charge thérapeutique actuelle de la schizophrénie par le tableau suivant :

Niveau de fonctionnement altéré	Moyens thérapeutiques agissant sur ce niveau
Troubles de l'excitabilité cérébrale ou de la connectivité	Stimulation magnétique transcrânienne, électro-convulsivothérapie
Troubles de la transmission dopaminergique	Médicaments psychotropes
Troubles du traitement de l'information : altération de la mémoire, de l'attention, des fonctions exécutives, de la métacognition, de la cognition sociale	Remédiation cognitive
Troubles de l'expérience vécue, souffrance consécutive aux symptômes	Psychothérapies
Troubles de l'adhésion au traitement	Éducation thérapeutique
Troubles de l'insertion sociale et/ou professionnelle	Réhabilitation psychosociale, CATTP, accompagnement social, RQTH, ESAT, EA, foyers de vie, FAM
Troubles majeurs du comportement	Hospitalisation
Troubles du fonctionnement familial	Soutien de la famille, thérapie familiale

CATTP : Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel ; RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé ; ESAT : Etablissement et Service d'Aide par le Travail ; EA : Entreprise Adaptée ; FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé

Tableau 1. « outils thérapeutiques et modes d'action », adapté à partir de (3).

3. Schizophrénies débutantes : des « états mentaux à risque » au premier épisode psychotique

Les schizophrénies constituent un groupe de pathologies touchant préférentiellement l'adulte jeune. Des formes pédiatriques ont été décrites, selon l'âge de début de la pathologie : schizophrénie à début précoce (Early Onset Schizophrenia) avant 18 ans et schizophrénie à début très précoce (Very Early Onset Schizophrenia) avant l'âge de 13 ans. Elles ne constituent qu'une minorité des cas de schizophrénie, 5% selon certains auteurs (25). Bien qu'il n'existe pas de frontière temporelle stricte entre les formes pédiatriques les plus tardives et celles de l'adulte, notre propos se concentrera sur les dernières.

3.1. Repères nosologiques

3.1.1. Notion de début

Le début de la pathologie schizophrénique est un concept difficile à appréhender. Par le passé, il en était donné une définition administrative, l'assimilant à la première hospitalisation ou au premier contact avec un psychiatre (26). Ceci revenait à considérer que ce seraient les premiers soins psychiatriques qui marqueraient le début de la maladie, passant ainsi sous silence les troubles antérieurs. L'absence de soins n'implique pas l'absence de maladie, mais, si la période d'état des schizophrénies est bien connue, il a jusqu'à présent été plus difficile d'en définir les phases initiales, comme en témoignent les différents termes employés par les auteurs : « vulnérabilité », « sujets à risque », « prodromes », « état prémorbide », ainsi que « premier épisode », « schizophrénie précoce », « première admission ». En effet, la schizophrénie débutante permet d'aborder le cas des patients se trouvant à la phase initiale de la pathologie, pour lesquels un diagnostic a déjà été posé, et celui des patients présentant des symptômes prodromiques avec un risque d'évolution vers un trouble schizophrénique constitué. Nous nous proposons de prendre en compte ces deux situations distinctes – bien que tangentes – dans le présent chapitre.

Que la découverte de la pathologie s'effectue à l'occasion d'une décompensation aiguë, bruyante, ou à partir de symptômes plus discrets mais présents depuis un temps certain, la notion de durée des troubles fait partie des critères diagnostiques de la schizophrénie – avec un minimum de 6 mois de présence selon le DSM. De l'apparition des premiers signes jusqu'à la décompensation psychotique, plusieurs années peuvent s'écouler. Lors du premier accès aux soins, il est parfois difficile de déterminer s'il s'agit réellement d'un premier épisode psychotique ou du début d'une pathologie psychotique. Ainsi, certains auteurs préfèrent parler de trouble psychotique débutant, désignant une durée de psychose se situant entre deux et cinq ans (27). De plus, le terme de premier épisode psychotique ne présage pas de l'évolution, celle-ci pouvant être favorable après un épisode unique ou inaugurer une pathologie mentale. Keshavan et Schooler ont identifié des événements cliniques et thérapeutiques permettant de déterminer le début du premier épisode psychotique : l'apparition de symptômes positifs, de symptômes négatifs et de troubles du comportement, ainsi que la survenue d'un déclin du fonctionnement social, la survenue de la première hospitalisation et l'instauration du premier traitement médicamenteux (28).

Le terme de « schizophrénie débutante » ne présente pas de limite tranchée, il se situe à la frontière d'autres concepts définis par la littérature, que nous allons présenter.

3.1.2. Spectre de la schizophrénie

Le concept de spectre de la schizophrénie se fonde sur l'hypothèse d'une vulnérabilité avec l'existence d'un continuum psychopathologique, allant d'un état non psychotique à la schizophrénie. Les troubles inclus présentent des anomalies dans au moins un des secteurs suivants : idées délirantes, hallucinations, pensée désorganisée, comportement moteur grossièrement désorganisé ou anormal et symptômes négatifs (12). Dans son chapitre « spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques », le DSM-5 présente ces troubles selon un gradient psychopathologique plus ou moins sévère, fonction de l'existence d'anomalies dans un ou plusieurs secteurs psychopathologiques et de la durée des phénomènes (période plus ou moins restreinte). La personnalité schizotypique est ainsi considérée comme faisant partie du spectre de la schizophrénie : elle comprend des déficits sociaux et interpersonnels, mais le niveau d'anormalité des croyances, pensées et perceptions se trouve en-dessous du seuil défini pour un diagnostic de trouble psychotique (voir Annexe B pour les critères diagnostiques).

3.1.3. Syndrome psychotique atténué

Les recherches actuelles se tournant vers les stades les plus précoces des troubles psychotiques, un changement de paradigme est en passe de s'opérer, d'une « psychiatrie palliative » vers une « psychiatrie préventive » (29) : l'enjeu est de détecter précocement les troubles et de cibler les thérapeutiques proposées.

Le DSM-5 définit de nouvelles entités diagnostiques, non destinées à un usage clinique et pour lesquelles il est proposé de conduire des recherches supplémentaires. Le syndrome psychotique atténué (SPA) en fait partie. Cet état est caractérisé par des symptômes psychotiques, en-dessous du seuil de psychose avérée : les symptômes sont moins graves et plus transitoires, la conscience du trouble est relativement préservée. Il existe une modification de l'état mental avec des changements du vécu, des perceptions et du comportement, notés par le sujet et/ou ses proches. S'y associent une altération du fonctionnement et une souffrance (30). Les critères diagnostiques sont indiqués en annexe (Annexe B).

L'inclusion du SPA dans le DSM-5 visait à inciter à développer les recherches pour une meilleure définition des stades cliniques initiaux des troubles psychotiques et des modalités thérapeutiques adéquates. Cet ajout a suscité un vif débat au sein de la communauté scientifique, comportant différents axes (29), (4):

- Une majorité des individus remplissant les critères de SPA présentent d'autres troubles psychiatriques (troubles anxieux, dépression, abus de substances) nécessitant un traitement approprié. Les symptômes retenus pour le SPA sont aspécifiques.
- L'évolution la plus courante des sujets à risque de développer une schizophrénie (ou une autre psychose) n'est pas la constitution d'un trouble psychotique caractérisé. Il n'existe pas de trajectoire évolutive unique, bien que même les individus qui n'auront pas connu de transition psychotique présentent des difficultés psychiques et de fonctionnement par rapport à des sujets contrôles.
- La relation entre le trouble de la personnalité schizotypique et le SPA doit être précisée : certains considèrent qu'il est difficile de savoir si cette dernière entité représente un trait ou un état de vulnérabilité. Néanmoins, le SPA se distingue par la notion de déclin du fonctionnement, qui ne répond pas à celle de trait caractérisant le trouble de la personnalité.
- Les sujets en difficulté consultent soit en raison de symptômes psychotiques atténués, soit en raison de symptômes thymiques. Dans le cas du SPA, ces derniers sont considérés comme des comorbidités : s'ils peuvent être à l'origine du recours aux soins, ils sont considérés comme associés ou secondaires, et non comme le trouble rendant compte de la situation clinique dans sa globalité.
- Tous les troubles psychiatriques sont susceptibles d'être associés à une stigmatisation des sujets concernés, en raison de la perception d'une différence – négative – par rapport à autrui. Dans le domaine de la vulnérabilité au développement d'une pathologie psychiatrique, les individus étiquetés « à risque » pourraient développer une auto-stigmatisation. Celle-ci et les émotions négatives associées seraient susceptibles de modifier à la baisse les trajectoires de vie de certains sujets.
- Il existe un risque d'utilisation inappropriée des traitements antipsychotiques, avec une médicalisation excessive définie comme l'usage prématuré d'un médicament antipsychotique. S'il est nécessaire de prendre en charge les symptômes manifestes, la balance bénéfique/risque doit systématiquement être considérée avant toute

instauration thérapeutique.

Devant ces arguments, McGorry propose un élargissement du concept de syndrome de risque, avec un « syndrome de risque à potentiel multiple », qui indiquerait un besoin de soins et non une évolution potentielle (29).

3.1.4. Intrication entre durée de psychose non traitée, prodromes et état mental à risque

a. Durée de psychose non traitée

La prévention ou l'atténuation du premier épisode psychotique constituent une cible fondamentale car elles conditionnent le cours évolutif de la maladie. Il s'agit d'améliorer le pronostic, prévenir les rechutes, prévenir le risque suicidaire, prévenir les conséquences psycho-sociales. Les études initiales, qui cherchaient à déterminer le moment le plus adapté au diagnostic et au traitement de la psychose débutante, ont permis l'identification de la durée de psychose non traitée (DUP pour Duration of Untreated Psychosis). La DUP est définie comme la durée s'écoulant entre le début de la phase psychotique et l'instauration d'un traitement.

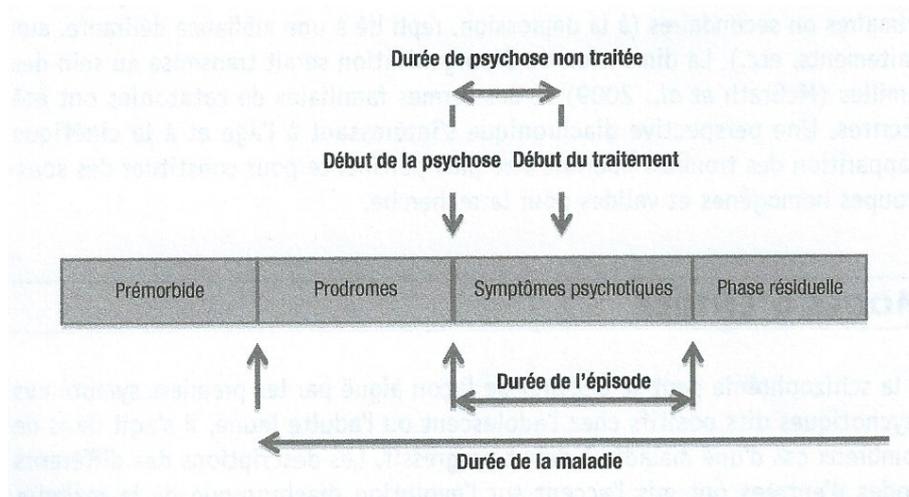


Figure 2. Phases évolutives précoces de la schizophrénie (4).

La modélisation des phases précoces de la schizophrénie distingue (4) :

- La phase prémorbide : allant de la naissance jusqu'à l'apparition des premiers signes de la maladie (prodromes). Il n'existe alors qu'une vulnérabilité aux troubles schizophréniques, sans critère de cette pathologie. Des anomalies du développement psychomoteur précoce et des traits de personnalité prémorbide

(schizoïde ou schizotypique) sont retrouvés.

- La phase prodromique : elle voit l'apparition des premiers signes – prodromes – de la maladie, qui précèdent de quelques mois ou années la survenue des symptômes productifs. Nous la détaillerons ci-après.
- La phase psychotique aiguë : épisode de décompensation, marquant l'entrée dans un processus pathologique patent et la conversion vers la psychose (« transition psychotique »). Elle associe de façon plus ou moins marquée les trois registres symptomatiques (positif-productif, négatif-déficitaire, désorganisation). Elle nécessite la mise en œuvre d'un traitement antipsychotique.
- La phase résiduelle : elle correspond en réalité à différents modes évolutifs de la pathologie schizophrénique, selon qu'il y a une rémission complète ou la persistance de symptômes résiduels, ou une majoration de la dimension déficitaire par altération cognitive.

La durée de la DUP est variable, de quelques semaines à plusieurs années, elle est estimée à deux ans en moyenne. Une DUP prolongée constitue un facteur péjoratif d'évolution de la maladie : plus la DUP est longue, plus le processus psychotique retentit sur la structure et le fonctionnement cérébraux. L'augmentation de la DUP serait associée à (4), (31), (32) :

- une moindre réponse au traitement antipsychotique
- davantage de rechutes, des rémissions plus lentes voire incomplètes
- une symptomatologie négative plus prononcée
- une plus grande altération du fonctionnement social
- un risque plus élevé de dépression et d'abus de substances.

Les causes retenues pour une DUP longue sont le défaut d'insight et l'aboulie, le repli sur soi, un mauvais fonctionnement prémorbide et un début insidieux. À noter qu'une DUP plus prolongée peut survenir chez des personnes présentant de bonnes capacités cognitives et donc de meilleures capacités d'adaptation.

b. Prodromes

Les prodromes peuvent être définis comme des signes avant-coureurs qui précèdent les manifestations caractéristiques de la phase aiguë. La phase prodromique est ainsi

définie comme la période durant laquelle s'accumulent des symptômes spécifiques et non spécifiques, avec un retentissement fonctionnel, précédant la transition psychotique qui survient lorsque apparaissent les symptômes psychotiques francs (4).

L'équipe d'Häfner a évalué la durée moyenne de la phase prodromique à environ 5 ans. Elle a observé une chronologie des troubles précédant la phase psychotique : une phase dépressive initiale, puis une période d'instabilité avec des symptômes dysphoriques et un début de retrait social, enfin l'apparition des premiers symptômes psychotiques – idées de référence et/ou de persécution ainsi que troubles du cours de la pensée et hallucinations auditives (33). Les symptômes prodromiques consistaient en des symptômes :

- Névrotiques (anxiété, inquiétude)
- Thymiques (humeur dépressive, manque d'énergie)
- Cognitifs (troubles de la concentration)
- Physiques (troubles de l'appétit et du sommeil)
- Positifs (suspicion, idées de référence)
- Négatifs (retrait social, problèmes professionnels, isolement)

Les quatre premiers registres de symptômes étaient les plus fréquents, il a été souligné qu'ils étaient peu spécifiques et d'une grande prévalence dans la population étudiée.

D'autres auteurs ont mentionné les signes suivants : chute du rendement scolaire ou professionnel, détérioration du fonctionnement social, irritabilité, abus de substances, comportements de prise de risque (34), (35).

Huber a proposé des « symptômes de base », en s'appuyant sur les plaintes subjectives des patients. Ces symptômes sont présents très tôt et sont identifiables par le patient lui-même. Ils touchent les sphères cognitive, affective, perceptive et sociale (36).

Plus précisément, deux périodes peuvent être distinguées au sein de la phase prodromique (4), (35) :

- 1) Indicateurs prodromiques précoces, non spécifiques : retrait social, détérioration du fonctionnement, humeur dépressive, diminution de la concentration, diminution de la motivation, troubles du sommeil, anxiété, méfiance.
- 2) Indicateurs prodromiques tardifs, sous forme de symptômes atténués : comportement étrange, diminution de l'hygiène personnelle, affects inappropriés, discours vague ou trop élaboré, discours circonstanciel, croyances bizarres ou

pensées magiques, expériences perceptives inhabituelles.

Durant ce deuxième temps, des épisodes psychotiques brefs, spontanément résolutifs, peuvent survenir.

L'identification de la DUP et la caractérisation des prodromes ont conduit à la proposition d'une prise en charge avant la période psychotique, avec pour objectif de retarder voire empêcher la constitution d'un trouble schizophrénique complet. Cependant, tandis que les prodromes étaient identifiés rétrospectivement, il s'agissait alors de pouvoir reconnaître de façon prospective les sujets – en phase prodromique – à risque de développer un premier épisode psychotique à court terme. La définition des critères pour les sujets « à risque » a donc constitué l'étape ultérieure.

c. Approche prospective et état mental à risque

La majorité des individus qui présentent des symptômes prodromiques ne développeront pas un trouble psychotique caractérisé : les études prospectives retrouvent en moyenne que 22% des sujets présentant des prodromes développeront un trouble psychotique sous 12 mois, et 36% sous 36 mois (37). Qui plus est, le taux de transition psychotique est faible en population générale. Il n'est donc pas possible de mettre en place une intervention précoce, directement au niveau de la population générale. La stratégie actuelle consiste à se rapprocher autant que possible des sujets chez lesquels la survenue d'une transition psychotique serait imminente (stratégie du *close-in*) (38). Des équipes, dont celle de McGorry, ont proposé des critères pour identifier des sujets présentant un « état mental à risque » (At Risk Mental State, ARMS) ou sujets à « ultra haut risque » (Ultra High Risk, UHR) ou encore à « haut risque clinique » (Clinical High Risk, CHR). Ces critères se démarquent des critères pour les sujets à « haut risque génétique ». Les termes d'état mental à risque et de sujets UHR sont désormais préférés au terme « prodrome », qui vient qualifier, de façon rétrospective, des signes antérieurement présents chez un sujet ayant déjà développé la pathologie (4), (39).

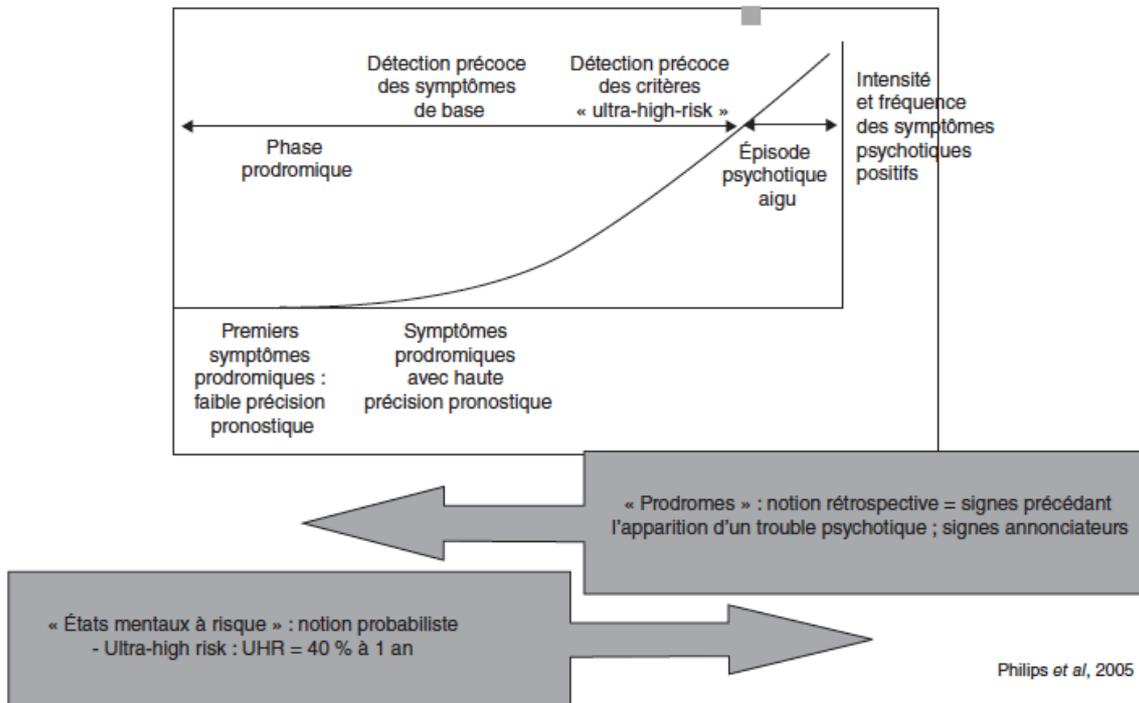


Figure 3. Approche prospective VS rétrospective (35).

Deux approches différentes ont permis de développer des outils pour la détection des signes précoces :

- L'approche des « symptômes de base », de Huber : elle fait référence à des plaintes subjectives des patients, concernant la pensée, la parole, la perception et l'action. Les plaintes correspondent à des prodromes « précoces ». Un entretien semi-structuré a été développé à partir de ce concept : la Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS), de Gross et al.
- L'approche des « symptômes psychotiques atténués », des équipes anglo-saxonnes (McGorry, McGlashan) : elle concerne la phase prodromique « tardive », durant laquelle le sujet peut traverser des phases de symptômes non spécifiques et d'autres avec des symptômes psychotiques atténués. Les troubles du comportement et l'anxiété seraient secondaires, en lien avec ces deux premiers types de symptômes. Cette conception a donné lieu à la définition des critères UHR, et au développement d'outils de détection : la CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States, évaluation détaillée des états mentaux à risque), construite par McGorry et al. et traduite en français par l'équipe de Krebs (39), ainsi que la SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes) de McGlashan et al.

Des critères de détection des sujets à haut risque ont été proposés dès les années 1990

par Yung et al.. Ils ont été ultérieurement modifiés pour disposer d'une meilleure spécificité (40), (41). Trois groupes sont envisagés, chez des sujets âgés de 14 à 30 ans :

- 1) Sujets « vulnérables », apparentés au premier degré à des personnes ayant un trouble psychotique ou présentant une personnalité schizotypique, l'un ou l'autre associés à une diminution du niveau global de fonctionnement. Le critère de durée est d'au moins un mois au cours de la dernière année mais inférieure à cinq ans.
- 2) Sujets présentant des symptômes psychotiques positifs atténués, en termes d'intensité ou de fréquence. Ils doivent avoir été présents au cours des 12 derniers mois mais depuis moins de cinq ans.
- 3) Sujets ayant vécu des expériences psychotiques fugaces : Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS, ou BLIP), traduit par « symptômes psychotiques limités intermittents et brefs » (ou épisode psychotique bref limité et intermittent, selon les auteurs). Chaque épisode dure moins d'une semaine et disparaît spontanément. Les symptômes doivent avoir été présents au cours de la dernière année mais depuis moins de cinq ans.

L'évolution de ces trois groupes à haut risque de transition vers une pathologie psychotique peut être modélisée de la façon suivante :

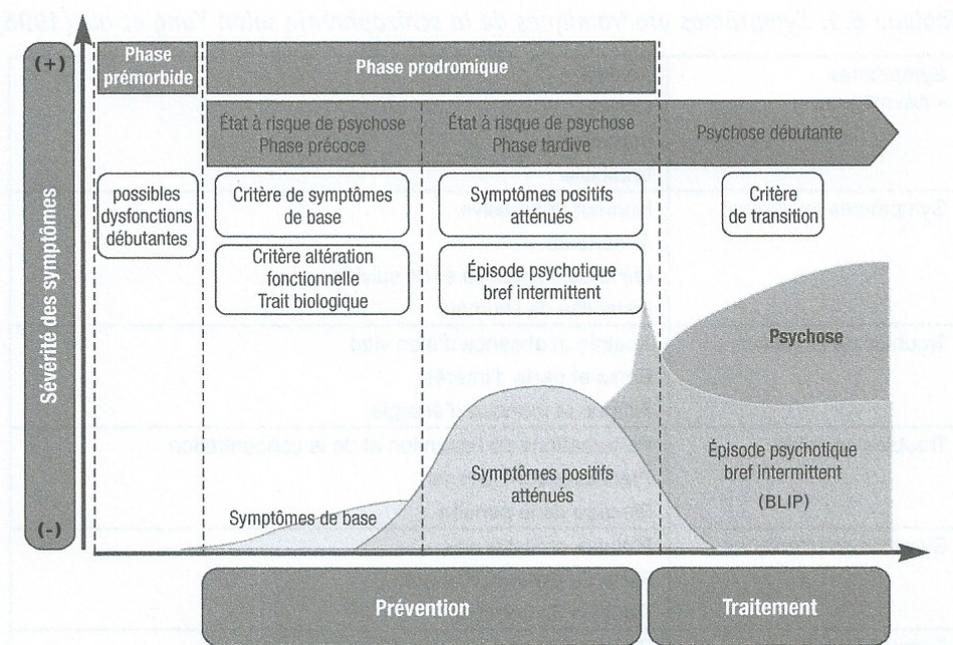


Figure 4. Modèle de l'évolution clinique à partir des états à haut risque de transition psychotique, adapté de (42).

L'équipe de McGorry a ensuite développé un modèle de stades cliniques, afin

d'améliorer l'efficacité des tests de dépistage et d'optimiser les niveaux d'intervention proposée en termes de bénéfices/risques et de coût/efficacité (43). Nous précisons ci-dessous les différents stades cliniques, nous reviendrons ultérieurement sur les modalités de prise en charge (paragraphe 3.5).

Stade clinique	Définition	Population cible
0	Risque augmenté de trouble psychotique Aucun symptôme	Adolescents apparentés au premier degré
1a	Symptômes psychotiques légers , non spécifiques Y compris des troubles cognitifs	Screening de la population adolescente Adressage par les médecins traitants (MT) et les écoles
1b	Ultra Haut Risque Symptômes modérés mais subliminaires Modifications cognitives avec atteinte fonctionnelle	Adressage par les MT, les services éducatifs, les services sociaux et les urgences
2	Premier épisode psychotique Symptômes modérés à sévères Atteinte cognitive avec retentissement fonctionnel	Adressage par les MT, les urgences, les services sociaux et les structures d'addictologie

Tableau 2. Modèle des stades cliniques, adapté de (43).

3.2. Données épidémiologiques

Selon une méta-analyse de Kirkbride et al. (44), entre 1950 et 2009 en Angleterre, l'incidence de la schizophrénie serait estimée à 15,2/100 000/an (intervalle de confiance 95% entre 11,9 et 19,5%), dans une population âgée de 16 à 64 ans. L'incidence ne varierait pas sur cette période de temps. La méta-analyse de Saha et al. retrouve un résultat similaire, autour de 15 nouveaux cas /100 000/an (2).

Les études ciblant des sujets plus jeunes retrouvent une incidence des troubles psychotiques débutants plus élevée :

- Selon une étude anglaise de 2012, menée dans les services d'intervention précoce situés en zone rurale, l'incidence annuelle des premiers épisodes psychotiques est estimée à 42,6/100 000 chez des sujets âgés de 16 à 35 ans. Elle diminue avec l'âge et double chez les hommes par rapport aux femmes, l'âge et l'ethnie ayant été pris en compte (45).
- Une étude menée en 2012 au Canada chez les adolescents et jeunes adultes (14-25 ans) trouve une incidence des premiers épisodes psychotiques de 82,9 hommes pour 100 000 et de 32,2 femmes pour 100 000 (46).
- Une revue de la littérature réalisée en 2012 a confirmé le fait que l'incidence est plus

faible chez les femmes que chez les hommes (47).

L'étude ABC (pour Age, Beginning, Course), menée par Häfner et al. a permis de mieux caractériser la phase prodromique des pathologies schizophréniques et a valeur de référence (48). La conférence de consensus française traitant des schizophrénies débutantes (49) s'appuie notamment sur ses données, elle donne les éléments suivants :

- Dans la majorité des cas, la schizophrénie apparaît avant l'âge de 25 ans, pour 62% des hommes et 47% des femmes.
- Dans 70% des cas la pathologie débute avec des symptômes négatifs, dans 20% des cas elle associe des symptômes positifs et négatifs, dans 10% des cas elle comprend uniquement des symptômes positifs.
- Trois modes de début sont distingués : aigu (moins d'un mois avant hospitalisation), chronique ou insidieux (plus d'une année), ou subaigu selon certains (un à douze mois avant hospitalisation). Les formes de début insidieux sont plus fréquentes que les formes de début aigu.
- De façon générale, les symptômes négatifs se développent sous une forme chronique, ils apparaissent plus précocement et augmentent en fréquence avant la durée de la phase prodromique. Les symptômes productifs se produisent sous la forme aiguë dans la moitié des cas, dans les trois mois qui précèdent l'hospitalisation le nombre de symptômes positifs devient plus important que celui des symptômes négatifs. L'ensemble des symptômes (productifs, négatifs, non spécifiques) s'aggravent dans les trois mois précédant l'hospitalisation.
- L'âge d'apparition de la pathologie diffère selon le sexe : aux âges les plus jeunes il existe une prédominance chez les hommes. Chez les femmes, après un fléchissement durant la troisième décennie, il est noté un second pic d'incidence autour de 50 ans.
- Les formes de début précoce ou très précoce ont un début plus insidieux. Ce mode de début serait également plus fréquent chez les hommes.
- Plus le début des troubles est tardif, plus les acquis sociaux et familiaux ont pu être réalisés (études, emploi, couple voire famille). Les pertes ont lieu rapidement après le début de la phase prodromique. L'issue au plan social lors de la phase d'état est principalement déterminée par le statut social obtenu au moment de l'apparition des prodromes.

Les schizophrénies sont associées à d'importantes surmortalité et invalidité, ainsi que
le souligne l'OMS (4) :

- L'espérance de vie des patients est inférieure de 10 ans en moyenne par rapport à celle de la population générale.
- 40% des individus atteints de troubles schizophréniques font au moins une tentative de suicide, 10% de l'ensemble des personnes touchées par la schizophrénie décèdent par suicide.
- La grande fréquence des comorbidités (tabac chez 80% des patients, alcool chez 50%, drogues chez 30%) constitue une autre cause de surmortalité.
- La schizophrénie est classée 3ème dans le groupe des dix maladies entraînant le plus d'invalidité.
- Cette pathologie représente un important facteur de désocialisation, de précarité et de perte d'autonomie : 70% des patients n'ont qu'une autonomie partielle, 20% des patients nécessitent une hospitalisation au long cours ou un placement en institution médico-sociale.

Concernant les sujets à risque de transition psychotique, nous nous référons à l'ouvrage collaboratif dirigé par Krebs (4), regroupant des études menées sur des centres ressources :

- Les sujets remplissant les critères de « haut risque » ont un risque relatif de transition vers la psychose 400 fois supérieur à celui de la population générale.
- Le taux de transition varie entre 10 et 30%, selon les études (25). Il a été noté une diminution de ce taux entre les études les plus anciennes et les plus récentes, observation face à laquelle deux hypothèses sont avancées : 1) adressage plus précoce des sujets car les centres ressources seraient plus visibles et plus accessibles, 2) de façon concomitante, les centres ont mis en place des programmes de prise en charge spécifique.
- Environ un quart des patients remplissant les critères de haut risque développe une psychose après une durée moyenne de suivi de 2,35 années.
- Parmi les patients ayant développé une psychose, près de trois quarts ont évolué vers un diagnostic de psychose schizophrénique.

Enfin, au sein du groupe des individus à risque, concernant ceux qui n'ont pas développé de pathologie psychotique (soit environ deux tiers des sujets UHR) : globalement une première moitié connaît une rémission des symptômes qui l'avaient

conduite au statut « à risque », ainsi qu'une amélioration de son fonctionnement, tandis que la seconde moitié présente de façon continue des symptômes psychotiques atténués et une atteinte dans son fonctionnement (50).

3.3. Facteurs de risque et marqueurs biologiques

Nous avons exposé au chapitre 2 les facteurs génétiques et environnementaux associés à un risque accru de développer une pathologie schizophrénique. De façon parallèle, des critères cliniques ont été retenus pour définir un groupe de sujets UHR, à fort risque de transition psychotique. Chez ces sujets, certaines caractéristiques cliniques et certains marqueurs biologiques ont été identifiés, avec l'espoir de mieux prédire le risque évolutif vers une schizophrénie.

3.3.1. Données cliniques

Bien que tous les sujets à risque puissent potentiellement évoluer vers le développement d'une pathologie schizophrénique, certains éléments sont associés à un risque particulièrement élevé de survenue de celle-ci : des pensées de nature inhabituelle, des difficultés marquées d'apprentissage et de mémoire, un vécu de suspicion et des idées de persécution (surtout lorsqu'elles sont durables et niées), un faible QI, l'abus de substances, une qualité de vie médiocre et les comorbidités (25).

Lors de l'examen clinique des sujets à risque, il est possible de rechercher la présence de signes neurologiques mineurs (SNM). Les SNM font partie des marqueurs endophénotypiques, ils présentent une stabilité temporelle, ne sont pas modifiés par l'évolution et par le traitement. Les SNM consistent en des anomalies neurologiques diffuses, discrètes, retrouvées dans des domaines tels que la coordination motrice, la latéralisation, l'équilibre, l'intégration sensorielle. Des mouvements anormaux peuvent également être observés. L'apparition des SNM est en lien avec des anomalies neuro-développementales diffuses dans les régions corticales. Ces signes sont retrouvés en excès chez les individus atteints de schizophrénie, bien qu'ils ne soient pas spécifiques et aient été décrits dans d'autres pathologies psychiatriques. Ils sont également retrouvés chez les sujets à haut risque génétique (apparentés au premier degré des patients schizophrènes). L'évaluation des SNM a été conseillée par certaines équipes, en tant que marqueur clinique fiable à valeur pronostique pour les patients ayant développé un premier épisode psychotique, ainsi que dans le dépistage chez les sujets à haut risque (51).

Nous avons mentionné, parmi les facteurs de risque, la consommation de cannabis. L'influence de cette substance est plus complexe, il apparaît que sa consommation entraînerait une accélération de l'évolution du processus psychopathologique. Des effets psychotomimétiques du cannabis sont décrits dans le cadre d'un usage ponctuel (l'ivresse cannabique) et chronique : symptômes thymiques et anxieux, anomalies de la perception, symptômes positifs, symptômes négatifs, symptômes cognitifs, anomalies neurologiques mineures et anomalies cérébrales morphologiques (4). La consommation de cannabis est associée à un âge de début plus précoce des troubles psychotiques (52). Par ailleurs, le risque de précocité des troubles psychotiques chez les sujets consommateurs de cannabis serait augmenté par l'association avec les facteurs suivants (53), (54) : la précocité de l'usage du cannabis, la quantité de cannabis consommé, la qualité du cannabis consommé (teneur en Δ^9 -THC) ainsi qu'une vulnérabilité particulière au cannabis chez certains individus.

3.3.2. Profil génétique

La génétique de la schizophrénie semble complexe. Le modèle actuel postule l'existence d'un très grand nombre de variants génétiques fréquents dans la population, avec un faible effet individuel, mais cumulatif et devenant notable à l'échelle d'une population. Il existerait également un nombre restreint de variants génétiques rares qui auraient un effet majeur et seraient associés à un risque accru de schizophrénie.

Les premiers variants sont des polymorphismes génétiques fréquents à effet mineur. Les études pangénomiques (recouvrant l'ensemble du génome) n'ont retrouvé que quelques régions chromosomiques associées significativement avec la schizophrénie, notamment l'une d'elles contenant un gène de complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. L'effet de chaque région suspectée resterait néanmoins mineur (4).

Les seconds variants génétiques, rares, auraient un effet majeur. Ce sont des variants du nombre de copies (CNV), c'est-à-dire des délétions ou des duplications de fragments de génome. Leur implication dans les pathologies pourraient se faire via la perte de fonction d'un gène ou la dérégulation de son niveau d'expression. Parmi les anomalies génétiques rares qui seraient associées à la schizophrénie, citons la micro-délétion 22q11 (syndrome de DiGeorge ou syndrome velocardiofacial) qui contient notamment le gène de la catéchol-O-méthyltransférase, ainsi que la translocation balancée $t(1;11)(q42.1;q14.3)$ avec les gènes DISC1 et DISC2 (DISC pour Disrupted In Schizophrenia). L'implication d'autres CNV ayant des conséquences fonctionnelles a été mise en évidence, notamment concernant le

gène de la Neurexine I (protéine synaptique impliquée dans la transmission GABAergique) toujours associé à la schizophrénie (4), (25).

3.3.3. Marqueurs inflammatoires

Des variations des concentrations plasmatiques en cytokines ont été observées chez les sujets à risque ou ayant développé une schizophrénie (25) :

- Au cours d'un premier épisode psychotique, l'augmentation du taux d'interleukine-6 (pro-inflammatoire) et la diminution du taux de Brain-derived Neurotrophic Factor ont été corrélés à une diminution du volume hippocampique. Cette observation a été étendue aux sujets UHR.
- Des taux plasmatiques élevés de cytokines pro-inflammatoires ont été corrélés avec une franche diminution de matière grise dans le cortex préfrontal chez les individus UHR ayant ultérieurement développé une psychose.

De plus, les cytokines pro-inflammatoires (interleukines 1 et 6, TNF- α) sont fortement augmentées chez le fœtus en cas d'infection prénatale par certains agents pathogènes (grippe, rubéole, toxoplasmose). Notons qu'elles sont impliquées dans les processus de synaptogénèse et de neurogénèse, notamment pour les voies dopaminergiques, ainsi que dans la myélinisation (4).

Au niveau endocrinien, il existe des manifestations d'une exposition et/ou une sensibilité accrue au stress : une perturbation de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire a été retrouvée chez les sujets UHR, associée à un risque élevé de transition psychotique. Cette hyper-activité hypothalamo-hypophysaire est corrélée à une perte de volume hippocampique. Par ailleurs, chez les sujets UHR, il a été retrouvé un lien entre, d'une part l'élévation des taux plasmatiques de cortisol et, d'autre part, une libération excessive de dopamine au niveau striatal ainsi que la présence de symptômes positifs (25). Plus généralement, une augmentation du cortisol plasmatique est aussi retrouvée chez les individus anxieux et ayant des stratégies peu efficaces d'adaptation au stress, caractéristiques associées au risque de transition psychotique.

De façon synthétique, retenons que le risque de transition psychotique pourrait être associé à une combinaison spécifique de marqueurs sanguins, comportant des biomarqueurs de la réponse immunitaire et inflammatoire.

3.3.4. Neuro-imagerie

L'imagerie cérébrale du premier épisode psychotique montre des atteintes structurales et fonctionnelles (55). Les patients traversant un premier épisode psychotique présentent une diminution de la substance grise ainsi que des modifications du niveau d'activation fonctionnelle, de façon bilatérale dans l'insula et le gyrus temporal supérieur ainsi que dans le cortex cingulaire antérieur dans sa portion péri-génuale. Ces régions cérébrales seraient impliquées dans la détection de la saillance perceptive et affective, via des circuits dopaminergiques.

L'impact des facteurs jugés neuroprotecteurs (traitement antipsychotique) ou précipitants (cannabis) a également été étudié. Ainsi, il s'avère que la consommation chronique de cannabis est associée à une perte de substance grise au niveau de l'amygdale et l'hippocampe, toutes deux impliquées dans la symptomatologie psychotique. Concernant l'effet du traitement antipsychotique, une étude en IRM fonctionnelle menée chez des sujets au cours d'un premier épisode psychotique, avant puis après l'instauration d'un AP2G, retrouve une diminution de la connectivité fonctionnelle de repos ainsi qu'une augmentation du fonctionnement synchrone au sein des réseaux pariéto-frontaux, de façon corrélée à la décroissance des symptômes (55).

Chez les sujets à risque, avant toute transition, des anomalies sont déjà mises en évidence (4). Les études d'imagerie anatomique retrouvent chez les sujets à risque, par rapport aux individus contrôles sains, une diminution des volumes de substance grise dans les mêmes régions que celles observées au cours d'un premier épisode psychotique : gyrus temporaux supérieur et moyen, hippocampe droit, cortex frontal (cortex cingulaire antérieur gauche et gyrus frontal moyen droit). Il existe également des anomalies d'activation au niveau du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur, des ganglions de la base, de l'hippocampe et du cervelet. Les anomalies observées sont retrouvées chez les sujets UHR et chez ceux au cours d'un premier épisode psychotique, elles sont qualitativement similaires dans les deux cas mais d'intensité moindre chez les sujets UHR. Les techniques de spectro-IRM ont permis d'observer, ici encore dans le cas des sujets à risque, des dysfonctionnements biochimiques dans les circuits glutamatergiques et GABAergiques ainsi que dans les circuits dopaminergiques (4), (25). Ces dysfonctionnements sont directement corrélés avec les altérations corticales structurales et fonctionnelles.

Il semblerait que parmi les atteintes structurales, certaines diminutions de volume

seraient associées à l'état mental « à risque », tandis que d'autres seraient en lien avec la transition psychotique.

En ce qui concerne l'évolution des anomalies observées entre les différentes phases de la pathologie schizophrénique, il semble que les patients au cours du premier épisode psychotique présentent des atteintes qualitativement similaires à celles retrouvées chez les patients chroniques, mais à un niveau initialement moindre.

Aucun de ces différents marqueurs n'est suffisamment sensible et spécifique pour prédire, à lui seul, la transition des sujets à risque vers une pathologie psychotique avérée. Deux grandes pistes sont actuellement en développement : l'utilisation d'un panel de biomarqueurs protéomiques couplé aux données cliniques (Chan et al., Kebir et al.) ainsi que la création de marqueurs-composite associant les données d'imagerie à celles cliniques, neurocognitives et d'électrophysiologie (Koutsouleris et al.) (4).

3.4. Premier épisode psychotique

Le premier épisode psychotique marque durablement la trajectoire de vie des patients, notamment en fonction de son mode de survenue et de son évolution.

3.4.1. Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques du premier épisode psychotique sont fortement en lien avec le mode de début de celui-ci. De façon schématique, il est habituel de distinguer des cas où la pathologie schizophrénique se révèle à l'occasion d'un épisode psychotique aigu et des formes de début insidieux.

a. Décompensation sur un mode aigu

L'épisode psychotique aigu occupe une place singulière au sein de la nosologie française. En 1880, Magnan dépeint les bouffées délirantes aiguës (BDA), lesquelles sont décrites de survenue « comme un coup de tonnerre dans un ciel serein » (56). Cliniquement cette entité est définie par l'écllosion brutale d'un délire, riche et polymorphe, de thématiques variant au court du temps, influencé par une certaine résonance affective.

Passé une période où les descriptions de Kraepelin et de Bleuler l'ont éclipsée, la

notion de BDA a été reprise par Ey, qui a également posé la question de ses relations avec la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive. Nous reviendrons ultérieurement sur la question du diagnostic différentiel.

Classiquement, la BDA pourrait évoluer selon les trois modalités suivantes (56) :

- rémission complète, retour à l'état antérieur, aucune rechute : 25 à 50% des cas
- rémission complète, mais récurrence(s) ultérieure(s) : 20 à 50% des cas
- persistance des symptômes psychotiques initiaux et constitution progressive d'un trouble psychotique chronique : 20 à 60% des cas.

Plusieurs auteurs - dont Laboucarié, Lempérière, Marcelli et Braconnier - se sont attachés à définir des critères pronostiques. Ces derniers recourent les facteurs pronostiques que nous avons mentionnés dans notre paragraphe consacré à l'évolution et aux facteurs pronostiques de la schizophrénie (cf. 2.4.2). Rappelons brièvement que 1) une bonne adaptation prémorbide, un début aigu suite à un choc émotionnel et une fin également aiguë ainsi qu'une importante composante thymique sont considérés comme étant de pronostic favorable, tandis que 2) une personnalité prémorbide mal structurée (type schizoïde) et une mauvaise adaptation sociale antérieure, un début insidieux, la prédominance de signes négatifs ainsi que la résolution incomplète des symptômes productifs après traitement antipsychotique seraient associés à un pronostic péjoratif.

Si l'émergence d'un trouble schizophrénique caractérisé est bien entendu redoutée, néanmoins seule l'évolution permettra de préciser le diagnostic.

b. Formes de début insidieux

Dès les descriptions de Kraepelin et Bleuler, il est noté un certain nombre de manifestations, difficiles à discerner, d'allure pseudo-névrotique : modifications de la vie émotionnelle, symptômes thymiques et anxieux, irritabilité, perte d'intérêt, repli sur soi. En France, quelques décennies plus tard, Claude et Mayer Gross y ajoutent la description de formes évoluant par poussées progressives (« schizoses ») s'opposant à d'autres formes de début aigu. Ces tableaux seront repris par les auteurs de la fin du vingtième siècle, tels que Ey, Deniker et Lempérière, distinguant différentes formes : hypochondriaques et dysmorphophobiques, pseudo-névrotiques (pseudo-obsessionnelles, pseudo-hystériques), pseudo-thymiques (dépressions atypiques) et caractérielles (4).

Nous avons précédemment indiqué des données épidémiologiques. Nous

rappellerons seulement ici que les formes d'apparition insidieuse sont associées à un plus jeune âge de début plus jeune et seraient plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes.

La préoccupation des psychiatres pour le repérage précoce de ces formes de début insidieux nous renvoie aux concepts présentés plus tôt dans ce chapitre : DUP, prodromes, « états mentaux à risque » et « sujets à ultra haut risque » (UHR) de transition psychotique. Pour de plus amples détails, nous invitons le lecteur à se reporter au paragraphe (3.1.4) de notre travail.

3.4.2. Diagnostics différentiels

La survenue d'un premier épisode psychotique conduit à envisager différents diagnostics, que nous avons présentés dans le chapitre traitant de la schizophrénie. Une fois écarté les troubles induits par une substance et ceux liés à une affection médicale sous-jacente, le clinicien doit encore distinguer les éléments d'orientation vers une psychose non-affective (schizophrénie, trouble schizo-affectif, trouble psychotique bref) ou une psychose affective (dépression avec caractéristiques psychotiques, trouble bipolaire).

La question du diagnostic différentiel entre trouble schizophrénique et trouble bipolaire est particulièrement présente au cours de la première décompensation.

Les données épidémiologiques soulignent certaines différences, qu'il conviendra de considérer prudemment à l'échelle de l'individu (57) :

- Le trouble bipolaire se manifesterait un peu plus tôt que la schizophrénie.
- Les antécédents psychiatriques – thymiques notamment – seraient plus fréquents chez les patients bipolaires.
- Les troubles bipolaires se rencontreraient plus souvent dans les milieux socio-économiques favorisés.
- Lorsqu'ils sont vus à l'âge adulte, il existerait un plus grand nombre de mariés parmi les patients bipolaires que parmi les patients schizophrènes.

Sur le plan clinique, la valeur prédictive de la sémiologie (facteur de bon ou mauvais pronostic) est controversée. Une autre difficulté consiste à distinguer la symptomatologie négative des signes d'une altération thymique sur le versant dépressif : l'anhédonie, l'apathie et le retrait peuvent être retrouvées dans les deux registres. Les auteurs de la conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes ajoutent que l'existence des

troubles schizo-affectifs, recoupant le groupe des schizophrénies et celui des troubles bipolaires, complexifie davantage la possibilité d'un diagnostic précoce (57). Compte tenu d'un pronostic considéré comme plus redoutable, ces mêmes auteurs recommandent de prendre davantage en compte le risque de schizophrénie.

3.4.3. Évolution clinique

a. Stabilité diagnostique

Établir un diagnostic pour proposer une prise en charge adaptée est un des principaux soucis du clinicien. La question de la stabilité temporelle de ce diagnostic est également l'objet de préoccupations. Si le diagnostic doit être reconsidéré, le traitement est lui aussi susceptible d'être réévalué.

Plusieurs auteurs ont étudié l'évolution des diagnostics donnés à des patients, entre le premier épisode psychotique et une nouvelle réhospitalisation.

Kim et al. ont analysé les situations de patients qui avaient reçu un diagnostic de psychose non affective (schizophrénie, trouble schizophréniforme, trouble psychotique bref) ou de psychose affective (trouble bipolaire, épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques), les troubles schizo-affectifs étant exclus (58). Selon leurs résultats, près de 80% des diagnostics donnés au premier épisode étaient cohérents, avec notamment plus de 80% de stabilité diagnostique chez les patients considérés comme schizophrènes au premier épisode psychotique. La majeure partie des modifications diagnostiques se sont faites à partir d'une psychose non affective vers un trouble bipolaire, aussi les auteurs mettent-ils en garde contre le risque de sous-diagnostic de cette dernière pathologie.

La méta-analyse réalisée en 2016 par Fusar-Poli et al. aboutit également au constat d'une très forte stabilité du diagnostic de schizophrénie lorsqu'il est posé dès le premier épisode psychotique (59). Il n'a pas été retrouvé de différence significative selon que la classification utilisée était la CIM ou le DSM. Les diagnostics de trouble schizophréniforme et de trouble psychotique non spécifié n'étaient pas stables dans le temps, ce que les auteurs expliquent par le fait que de tels diagnostics sont des diagnostics d'attente avant de pouvoir formuler un diagnostic plus précis.

b. Différentes évolutions

Rechute

Théoriquement, la rechute peut être définie par la réémergence de symptômes psychotiques associés à une perturbation significative du comportement et du fonctionnement social. Néanmoins, il n'existe pas de définition consensuelle et précise qui permettrait de modéliser plus précisément l'évolution de la pathologie schizophrénique et d'évaluer plus finement l'efficacité des traitements (60). En pratique, la réhospitalisation en service de psychiatrie est très souvent considérée comme le seuil indiquant que le stade de rechute a été atteint.

Dans une revue de la littérature consacrée à la rechute après un premier épisode psychotique (60), Thomas cite les données de plusieurs études. Dans l'étude de Shepherd et al., menée en 1989 auprès de patients pris en charge pour une première hospitalisation, 22% d'entre eux n'avaient pas rechuté au bout de 5 ans. D'autres études ont suivi, retrouvant des résultats comparables : 82% de rechute à 5 ans selon Robinson et al., 70% selon le Scottish Schizophrenia Research Group. Menées sur une durée plus longue, l'étude de Nottingham (suivi sur 13 ans) et celle de Madras (suivi sur 20 ans) rapportent des taux aussi élevés de rechute, avec 82% dans la première et 84% dans la seconde. Ces taux dramatiquement élevés confirment le fait que la rechute constitue la pire crainte évolutive, partagée par les psychiatres et les patients.

À ceci s'ajoute le constat que l'arrêt du traitement antipsychotique constitue un facteur aggravant et précipitant la survenue de la rechute : Robinson et al. ont retrouvé chez des patients, après une première décompensation psychotique, un risque de rechute multiplié par cinq en cas d'arrêt du traitement (61). Bien que les essais contrôlés soient menés sur des durées plus courtes, ils permettent de comparer les effets du maintien d'un traitement antipsychotique par rapport à la prise d'un placebo : Kane et al. retrouvent 0% de rechute avec traitement contre 41% sous placebo, Crow et al. 46% contre 62%, Hogarty et al. 27% contre 61% - cités par Thomas (60). Ces résultats montrent l'impact majeur des antipsychotiques dans la prévention de la rechute.

Profils évolutifs

Si environ 15 à 20% des patients ne connaîtront qu'un unique épisode psychotique (évolution monophasique avec rémission), parmi les quelques 80% restants, plusieurs profils évolutifs ont été observés, témoignant d'une psychopathologie de sévérité

croissante : évolution polyphasique avec rémission, évolution polyphasique avec préservation d'une partie des compétences sociales, évolution polyphasique avec atteinte sévère des capacités cognitives et relationnelles, évolution monophasique avec détérioration sévère et globale d'emblée (62).

Facteurs pronostiques

Au sujet des facteurs pronostiques, Tournier met en avant les résultats de plusieurs études (27) : l'une d'elles, menée à Hong-Kong en 2013, proposait des critères pronostiques pour les premiers épisodes psychotiques, basés sur la rémission clinique. Près de 60% des patients étaient en rémission après un an, état associé à un meilleur niveau de fonctionnement et de qualité de vie. Des niveaux initiaux moindres de distorsion de la réalité, de désorganisation et de symptômes négatifs étaient prédictifs d'une rémission. Les taux de rémission étaient moins élevés dans les autres études citées : un tiers de rémission à un an pour Diaz et al., un quart de rémission après un suivi de deux à quatre ans selon Emsley et al.. Contrairement à l'étude asiatique, ces deux études retrouvaient comme facteur prédictif un accès précoce aux soins.

La question de l'observance du traitement sera largement détaillée au chapitre 5.

Enfin, il apparaît que rémission symptomatique et rémission fonctionnelle sont en relation et qu'elles semblent se favoriser l'une l'autre : la rémission à six mois favoriserait un meilleur niveau de fonctionnement à un an, lui-même prédictif de la rémission des symptômes négatifs à sept ans (63), (64).

3.5. Aspects thérapeutiques

3.5.1. Sujets à risque

a. À partir de quand traiter et comment

L'identification précoce de sujets à risque de développer un trouble schizophrénique est sous-tendue par l'objectif de proposer une intervention adaptée afin de prévenir l'émergence de la psychose.

Des études ont visé à évaluer l'efficacité et l'innocuité de différents moyens thérapeutiques (médicamenteux ou non). Nous en préciserons les données lorsque nous mentionnerons chaque modalité thérapeutique envisageable dans l'accompagnement des

sujets à haut risque.

Il s'agit de proposer une intervention graduelle, adaptée au niveau de risque de l'individu. Nous reprenons ici le modèle des stades cliniques de McGorry (43).

Stade clinique	Définition - Population cible	Interventions potentielles
0	Risque augmenté de trouble psychotique Aucun symptôme <i>Adolescents apparentés au premier degré</i>	Promouvoir la santé mentale Éducation familiale, éducation sur les drogues « Training cognitif »
1a	Symptômes psychotiques légers non spécifiques <i>Population adolescente</i> <i>Adressage par les médecins traitants (MT) et les écoles</i>	Promotion soutenue de la santé mentale Psycho-éducation familiale Thérapie cognitive et comportementale Réduction active de l'usage des drogues
1b	Ultra Haut Risque <i>Adressage par les MT, les services éducatifs,</i> <i>les services sociaux et les urgences</i>	Psycho-éducation familiale Thérapie cognitive et comportementale Réduction active des drogues
2	Premier épisode psychotique <i>Adressage par les MT, les urgences,</i> <i>les services sociaux et les structures d'addictologie</i>	Psycho-éducation familiale Thérapie cognitive et comportementale Réduction active des drogues Antipsychotique atypique en traitement de l'épisode

Tableau 3. Stades cliniques selon McGorry et interventions potentielles, adapté de (43).

En 2003, la conférence de consensus française indiquait que le dépistage et le traitement des populations à risque relevaient des programmes de recherches. Elle invitait les psychiatres à « *considérer les bénéfices mais aussi les risques des interventions préventives, ainsi que les conséquences psychosociales possibles pour le sujet et sa famille* » (41).

À ce titre, toute prise en charge d'un patient situé en-deçà du seuil de psychose se fera en ambulatoire afin de maintenir le jeune individu dans ses activités scolaires, professionnelles et de loisirs, dans un milieu considéré comme « normal » et non stigmatisant. Une hospitalisation peut se justifier dans un nombre restreint de cas, bien définis : situation d'urgence avec risque suicidaire, évaluation en dehors du contexte familial, réalisation d'un bilan (4).

Différents moyens thérapeutiques seront associés pour orienter la prise en charge en fonction des cibles identifiées.

b. Approche pharmacologique

Antidépresseurs

Des éléments dépressifs voire un épisode dépressif caractérisé sont très fréquemment retrouvés chez les sujets UHR et chez ceux développant un premier épisode psychotique.

Les équipes de Cornblatt et de Fusar-Poli ont observé des taux nettement moins élevés de transition psychotique chez des patients UHR recevant un antidépresseur par rapport à ceux sous antipsychotique (65), (66). En revanche, l'étude naturalistique de Walker et al. n'a pas retrouvé cet effet bénéfique et il s'est avéré que le groupe sous antipsychotique était moins symptomatique (67).

En dehors du traitement d'un épisode dépressif ou d'un trouble anxieux caractérisés, il n'existe actuellement pas de donnée scientifique suffisante pour recommander la prescription d'un antidépresseur chez les patients UHR.

Oméga-3 et molécules neuroprotectrices

Parmi les recherches sur l'efficacité d'une supplémentation alimentaire, les oméga-3 ont particulièrement retenu l'attention. Si les données actuelles ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de ces molécules dans le traitement de la schizophrénie, en revanche elles laissent entrevoir que les oméga-3 pourraient occuper une place importante dans la prise en charge des sujets UHR.

Amminger et al. ont observé que la prise quotidienne d'1,2g d'oméga-3 pendant 12 semaines réduisait significativement le taux de transition psychotique et permettait une amélioration fonctionnelle et symptomatique durant la période de suivi de 12 mois (68). Les oméga-3 présentent certains avantages : ils sont bien tolérés (hormis des éructations à l'odeur de poisson et de légers troubles digestifs), bien acceptés par le grand public, peu coûteux et globalement bénéfiques pour la santé. En Angleterre, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) considère positivement l'utilisation des oméga-3 chez les sujets à risque de développer un trouble psychotique (69).

Le bénéfice potentiel d'autres molécules est actuellement à l'étude. Il s'agit notamment du lithium, du valproate, de la N-acétyl-cystéine (4).

Antipsychotiques

Le terme d'antipsychotique renvoie ici uniquement aux antipsychotiques atypiques

(AP2G).

La place des antipsychotiques dans le traitement des sujets à risque de transition psychotique fait actuellement l'objet de débats. Plusieurs études ont observé l'effet de différents AP2G chez des sujets UHR :

- Après 6 mois de suivi comparant l'association risperidone + TCC dans un bras avec une prise en charge standard (psychothérapie de soutien), il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de taux de transition psychotique (70).
- Une étude randomisée, en double aveugle, a comparé un traitement par olanzapine par rapport à l'administration d'un placebo durant 12 mois, suivis par une période de surveillance de 12 mois. En fin de deuxième année les taux de transition psychotique ne différaient pas de façon significative entre les deux groupes. Si les symptômes étaient davantage améliorés dans le groupe recevant de l'olanzapine, en revanche le poids des patients de ce même groupe avait augmenté de façon très significative en comparaison avec l'autre groupe (8,79kg vs 0,30kg) (71).
- L'association amisulpride + prise en charge en fonction des besoins des patients a été comparée à la seule prise en charge en fonction des besoins, avec randomisation des sujets entre les deux bras. Après douze semaines, le groupe amisulpride présentait une amélioration significativement supérieure des symptômes positifs et négatifs. Les principaux effets secondaires étaient une hyperprolactinémie et une prise de poids modérée (72).
- L'aripiprazole a fait l'objet d'une étude ouverte durant 8 semaines. Dès la première semaine, il a été observé une nette amélioration sur les échelles cliniques. Aucun sujet n'a évolué vers une psychose franche (73).

Les données actuelles ne permettent pas de recommander l'usage des antipsychotiques en première intention chez les sujets à risque : les résultats sont hétérogènes, aussi convient-il d'être prudent, dans l'attente d'études supplémentaires. De plus, ces traitements sont associés à des effets secondaires importants (augmentation du risque cardio-vasculaire) ainsi qu'à une image stigmatisante.

Les études sur l'utilisation des AP2G chez les sujets UHR ont été accueillies de différentes façons : si la Canadian Psychiatric Association (CPA) semble y voir un espoir, la société savante anglaise du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) se montre critique et considère que, d'une part les AP2G ne sont pas plus efficaces qu'une intervention de TCC ou que le placebo pour prévenir la transition psychotique et que,

d'autre part ils n'ont que peu d'effet sur la réduction de la symptomatologie (69), (74). La British Association for Psychopharmacology adopte une position nuancée : 1) la relation thérapeutique est le premier moyen recommandé, 2) si un traitement antipsychotique est envisagé, il est rappelé qu'il sera fait hors AMM, il devra être de courte durée et à très faible dose, en surveillant attentivement l'efficacité et la tolérance (75). Enfin, des experts comme McGorry et Krebs soulignent que les interventions à proposer en première intention sont des TCC, une psycho-éducation de la famille et une prise en charge psycho-sociale (4), (29). C'est également le point de vue retenu dans la conférence de consensus française de 2003 (76).

c. Prises en charge non médicamenteuses

Thérapies cognitivo-comportementales

L'effet des TCC est plus ou moins marqué selon les études. Néanmoins, le NICE et la CPA s'accordent sur le bénéfice de ses interventions, qui permettraient de diminuer le risque de transition psychotique et d'aider à la gestion du stress (4).

Entretien motivationnel et abus de substance

Un nombre conséquent de patients ont un usage récréationnel de certaines substances psycho-actives, notamment le cannabis. De plus, l'anxiété ressentie par ces patients peut induire une rechute ou une augmentation des consommations. La lutte contre ces conduites addictives doit être menée avec le plus grand soin, associant approche psychothérapique et traitement médicamenteux le cas échéant (25).

L'entretien motivationnel est un outil précieux pour la diminution des consommations de toxiques. Il est également utile pour améliorer l'insight des sujets (4).

Remédiation cognitive

Les sujets UHR présentent déjà des troubles au niveau de la mémoire verbale et de l'attention. L'effet de différents programmes de remédiation cognitive a été évalué chez ces derniers (4) :

- Rauchensteiner et al. ont retrouvé que, après entraînement avec le programme Cogpack, les sujets répondant aux critères de BLIPS amélioraient significativement

leur mémoire à long terme, leur attention et leur concentration.

- Une amélioration significative des fonctions exécutives et des capacités de raisonnement a été observée chez des sujets UHR ayant bénéficié de séances de remédiation avec le programme Captain's log.

Ces résultats sont encourageants, les améliorations obtenues pourraient notamment aider les patients dans leurs prises de décisions, notamment au niveau social et scolaire.

Entraînement aux habiletés sociales

Les habiletés sociales correspondent aux capacités qui permettent à une personne d'accomplir une performance jugée socialement adaptée, notamment concernant la communication (verbale et non verbale) avec son entourage. L'objectif initial de l'entraînement aux habiletés sociales est de développer et/ou renforcer de telles capacités. Ultérieurement, les programmes se sont élargis et englobent des outils d'affirmation de soi, d'apprentissage de l'autonomie au quotidien, voire des stratégies de résolution de problèmes.

Chez les patients à risque de transition psychotique, l'utilisation des programmes d'entraînement aux habiletés sociales permet d'apprendre à reconnaître et exprimer ses émotions dans un contexte social (4). Ceci afin de disposer de meilleures capacités de gestion du stress, facteur fortement impliqué dans la transition vers la psychose.

Interventions familiales

Au sein des interventions familiales, les thérapies familiales se distinguent de la psychoéducation familiale (4).

Les thérapies familiales ciblent la dynamique familiale, perturbée face au jeune individu en situation de risque de transition psychotique. Elles visent à diminuer le stress ressenti par les proches du patient dans leurs tentatives de gérer les troubles de celui-ci. L'objectif final est d'améliorer les relations entre le patient et ses proches.

La psychoéducation associe des informations sur la maladie à un soutien psychologique face à certains problèmes sensibles (révélation du diagnostic, travail de deuil en rapport avec les pertes dues à la maladie) ainsi qu'à l'apprentissage de techniques de modifications comportementales.

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est largement recommandée dans la prise en charge de la schizophrénie. En revanche, il existe moins de données sur son utilisation chez les sujets à risque. Citons le programme IPI pour *Integrated Psychological Intervention*, associant des séances de prise en charge comportementale, un entraînement aux habiletés sociales, de la remédiation cognitive et un programme d'éducation thérapeutique incluant les familles. L'IPI permettrait de réduire de façon significative le risque de transition psychotique (77).

3.5.2. Premier épisode psychotique

Lorsque survient le premier épisode de décompensation, l'existence d'une pathologie psychotique est alors avérée. Les enjeux sont à présent différents et le rapport bénéfice/risque des interventions s'en trouve modifié.

a. Principes généraux

La conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes énonce les grands principes des modalités thérapeutiques à mettre en jeu. Dès le premier épisode psychotique la prise en charge sera bio-psycho-sociale, avec pour objectifs (76) :

- Réduire autant que possible la durée de l'épisode processuel
- Prévenir les effets indésirables des antipsychotiques, par l'utilisation préférentielle des AP2G, la prescription de très faibles doses et la coprescription d'anticholinergiques
- Rechercher et traiter les problèmes intercurrents secondaires
- Détecter précocement et gérer de manière efficace les résistances aux traitements.

L'évaluation initiale précisera, outre la situation clinique et l'histoire de vie du sujet, le contexte environnemental de celui-ci (familial, scolaire, professionnel). Il conviendra de rechercher activement les comorbidités psychiatriques, somatiques et les consommations de toxiques.

À l'issue de ce bilan, la prise en charge proposée au patient devra être personnalisée, faisant usage des moyens thérapeutiques les plus adaptés aux difficultés observées.

b. Organisation des soins

La première interrogation concerne les modalités de prise en charge ambulatoire et/ou hospitalière. Le cas du premier épisode psychotique requiert une attention particulière car il s'agit bien souvent du premier contact d'un jeune individu avec les soins psychiatriques.

La conférence de consensus de 2003 recommande sans réserve une hospitalisation dans certaines situations critiques : absence de support familial ou conflit marqué avec l'entourage, dangerosité pour soi-même ou autrui, comorbidité somatique (76). Et bien entendu, lorsqu'il s'agit d'une demande directe, et adaptée, de la part du patient et/ou de sa famille.

En dehors de ces cas bien définis, une prise en charge ambulatoire permet de préserver les liens avec l'environnement et d'éviter la stigmatisation liée à une hospitalisation en milieu psychiatrique. Cependant, une prise en charge au sein de la communauté impose de disposer d'une équipe pluridisciplinaire permettant la permanence des soins. Le soutien de la famille est également nécessaire. Il est indispensable de pouvoir réviser à tout moment l'indication du suivi ambulatoire et de pouvoir mettre en place rapidement une hospitalisation conventionnelle. Idéalement, celle-ci sera la plus courte possible et débouchera sur une reprise des soins ambulatoires. En revanche, certains patients peuvent tirer un bénéfice d'une prise en charge plus prolongée en institution soignante. Lorsque l'hôpital ne peut en être le lieu, les post-cures psychiatriques sont d'une grande aide pour travailler avec la temporalité psychique des patients.

Les avantages d'une prise en charge hospitalière sont soulignés par la conférence de consensus (76) : recul vis-à-vis des facteurs environnementaux (charge émotionnelle de l'entourage), prise en charge plus intensive avec une évaluation clinique plus détaillée et une meilleure gestion du traitement (adaptation posologique et appréciation de l'observance), interventions pluridisciplinaires facilitées.

Enfin, cette même conférence de consensus s'exprime en faveur de la création d'unités spécialisées pour les jeunes patients étant hospitalisés pour la première fois, ici devant une décompensation psychotique. Il s'agit de proposer des petites unités aux locaux aménagés et recevant des patients du même âge, afin d'éviter à ces patients la confrontation soudaine avec le milieu « asilaire » (sic), les pathologies chroniques et les traits psychopathiques de certains patients. Le développement de « petites structures insérées dans la communauté », de type centre de crise, est également encouragé.

c. Agents pharmacologiques

Antipsychotiques

De même que dans la prise en charge des schizophrénies à leur phase d'état, les antipsychotiques constituent le traitement médicamenteux de première intention pour le premier épisode psychotique.

Il est recommandé d'utiliser un antipsychotique atypique (AP2G), en monothérapie. Les antipsychotiques conventionnels (AP1G) doivent être évités en raison des effets indésirables extra-pyramidaux qui y sont fréquemment associés, risquant de compromettre l'observance du traitement à moyen et long terme.

Cependant, compte-tenu des effets secondaires cardio-métaboliques des AP2G, certains recommandent de choisir la molécule antipsychotique la plus adaptée à chaque patient en tenant compte d'une part, du profil d'effets indésirables de chaque traitement et, d'autre part, de la susceptibilité du patient à développer certains types d'effets indésirables : il s'agit d'adapter le traitement antipsychotique de façon spécifique pour chaque individu (78).

Une réserve doit être formulée à l'égard de l'olanzapine en raison de la prise de poids, souvent importante, qui y est fréquemment associée. Certains ne la recommandent pas en première intention (79).

La place de la clozapine est limitée voire inexistante dans le traitement du premier épisode psychotique, en raison de ses effets secondaires graves. Elle ne devra être envisagée que dans les cas de résistance pharmacologique, généralement rares dans les schizophrénies débutantes.

Les patients pris en charge pour une première décompensation répondent mieux aux antipsychotiques (et plus rapidement) mais ils sont plus sensibles aux effets indésirables de ces derniers, qui sont de caractère dose-dépendant. Il a été montré que l'emploi de posologies moyennes à faibles était efficace, tandis que l'augmentation des doses n'apportait pas de gain d'efficacité et entraînait une moins bonne tolérance (80), (81).

Les auteurs de la conférence de consensus de 2003 recommandent ainsi de prescrire des doses relativement basses pour une meilleure tolérance avec une efficacité antipsychotique comparable (28).

À titre indicatif, des études rapportent que les posologies optimales

(efficacité/tolérance) se situeraient entre 2 et 4 mg/jour pour la rispéridone, entre 7,5 et 10mg/jour pour l'olanzapine, entre 300 et 400mg/jour pour l'amisulpride (50mg/jour si les symptômes négatifs prédominent) (80). Correll conseille l'utilisation d'environ 50% de la dose standard habituellement préconisée pour chaque antipsychotique (Communication orale, Rennes, juin 2016).

L'instauration du traitement se fera idéalement par voie orale.

Dans certaines situations, le recours à une injection sera rendu nécessaire par une agitation ou par des troubles ne permettant pas d'obtenir une coopération suffisante pour la prise du traitement per os (28). Le Pr Vanelle a souligné l'intérêt dans de telles situations des formes en gouttes ou en comprimés orodispersibles, qui ne présentent pas le caractère intrusif et stigmatisant des formes injectables (82).

Les plus récentes recommandations françaises, formulées par l'HAS en 2007, préconisent le maintien d'un traitement durant deux ans après le premier épisode psychotique (16).

Les dernières guidelines internationales recommandent de proposer au patient un traitement par voie injectable (APAP) dès la première hospitalisation. Nous reviendrons en détail sur ce point au chapitre 5.

La prescription d'un antipsychotique doit être précédée par la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique, elle nécessite une surveillance clinique et biologique durant toute la durée du traitement. Ces deux aspects sont détaillés dans notre chapitre 4.

Ces recommandations s'appliquent plus que jamais dans la prise en charge du premier épisode psychotique.

Autres agents pharmacologiques

Si les antipsychotiques constituent le traitement de référence de l'épisode psychotique, d'autres classes thérapeutiques peuvent s'avérer utiles en coprescription :

- En cas de composante thymique marquée ou de doute par rapport à un trouble bipolaire, les thymorégulateurs ont leur place (57). Leur prescription en monothérapie comme alternative aux antipsychotiques n'est cependant pas recommandée.
- Les antidépresseurs sont indiqués dans la prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé comorbide.

- Les benzodiazépines seront employées ponctuellement dans le traitement des manifestations anxieuses et/ou des troubles du sommeil.

d. Remédiation cognitive

Des troubles cognitifs sont déjà présents lors du premier épisode psychotique, même s'ils sont moins importants que chez les patients au long cours. La remédiation cognitive vise à prendre en charge ces atteintes, qui ne sont pas accessibles aux antipsychotiques ni aux psychothérapies (83), (84). L'apport des techniques de remédiation consiste à ralentir l'évolution de ces déficits ainsi que leurs conséquences sur la vie des patients. Au-delà des fonctions exécutives, certains programmes incluent des modules d'entraînement aux habiletés sociales et d'éducation thérapeutique. L'efficacité des techniques de remédiation cognitive a été démontrée sur l'amélioration des performances cognitives et fonctionnelles des patients, ainsi que sur la possibilité pour les patients de transposer leurs acquis dans la vie de tous les jours .

La prise en charge en remédiation cognitive ne sera envisagée qu'une fois la crise passée, l'état clinique et le traitement étant stabilisés. Elle sera précédée d'une évaluation neuropsychologique afin de caractériser précisément les déficits cognitifs du patient.

e. Psychothérapies

Parmi les différentes formes de psychothérapies, les Thérapies cognitives et comportementales (TCC) sont celles qui ont été le plus étudiées afin d'en évaluer l'efficacité. Elles sont préconisées par les recommandations internationales ((69), (85), (86)) et permettent, en association au traitement antipsychotique, de diminuer la symptomatologie positive. Elles permettent également de travailler sur l'estime de soi, la conscience des troubles (participant ainsi à une amélioration de l'observance).

Par ailleurs, une forme de psychothérapie de soutien sera indispensable dans l'accompagnement du jeune individu face au vécu anxigène, et potentiellement traumatique, associé à son expérience subjective. Elle peut être menée en individuel, mais également sous forme de prises en charge groupales : la conférence de consensus de 2003 a souligné l'intérêt du psychodrame analytique qui mobilise les capacités de jeu et de symbolisation des patients, se rendant ainsi accessible à ceux d'entre eux qui ne peuvent pas bénéficier d'une forme plus classique de psychothérapie (87).

f. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique constitue un support pour aider les patients et leurs familles à mieux comprendre la maladie et les traitements, pour pouvoir être davantage acteurs des soins et responsables de leur santé. Il existe des programmes centrés sur les patients (tels que le Traitement et Intervention Précoce dans la Psychose – TIPP – développé en Suisse (88)), tandis que d'autres incluent les familles dans la prise en charge. Les différentes interventions visant à l'éducation thérapeutique des patients donnent des résultats positifs : les patients seraient plus investis dans leur prise en charge, présenteraient une plus importante amélioration clinique et seraient moins réhospitalisés. De plus, les programmes associant les familles apporteraient des bénéfices supplémentaires avec moins de négligence familiale et une meilleure compréhension de la maladie psychique (4).

g. Prise en charge des familles

Un consensus existe sur le fait que les familles doivent, dans la mesure du possible, être associées aux soins des patients. Les proches de l'individu traversant un premier épisode psychotique doivent eux aussi faire face à un bouleversement de leur existence, en lien avec celle de l'individu lui-même.

Outre les actions d'éducation thérapeutique détaillées plus haut, il est nécessaire de proposer aux familles d'autres formes d'aide et de soutien, dans une optique non stigmatisante et non culpabilisante.

Ceci passe de façon élémentaire par des informations, avec l'accord du patient, au sujet du diagnostic, des modalités de soins et des possibilités évolutives des troubles (89). Il s'agit d'inclure les proches dans l'alliance thérapeutique en cours de construction avec le patient.

De même que nous le précisons pour la prise en charge des sujets à risque de transition psychotique, une thérapie familiale peut s'avérer utile devant des perturbations majeures de la dynamique familiale. Cet outil de soin se focalisera sur les interactions entre les membres de la cellule familiale et permettra de travailler sur les comportements et vécus problématiques pour chacun.

Enfin, il conviendra d'orienter l'entourage des patients vers les associations d'aide aux familles.

4. Antipsychotiques

Nous venons de détailler les troubles schizophréniques, tant au plan clinique que thérapeutique, dès leur émergence et jusqu'à leur phase d'état. Nous allons à présent aborder plus précisément la principale classe pharmacologique utilisée dans le traitement de ces pathologies.

4.1. Des neuroleptiques aux antipsychotiques

Le développement du premier neuroleptique s'est fait au sein des laboratoires Rhône-Poulenc. Développée par Charpentier en 1952, la chlorpromazine a d'abord été utilisée par Laborit en chirurgie. Dans un deuxième temps, à partir de 1954 elle a été utilisée en association par des psychiatres militaires du Val-de-Grâce. C'est aux professeurs Delay et Deniker que nous devons son utilisation en monothérapie dans le traitement des psychoses. Devant les succès thérapeutiques obtenus grâce à la chlorpromazine, d'autres molécules sont développées et la classe des neuroleptiques est ainsi constituée (90).

Les neuroleptiques ont été définis par Delay et Deniker selon cinq critères psychophysiologiques fondamentaux (90) :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice : neutralité émotionnelle, hypokinésie, diminution de l'initiative motrice spontanée ou provoquée, action sédatrice, action anxiolytique sur les angoisses psychotiques de morcellement.
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation : action thymoleptique et anti-maniaque, action agressolytique et anti-impulsive.
- Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques : anti-hallucinatoire, anti-délirante, action désinhibitrice (= action anti-autistique de Bobon).
- Production de syndromes extra-pyramidaux ou neurovégétatifs.
- Effets sous-corticaux dominants.

La clozapine a été mise à disposition en 1966. Son profil singulier d'action sur les récepteurs en fait la première molécule « atypique ». Cependant, les effets secondaires hématologiques (cas d'agranulocytose dont certains se sont révélés mortels) ont entraîné la suspension de son AMM dans plusieurs pays dont la France. Avant que la prescription de clozapine soit à nouveau autorisée en France, de nouvelles molécules neuroleptiques ont été développées dans les années 1980.

Avec l'apparition de cette deuxième génération, le terme d'« antipsychotiques » prend le pas sur celui de « neuroleptiques », qui était, selon certains psychiatres, associé trop fortement aux effets secondaires de ces traitements (91). Les antipsychotiques de deuxième génération (AP2G), « atypiques », se différencient des antipsychotiques « typiques » (AP1G) par une meilleure tolérance sur le plan neurologique (diminution des symptômes extra-pyramidaux et de la sédation) et une efficacité plus prononcée sur les symptômes négatifs. Ce profil clinique a permis d'améliorer l'image de ces médicaments, image pénalisée par l'intensité des effets indésirables liés à la première génération de molécules.

4.2. Propriétés et effets indésirables

4.2.1. Propriétés recherchées et effets thérapeutiques

- L'effet sédatif se manifeste par une diminution de l'activité mentale, qui se trouvait être excessive. Un effet de ralentissement psychomoteur et un effet anxiolytique sont observés chez le sujet. Une baisse de la vigilance complète souvent le tableau clinique.

Cet effet apaisant, rapidement obtenu après administration du traitement, est recherché en période de crise mais deviendra gênant secondairement et le clinicien tentera de l'éviter autant que possible.

- L'effet incisif, « antipsychotique » proprement dit, s'observe à travers la diminution de la production délirante et hallucinatoire chez le sujet : la quantité, la fréquence et l'envahissement psychique s'amointrissent. L'effet incisif s'installe plus tardivement que l'effet sédatif. Il est souvent nécessaire d'attendre plusieurs semaines pour qu'il soit installé de manière significative. Ainsi, la résolution d'un épisode psychotique aigu dans la pathologie schizophrénique nécessite généralement plusieurs semaines pour être effective, voire plusieurs mois. Le traitement antipsychotique devra être poursuivi pour que l'effet incisif se maintienne dans le temps.
- Fréquemment associé à l'effet incisif, l'effet désinhibiteur correspond à une diminution du repli dans lequel le sujet s'était renfermé secondairement, du fait des éléments délirants (souvent à thématique de persécution).
- L'effet anti-déficitaire s'exerce sur les symptômes négatifs primaires de la pathologie, indépendamment de la dimension productive (92).

De manière précoce dans les épisodes aigus traités par antipsychotiques, sont observés les effets sédatif, anti-maniaque et anti-agressif, antipsychotique ; mais aussi l'effet désinhibiteur à faible dose. Les effets prolongés sont observés lors du traitement au long cours : diminution de l'intensité et de la fréquence des recrudescences délirantes, « enkystement » du délire avec diminution de la réaction affective qui lui est initialement associée, érosion des symptômes psychotiques, dans certains cas apparition d'une indifférence psychique.

Précisons que tous les antipsychotiques n'exercent pas une action équivalente, et que pour une même molécule les effets observés peuvent différer selon la posologie employée ainsi que selon le sujet.

4.2.2. Effets indésirables

Les antipsychotiques présentent des effets indésirables nombreux, dont nous pourrions retenir qu'ils sont majoritairement neurologiques pour les antipsychotiques typiques et métaboliques pour les antipsychotiques atypiques. Ils constituent une préoccupation importante, tant pour le prescripteur que pour le patient.

a. Effets indésirables neurologiques

Les effets indésirables neurologiques se déclinent en trois catégories principales (92) :

- effets extra-pyramidaux précoces : dyskinésies aiguës, syndrome extra-pyramidal, akathisie ;
- effets extra-pyramidaux tardifs : dyskinésies tardives ;
- crises d'épilepsie par diminution du seuil épileptogène.

L'halopéridol est particulièrement connu comme pourvoyeur de symptômes extra-pyramidaux, de même que la clozapine pour la diminution du seuil épileptogène.

De plus, il a été décrit avec certains antipsychotiques de seconde génération (AP2G) des céphalées ainsi qu'une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez le sujet âgé (92).

b. Effets indésirables métaboliques et endocriniens

Effets indésirables métaboliques

- Prise de poids : elle apparaît dès l'instauration du traitement et se poursuit jusqu'à se stabiliser, voire décroître, autour d'un an de traitement. En elle-même la prise de poids favorise l'apparition d'un diabète de type 2, les dyslipidémies ainsi que les complications ostéo-articulaires.
- Diabète de type 2 : il expose à des complications métaboliques aiguës ainsi qu'à des complications cardio-vasculaires et une neuropathie diabétique sur le long terme.
- Dyslipidémies : hypercholestérolémie et hypertriglycémie.

L'olanzapine et la clozapine sont les plus mal tolérées sur le plan métabolique, la quétiapine dans une moindre mesure. A l'opposé l'halopéridol et l'aripiprazole sont les molécules les moins pourvoyeuses d'effets indésirables métaboliques(92).

Effets indésirables endocriniens

- Hyperprolactinémie : entraînant une galactorrhée et/ou une aménorrhée. Cet effet indésirable est le plus fréquemment observé avec la rispéridone et l'amisulpride, tandis que la clozapine et la quétiapine en sont les molécules les moins pourvoyeuses.
- Troubles sexuels : diminution de la libido, dysfonctionnements érectile et éjaculatoire, difficultés orgasmiques chez la femme.
- Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique, pouvant entraîner une hyponatrémie.
- Troubles thyroïdiens.

c. Effets indésirables psychiques et cognitifs

- Effets indésirables psychiques : anxiété, symptomatologie dépressive. À noter que les AP2G ont plutôt une action positive sur l'humeur.
- Effets indésirables cognitifs : ils sont à considérer dans le contexte des troubles liés à la pathologie schizophrénique elle-même. Les antipsychotiques de première génération (AP1G) entraînent une baisse des performances motrices et ont des effets

négatifs sur les apprentissages. Les plaintes subjectives portent sur la sédation, les troubles mnésiques (notamment la mémoire implicite) et attentionnels.

d. Effets indésirables neurovégétatifs

Effets anticholinergiques

- Effets anticholinergiques centraux : symptômes confusionnels, troubles mnésiques et attentionnels, participation à l'apparition de dyskinésies tardives.
- Effets anticholinergiques périphériques : sécheresse buccale (et problèmes dentaires secondaires), constipation, troubles mictionnels, troubles de l'accommodation et mydriase, troubles de la déglutition, ralentissement de la motilité intestinale.

Une forte valence anticholinergique est présente pour la chlorpromazine et la cyamémazine parmi les AP1G, pour la clozapine et l'olanzapine parmi les AP2G.

Autres effets neurovégétatifs

- Effets antagonistes du système adrénergique : sédation, hypotension orthostatique, palpitations, sialorrhée.
- Syndrome malin des neuroleptiques, potentiellement létal, dont la cause la plus probable serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques centraux.

e. Effets indésirables cardiaques

L'effet indésirable le plus fréquent est l'allongement de l'intervalle QT. Il doit être systématiquement recherché en pratique courante, en raison du risque d'apparition de complications mortelles.

Des effets secondaires graves mais peu fréquents ont été décrits : mort subite par fibrillation ventriculaire, torsades de pointe, palpitations, tachycardie, syncope, modifications de l'électrocardiogramme (allongement de l'espace PR, onde T anormale). Des cas de myocardite sous clozapine ont été rapportés (92).

f. Autres effets indésirables

- Effets hématologiques : agranulocytose sous clozapine ou phénotiazines, leucopénie, éosinophilie, leucocytose, thrombocytopénie.
- Effets digestifs, hépatiques et biliaires : effets anticholinergiques (xérostomie, nausées, troubles de la motilité gastro-intestinale), élévation des transaminases, rétention biliaire, cytolyse hépatique.
- Effets respiratoires : dystonies ou dyskinésies des muscles respiratoires, dépression respiratoire en cas de surdosage.
- Effets dermatologiques : photosensibilisation, lésions ou éruptions cutanées, pigmentation excessive de la peau.
- Effets oculaires : rétinites pigmentaires et opacités cornéennes (phénotiazines), cataracte, sécheresse oculaire et conjonctivite.
- Syndrome de sevrage : associant troubles digestifs, sueurs, insomnie, irritabilité, anxiété. Il se produit dans la semaine qui suit l'interruption brutale d'un traitement antipsychotique. Ces symptômes sont surtout observés avec les neuroleptiques à fort potentiel anticholinergique ou lorsque les correcteurs anticholinergiques associés sont interrompus brutalement.
- Effets lors de la grossesse : la plupart des antipsychotiques traversent la barrière placentaire. Des cas de malformations cardio-vasculaires ont été décrits. L'administration en fin de grossesse expose le nouveau-né à un syndrome de sevrage. La plupart des antipsychotiques sont présents dans le lait maternel, aussi leur prescription doit-elle être évitée chez la femme qui allaite (92).

g. Tolérance des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée

Neuroleptiques d'action prolongée

De même que les APiG sous forme orale, les neuroleptiques d'action prolongée (NAP) posent des problèmes de tolérance en particulier sur le plan neurologique (dyskinésies, syndromes extra-pyramidaux) et sur le plan endocrinien (hyperprolactinémie). Les autres effets indésirables sont les effets anticholinergiques, la prise de poids, l'hyper-salivation, la sédation, les symptômes dépressifs (81).

Antipsychotiques d'action prolongée

Les antipsychotiques d'action prolongée (APAP) présentent le même « profil » d'effets indésirables que les AP2G sous forme orale. Les principaux sont les dyslipidémies, le diabète de type 2, la prise de poids, l'augmentation de l'appétit. Dans une moindre mesure que les NAP, les APAP entraînent des effets indésirables neurologiques, une hyperprolactinémie, une sédation et des effets anticholinergiques (81).

Comparaison avec les formes orales

La tolérance des formes injectables d'action prolongée par rapport aux formes orales a été étudiée, tant pour les NAP par rapport aux AP1G sous forme orale que pour les APAP par rapport aux AP2G sous forme orale.

La comparaison des NAP aux AP2G en prise orale n'a pas retrouvé de différence significative pour la fréquence des symptômes extra-pyramidaux et des dyskinésies tardives (93).

Dans une méta-analyse en 2011, Leucht et al. ont étudié le taux de sortie d'étude pour effets indésirables : les taux étaient similaires entre les traitements d'action prolongée (NAP et APAP) et leurs équivalents per os (AP1G et AP2G) (94).

Selon la littérature, les NAP et APAP ont une tolérance comparable – « pas moins bonne » - à celle de leurs équivalents sous forme orale, par rapport aux effets indésirables liés aux molécules en elles-mêmes.

Néanmoins, de par la nature même de la forme injectable, les traitements d'action prolongée entraînent de réelles douleurs aux points d'injection. Cet effet indésirable n'est pas systématique, il est fonction des patients et également des molécules. Son existence doit néanmoins être prise en compte, car la douleur peut influencer sur l'attitude du patient à l'égard de la forme injectable avec un impact potentiel sur l'adhésion au traitement (95). L'injection peut aussi entraîner des effets indésirables dermatologiques : oedème, rougeur, prurit, tension cutanée.

Mentionnons le cas particulier du pamoate d'olanzapine et son effet secondaire spécifique : le syndrome post-injection. Celui-ci se caractérise par une sédation importante, une confusion, des vertiges, une dysarthrie, une somnolence ou des troubles de la vigilance. En raison de cet effet indésirable, l'administration de pamoate d'olanzapine nécessite une surveillance dans un établissement de soins durant les trois heures qui

suivent l'injection. En cas de syndrome post-injection, la récupération est totale au décours et les patients concernés peuvent poursuivre un traitement par pamoate d'olanzapine (96).

Le traitement actuel de la schizophrénie consiste en un traitement préventif des rechutes plutôt qu'en un traitement curatif définitif. En sus de l'efficacité sur la symptomatologie, il nous paraît fondamental que le clinicien tienne compte de l'existence des effets secondaires que nous venons d'exposer, tant à court terme qu'à long terme. Nous savons que la bonne tolérance est un des principaux critères d'observance du traitement par le patient, et par là même un critère majeur dans la prévention des rechutes dans la schizophrénie.

Le tableau ci-dessous représente les principaux objectifs thérapeutiques par rapport à l'efficacité et à la tolérance.

<i>Efficacité : retentissement de la maladie</i>		
Comportement	Symptômes positifs	Symptômes négatifs
Agitation	Co-morbidités	Troubles cognitifs
Sevrage		Dysphorie
Intoxication		Fonctionnement global
		Qualité de vie
<i>1 à 15 jours</i>	<i>1 à 2 mois</i>	<i>3 mois à 1 an</i>
Sédation	Symptômes extra-pyramidaux	Poids
Dystonie	Poids	Troubles métaboliques
Syndrome malin des neuroleptiques	Interactions médicamenteuses	Troubles sexuels
Allongement du QT	Sédation	Dyskinésies
		Sédation
<i>Tolérance : retentissement du traitement</i>		

Tableau 4. Principaux objectifs thérapeutiques dans l'épisode psychotique aigu (81).

4.3. Classifications

4.3.1. Classification selon la structure chimique

Les neuroleptiques peuvent être regroupés par familles selon une classification chimique :

Phénothiazines : chlorpromazine lévomépromazine cyamémazine propériciazine pipotiazine et autres...
Butyphénones : halopéridol pipampérone
Thioxanthènes : flupentixol zuclopenthixol apparentés : penfluridol et pimozide
Benzamides : sulpiride amisulpride tiapride
Benzisoxazoles : rispéridone sertindol
Dibenzodiazépines : olanzapine clozapine quétiapine
Dibenzo-oxazépines : loxapine
Dérivés des quinolinones : aripiprazole

Tableau 5. Classification des antipsychotiques par famille chimique.

4.3.2. Classification selon les effets cliniques

La prise en considération des polarités de chaque molécule sur les plans sédatif, antiproductif et anti-déficitaire nous paraît plus opérante pour la pratique quotidienne du prescripteur.

Plusieurs auteurs se sont attachés à développer des classifications basées sur les observations cliniques des effets des antipsychotiques (97). Ces classifications ont historiquement été construites à partir des effets cliniques de l'administration de neuroleptiques :

- Lambert et Révol (1960) : opposition entre les effets incisif et sédatif avec classification des molécules sur un axe entre ces deux dimensions.
- Deniker et Ginestet (1971) : classification des neuroleptiques en opposant sur un axe les effets sédatif et désinhibiteur, permettant de distinguer quatre catégories de neuroleptiques (sédatifs, moyens, polyvalents, désinhibiteurs).
- Bobon et al. (1972) : classification avec une représentation quantifiée des effets

thérapeutiques et indésirables de chaque molécule sous forme d'une étoile à six branches – effets antidélirant, anti-autistique, ataraxique (sédatif, anxiolytique), anti-maniaque, adrénolytique (hypotenseur) et extrapyramidal – (98). Ces « étoiles de Liège » ont été reprises et complétées avec les AP2G dans le *Vade-mecum de thérapeutique psychiatrique* de Calanca (99). L'Annexe C présente cette classification et son application aux principaux neuroleptiques.

- Petit et Colonna (1978) : classification prenant en compte la posologie comme paramètre permettant de distinguer des antipsychotiques monopolaires et des antipsychotiques bipolaires. Les premiers ont des effets sédatif et neurovégétatif quelle que soit la posologie utilisée ; les seconds sont stimulants ou désinhibiteurs à faible posologie et sédatifs ou incisifs pour de fortes posologies.

4.4. Cibles dans la neurotransmission et actions des antipsychotiques

4.4.1. Système dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur de type monoamine. La neurotransmission dopaminergique est régulée par différents moyens, dont les récepteurs post-synaptiques D₁, D₂, D₃, D₄ et D₅.

Les fonctions du récepteur D₂ sont les mieux connues, car ce récepteur est la cible de la quasi-totalité des antipsychotiques (action antagoniste) et des agonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson. À noter qu'il existe également des récepteurs D₂ au niveau présynaptique, qui fonctionnent comme des auto-récepteurs et permettent de réguler la libération de dopamine selon la concentration dans la fente synaptique (100).

Des travaux récents ont permis de mieux connaître les fonctions des autres récepteurs dopaminergiques et leur rôle potentiel dans les symptômes observés chez les patients schizophrènes : implication de D₁ dans les symptômes cognitifs, potentielle amélioration de symptômes négatifs et de la mémoire de travail par le blocage des récepteurs D₃, rôle du récepteur D₄ dans la mémoire de travail et le contrôle de l'impulsivité (81).

La dopamine exerce son action dans le cerveau à travers quatre principaux circuits, que nous allons détailler. Chacun de ces circuits se voit impliqué dans la pathologie schizophrénique et l'action des antipsychotiques. Ces traitements exercent une **action**

antagoniste (commune aux AP1G et aux AP2G) sur les récepteurs dopaminergiques D2. L'action antagoniste produit des effets thérapeutiques et/ou des effets indésirables selon la voie concernée et le dysfonctionnement initial (97), (100) :

- Voie mésolimbique : à partir de l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale, des projections sont envoyées vers le nucléus accumbens (système limbique). Cette voie est impliquée dans la régulation émotionnelle, le contrôle de la motivation, l'association entre une action et ses conséquences. Son hyper-fonctionnement entraînerait des associations inadéquates entre les intentions du sujet et des événements extérieurs qui se verraient attribuer une importance excessive. Ainsi, les symptômes positifs tels que les hallucinations et les idées délirantes sont attribués au dysfonctionnement de la voie mésolimbique dans la schizophrénie.

Dans la schizophrénie : hyperfonctionnement dopaminergique qui sous-tend les symptômes productifs. L'antagonisme D2 par les antipsychotiques produit une action anti-délirante et anti-productive, principal effet thérapeutique recherché.

- Voie mésocorticale : elle naît également de l'aire tegmentale ventrale et se projette dans le cortex frontal notamment au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) et du cortex préfrontal ventromédian (CPFVM), du cortex cingulaire et septohippocampique. Le CPFDL régule la cognition et les fonctions exécutives, le CPFVM régule les émotions et les affects. Un déficit en dopamine dans ces aires cérébrales entraîne des troubles dans la planification des actions et le déclenchement des activités volontaires, une baisse des capacités attentionnelles. Chez des sujets schizophrènes, les symptômes négatifs et les troubles cognitifs seraient sous-tendus par un déficit dopaminergique à ce niveau.

Dans la schizophrénie : hypofonctionnement dopaminergique sous-tendant les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs. Le blocage des récepteurs D2 viendrait accentuer ces symptômes.

- Voie nigrostriée : les projections issues de la substance noire (*substantia nigra*) du tronc cérébral rejoignent les ganglions de la base et le striatum. Cette voie fait partie du système extra-pyramidal et participe au contrôle de la motricité. Un déficit en dopamine dans la substance noire entraîne un syndrome extra-pyramidal (rigidité, tremblements, akinésie-bradykinésie), tandis que dans les ganglions de la base un tel déficit produira une akathisie. Une hyperactivité de cette voie provoque

notamment des dyskinésies. La voie nigrostriée serait relativement intacte chez les patients schizophrènes indemnes de traitement antipsychotique.

Dans la schizophrénie : fonctionnement relativement préservé : si l'action antagoniste est trop importante, de manière aiguë peuvent apparaître un syndrome extra-pyramidal, une akathisie ou des dyskinésies par hypodopaminergie. L'utilisation prolongée d'antipsychotiques conduit à une hypersensibilisation des récepteurs et au développement de dyskinésies tardives.

- Voie tubéro-infundibulaire : des fibres provenant du noyau arqué de l'hypothalamus se projettent vers l'hypophyse antérieure. Cette voie inhibe la libération de prolactine. Son fonctionnement semble préservé chez le patient schizophrène, mais perturbé par l'effet des antipsychotiques.

Dans la schizophrénie : fonctionnement relativement préservé : l'action antagoniste pure sur les récepteurs D2 est responsable d'une diminution de l'inhibition de la prolactine exercée par cette voie en conditions physiologiques. L'effet antagoniste 5-HT₂ des AP2G s'opposerait partiellement à l'effet antagoniste D2. L'activité particulière de l'aripiprazole, agoniste partiel, entraînerait un blocage de la libération de prolactine.

Se distinguant des autres antipsychotiques, l'aripiprazole possède une **action antagoniste partielle** sur les récepteurs D2. Cette propriété conduit à un état de stimulation des récepteurs D2, intermédiaire entre l'hyper-stimulation produite par un excès de dopamine et l'inhibition de toute stimulation induite par les antagonistes complets. L'antagonisme partiel permet d'optimiser l'action du produit et d'obtenir un profil d'effets cliniques plus satisfaisant, avec une diminution de certains effets indésirables :

- diminution des symptômes positifs (voie mésolimbique),
- atténuation de la symptomatologie négative (voie mésocorticale),
- symptômes extra-pyramidaux moindres voire absents (voie nigrostriée), car transmission dopaminergique préservée par l'antagonisme partiel,
- hyperprolactinémie moindre voire absente (voie tubéro-infundibulaire).

D'autres antipsychotiques plus anciens (amisulpride et peut-être sulpiride à faibles doses) possèdent probablement eux aussi une activité agoniste partielle.

4.4.2. Autres systèmes cibles dans la neurotransmission

Les recherches actuelles, et notamment celles sur la pharmacodynamie des antipsychotiques, permettent d'intégrer l'activité dopaminergique dans le fonctionnement plus global de la neurotransmission cérébrale, en prenant en compte l'implication d'autres systèmes de neurotransmetteurs.

a. Système sérotoninergique

Les AP2G exercent également une action sur le système sérotoninergique (81). Selon les molécules, le mécanisme utilisé peut être l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} ou une action agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A}.

Les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1A} sont exprimés de manière dense dans le cortex préfrontal. Les premiers inhibent la libération de dopamine, tandis que les seconds en augmentent la libération. L'action antagoniste de certains AP2G sur les récepteurs 5-HT_{2A} pourrait expliquer leur meilleure tolérance sur le plan moteur par une diminution de l'hypodopaminergie dans la voie nigrostriée. Tandis que l'action agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A} favoriserait la libération de dopamine dans le cortex préfrontal et jouerait ainsi un rôle dans l'amélioration des symptômes négatifs et cognitifs.

Le récepteur 5-HT_{2C} exerce une action de régulation négative sur la prise alimentaire. Son antagonisme par certains antipsychotiques serait potentiellement impliqué dans la prise de poids et le risque de syndrome métabolique.

b. Système noradrénergique

La noradrénaline est libérée au niveau du cortex préfrontal, tout comme la dopamine. Certains récepteurs sérotoninergiques qui régulent la libération de dopamine régulent également celle de noradrénaline.

La noradrénaline participe à la stimulation des fonctions cognitives, via les récepteurs alpha₂-adrénergiques. Les résultats des études pharmacodynamiques actuelles n'ont pas permis de déterminer le meilleur équilibre entre stimulation et inhibition de ces récepteurs. Néanmoins, parmi les molécules à notre disposition, retenons que l'olanzapine et la clozapine ont une action antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques.

L'effet antagoniste sur les récepteurs alpha₁-adrénergiques est responsable des effets secondaires sexuels, de l'hypotension orthostatique et de la sédation (81), (97).

c. Système cholinergique

Les antipsychotiques ont une action anticholinergique par antagonisme des récepteurs cholinergiques muscariniques.

Au niveau périphérique, cette action entraîne les effets secondaires atropiniques (sécheresse buccale, constipation...).

Au niveau central, l'antagonisme cholinergique provoque des troubles attentionnels voire une sédation. Dans la voie nigrostriée, l'action anticholinergique s'oppose à l'antagonisme D2 et à l'apparition d'effets extra-pyramidaux (qui sont dus à un déficit relatif en dopamine avec un excès d'acétylcholine). La clozapine et la chlorpromazine, qui ont une forte activité anticholinergique, sont mieux tolérées sur le plan neurologique que d'autres antipsychotiques (97).

d. Système histaminergique

Les antipsychotiques sont antagonistes des récepteurs histaminiques H₁, ce qui entraîne une prise de poids et une somnolence – cette dernière pouvant être recherchée dans la prise en charge d'un épisode d'agitation (97).

e. Système glutamatergique/GABAergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central. Les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la schizophrénie laissent penser que le système glutamatergique et son hypofonctionnement jouent un rôle important dans la symptomatologie observée (symptômes positifs, négatifs et cognitifs).

Cinq circuits glutamatergiques cérébraux semblent impliqués dans l'hypothèse d'un hypofonctionnement NMDA dans la schizophrénie :

- des projections descendantes du cortex préfrontal vers le tronc cérébral (raphé, locus coeruleus, aire tegmentale ventrale, substance noire),
- d'autres voies descendantes, du cortex préfrontal vers le striatum et vers le nucleus accumbens,
- les voies thalamo-corticales, ascendantes,
- les voies cortico-thalamiques, descendantes,
- les voies cortico-corticales, pour la communication des neurones pyramidaux intracorticaux.

Selon les voies, la communication entre neurone glutamatergique et neurone dopaminergique peut se faire directement, ou être réalisée par l'intermédiaire d'un inter-neurone GABAergique. Dans le premier cas, le glutamate exerce une excitation tonique sur le neurone dopaminergique, facilitatrice de la sécrétion de dopamine. Dans le second cas, il existe une inhibition tonique de la sécrétion dopaminergique, réalisée par l'inter-neurone GABAergique, lui-même activé par le glutamate.

L'hypofonctionnement des récepteurs NMDA observé dans les principales voies glutamatergiques semble rendre compte de la symptomatologie positive, négative et cognitive dans la schizophrénie. Cet hypofonctionnement NMDA pourrait expliquer la dysrégulation dopaminergique observée (100) :

- hyperdopaminergie dans la voie mésolimbique et production de symptômes positifs (par levée de l'inhibition tonique exercée par les neurones glutamatergiques via l'inter-neurone GABA),
- hypodopaminergie dans la voie mésocorticale et production de symptômes cognitifs, affectifs et négatifs (suppression de l'excitation tonique exercée par le glutamate).

Le système glutamatergique/GABAergique est actuellement l'objet de recherches pharmacologiques en vue de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la schizophrénie.

f. Autres systèmes de signalisation

D'autres systèmes de signalisation sont étudiés dans le but de découvrir d'autres cibles médicamenteuses et de permettre le développement de nouveaux antipsychotiques (81). Nous citons les principales cibles potentielles :

- Le système cannabinoïde : il semble dérégulé dans la schizophrénie, des antagonistes des récepteurs endocannabinoïdes CB1 auraient une action intéressante.
- La neurotensine : neuropeptide qui régule la transmission dopaminergique mésolimbique.
- Les neurostéroïdes, qui interagissent avec le récepteur NMDA du glutamate et certains récepteurs opioïdes.

4.4.3. Cas des formes injectables d'action prolongée

Les neuroleptiques d'action prolongée et les antipsychotiques d'action prolongée ont un profil pharmacodynamique superposable à celui de leurs équivalents en forme orale,

tant sur le plan des effets thérapeutiques que sur le plan des effets indésirables (96), (100).

L'effet antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 est également la principale cible d'action des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée.

L'étude de la pharmacocinétique des antipsychotiques retrouve une importante variabilité inter-individuelle de la concentration plasmatique mesurée pour différents antipsychotiques, même si cette variabilité semble moindre avec la forme injectable d'action prolongée, en comparaison avec à la forme orale.

En revanche, le taux d'occupation des récepteurs D2, mesuré au niveau du striatum par tomographie par émission de positron, constitue un paramètre fiable pour des mesures comparatives (101). Il n'est pas possible de déterminer un taux optimal d'occupation des récepteurs D2, mais il a été possible de définir une fourchette dans laquelle les antipsychotiques exercent un effet thérapeutique significatif sans entraîner trop d'effets secondaires : le seuil d'occupation pour obtenir un effet antipsychotique a été placé à 65% d'occupation des récepteurs D2, tandis qu'un taux d'occupation au-delà de 80% est fortement corrélé à l'existence d'effets indésirables extra-pyramidaux (102).

A l'intérieur de cette fourchette cible, les neuroleptiques et les antipsychotiques d'action prolongée ont un taux d'occupation bas mais sont néanmoins efficaces. Une explication de ce constat serait qu'étant donné la forme à action prolongée, les récepteurs D2 seraient exposés sur une longue durée à un taux médicamenteux relativement stable, tandis que dans le cas d'une prise orale quotidienne les récepteurs D2 seraient exposés à de plus grandes fluctuations de la concentration médicamenteuse sur le nyctémère. De plus, l'occupation globale des récepteurs D2 serait plus importante avec de plus faibles concentrations plasmatiques maintenues dans le temps qu'avec des concentrations fluctuant largement entre des valeurs basses et des valeurs hautes (101). Ceci irait dans le sens du constat clinique suivant : l'administration d'une forme d'action prolongée d'un antipsychotique, par rapport à la forme orale de la même molécule, permet généralement une diminution de la dose quotidienne.

4.5. Antipsychotiques conventionnels

4.5.1. Généralités

Historiquement appelés « neuroleptiques », les termes couramment employés pour les désigner actuellement sont « antipsychotiques conventionnels » et « antipsychotiques de

première génération » (APIG). Cette classe thérapeutique comprend des molécules en prise quotidienne et des formes d'action prolongée. Un grand nombre de ces molécules est représenté dans le tableau ci-dessous, permettant de noter l'existence des deux formes pour certaines d'entre elles.

Formes d'action brève	AMM	Formes d'action prolongée	AMM
Chlorpromazine (LARGACTIL)	1973		
Cyamémazine (TERCIAN)	1971		
Flupentixol (FLUANXOL)	1987	Decanoate de flupentixol (FLUANXOL LP)	1983
Fluphénazine (MODITEN)	1965	Decanoate de fluphénazine (MODECATE)	1976
Halopéridol (HALDOL)	1960	Decanoate d'halopéridol (HALDOL DECANOAS)	1983
Lévomépromazine (NOZINAN)	1956		
Loxapine (LOXAPAC)	1978		
Pimozide (ORAP)	1971		
		Penfluridol (SEMAP)	1974
Pipampérone (DIPIPERON)	1967		
Pipotiazine (PIPORTIL)	1973	Palmitate de pipotiazine (PIPORTIL L4)	1973
Propériciazine (NEULEPTIL)	1963		
Sulpiride (DOGMATIL)	1973		
Zuclopenthixol (CLOPIXOL)	1987	Decanoate de zuclopenthixol (CLOPIXOL AP)	1987

Tableau 6. Antipsychotiques conventionnels, adapté de (16).

NB : Nous avons fait le choix d'indiquer ici la date correspondant à la première AMM obtenue par une forme galénique de la molécule concernée, d'autres dates d'AMM ont suivi selon les dosages et formes galéniques.

Source AMM : avis de la Commission de Transparence, disponibles sur le site internet de la HAS.

4.5.2. Particularités des neuroleptiques d'action prolongée

Existant auparavant uniquement sous forme orale, le premier neuroleptique pour lequel une forme d'injection IM d'action retardée a été développée est la fluphénazine. Une première forme retard, l'oenanthate de fluphénazine, a permis une administration tous les quinze jours (103). Puis le développement du décanoate de fluphénazine a rendu possible l'espacement des injections à une fréquence mensuelle. Cette nouvelle formulation a permis de limiter le nombre de prises par une prolongation de l'action de la molécule, et est venue tenter d'apporter une réponse à l'espoir des médecins d'une meilleure observance thérapeutique de la part des patients. Par la suite, d'autres molécules ont elles aussi connu le développement d'une forme retard par IM : pipotiazine, flupentixol, halopéridol, zuclopenthixol.

Les neuroleptiques d'action prolongée (NAP) se présentent sous la forme d'une prodrogue qui va libérer la molécule active progressivement après l'injection. Le groupement hydroxyle terminal de la molécule APiG est combiné à un acide carboxylique par estérification, pour obtenir un ester à chaîne longue (décanoate, énantate, palmitate) de la molécule antipsychotique. Le NAP comprend l'ester de la molécule antipsychotique dissout dans une huile végétale. Cet ester à chaîne longue présente une forte liposolubilité et une faible solubilité dans l'eau. Après l'injection, l'ester initialement stocké dans le tissu adipeux est lentement – en raison de son caractère lipophile - libéré dans la circulation sanguine. Puis, au niveau plasmatique, l'ester à longue chaîne est hydrolysé afin de libérer la molécule source. L'effet pic, parfois décrit au premier jour, serait dû à la présence dans la solution injectée de substance active déjà hydrolysée, entraînant une augmentation rapide du taux sanguin de l'antipsychotique. Ce processus d'estérification-hydrolyse permet l'obtention d'un taux plasmatique relativement stable tout en permettant d'espacer les injections toutes les deux à quatre semaines (97), (96).

Mentionnons le cas particulier du penfluridol (SEMAP) qui peut être administré par voie orale, en raison des caractéristiques pharmacocinétiques de substance active permettant de s'affranchir du processus d'estérification (97). Le penfluridol nécessite une prise orale tous les sept jours.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des NAP sont précisées dans le tableau ci-dessous :

DCI	Dose injectée (mg)	Fréquence (semaines)	Délai d'obtention du taux plasmatique max (jours)	Demi-vie (jours)	Délai d'obtention de taux sériques stables (mois)
Decanoate de flupentixol	20 – 300	2 – 3	3 – 7	17	2
Decanoate de fluphénazine	25 – 150	3 – 4	1 – 2	7 – 14	2
Decanoate d'halopéridol	50 – 300	3 – 4	7	21	2 – 3
Palmitate de pipotiazine	25 – 200	4	7 – 14	14	2
Decanoate de zuclopenthixol	100 – 400	2 – 4	7	14 – 19	2

Tableau 7. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action prolongée, d'après (81), (96), (97).

L'instauration d'un traitement par NAP ne peut être faite qu'en relais d'un traitement initial par antipsychotique par voie orale de deux semaines au minimum afin d'évaluer la sensibilité du patient à la molécule et de déterminer la posologie minimale efficace. Dans la mesure où ils sont prescrits par des cliniciens habitués à leur maniement, les NAP présentent l'intérêt de permettre une diminution globale de la posologie administrée par

rapport aux formes orales (104), (101), (105). Pour certains auteurs, il serait même souhaitable de diminuer de 30% à 50% la dose quotidienne lors du passage de la forme orale à la forme retard (97).

Les NAP ont été accueillis de différentes manières dans les communautés psychiatriques : la potentielle amélioration de l'observance et la diminution des doses quotidiennes par une meilleure stabilité des taux plasmatiques (106) étaient saluées par certains, tandis que d'autres exprimaient en premier lieu leur crainte d'effets secondaires d'un traitement au long cours ou encore voyaient dans les NAP une « camisole chimique » allant à l'encontre des « droits humains » et de la « liberté de choix » (107). Leur utilisation est progressivement rentrée dans la pratique courante, de même que leur maniement a été amélioré par l'expérience (flexibilité inter-individuelle de la dose, souci de minimiser autant que possible la polythérapie) afin de diminuer l'apparition d'effets secondaires, notamment des dyskinésies tardives. De plus, il est apparu que le dispositif sanitaire nécessaire pour l'utilisation des NAP pouvait contribuer beaucoup plus largement à la prise en charge du patient, au-delà du simple geste de l'injection elle-même. Nous reviendrons sur ces points ultérieurement.

4.6. Antipsychotiques atypiques

4.6.1. Généralités

La notion d'atypicité regroupe des molécules hétérogènes possédant des caractéristiques communes :

- Au niveau pharmacologique : antagonisme sérotoninergique 5-HT_{2A} associé à l'antagonisme dopaminergique D₂ (*), antagonisme D₂ avec dissociation rapide et, pour certains, effet agoniste partiel D₂ (**) ou effet agoniste/agoniste partiel 5-HT_{1A} (***) .
- Au niveau clinique : des symptômes extra-pyramidaux moins marqués voire absents, une action sur la symptomatologie négative.

(*) clozapine, rispéridone, olanzapine, quétiapine.

(**) aripiprazole, possiblement amisulpride.

(***) quétiapine, clozapine, aripiprazole.

Parmi les AP_{2G}, la clozapine est la première molécule à avoir été développée, dans les

années 1960. Des cas d'agranulocytose, dont certains se sont révélés mortels, ont entraîné la suspension de son AMM dans plusieurs pays, dont la France. Depuis 1991, la prescription de clozapine est à nouveau autorisée en France, avec un protocole strict de surveillance hématologique. Au niveau pharmacologique, cette molécule se distingue notamment par un profil singulier d'action sur les récepteurs dopaminergiques : l'effet antagoniste s'exerce sur les récepteurs D₄ et D₁ de façon très puissante, sur les récepteurs D₂ de façon relativement moins marquée, et dans une moindre mesure sur les récepteurs D₃ (108).

Une autre action originale est celle de l'aripiprazole et son mécanisme d'agoniste dopaminergique D₂ partiel, de telle sorte que certains considèrent que cette molécule appartient à une troisième génération d'antipsychotique (109).

D'autres molécules, telles que le sertindole et la ziprasidone, ne sont à l'heure actuelle pas disponibles en France mais sont utilisées dans d'autres pays (92).

Le tableau ci-dessous présente les différents AP2G disponibles en France :

Formes d'action brève	AMM	Formes d'action prolongée	AMM
Aripiprazole (ABILIFY)	2004	Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA)	2013
Amisulpride (SOLIAN)	1986		
Clozapine (LEPONEX)	1991		
Olanzapine (ZYPREXA)	1996	Pamoate monohydraté d'olanzapine (ZYPADHERA)	2008
Quetiapine (XEROQUEL)	2010		
Risperidone (RISPERDAL)	1995	Risperidone microsphères (RISPERDAL CONSTA)	2003
		Palmitate de paliperidone (XEPLION)	2011

Tableau 8. Antipsychotiques atypiques, adapté de (16).

NB : Nous avons fait le choix d'indiquer ici la date correspondant à la première AMM obtenue par une forme galénique de la molécule concernée, d'autres dates d'AMM ont suivi selon les dosages et formes galéniques. La clozapine représentant un cas particulier, nous avons choisi d'indiquer l'AMM qui correspond à sa nouvelle mise à disposition des prescripteurs, passée la période de suspension d'AMM pour effets secondaires graves.

Source AMM : avis de la Commission de Transparence, disponibles sur le site internet de la HAS.

4.6.2. Particularités des antipsychotiques d'action prolongée

Avec l'utilisation croissante des AP2G, le développement de leurs équivalents sous

forme injectable d'action prolongée est devenu nécessaire, afin d'allier l'intérêt du traitement d'action prolongée dans la prise en charge des schizophrénies au profil d'efficacité/tolérance intéressant de ces nouveaux traitements.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des APAP sont précisées dans le tableau ci-dessous : (81)

DCI	Dose injectée (mg)	Fréquence (semaines)	Délai d'obtention du taux plasmatique max (jours)	Demi-vie (jours)	Délai d'obtention de taux sériques stables (mois)
Risperidone microsphère	25 – 75	2	28	4 – 6	2
Pamoate d'olanzapine	150 – 405	2 – 4	2 – 4	14 – 28	2 – 3
Palmitate de paliperidone	25 – 150	4	8 – 13	25 – 49	2
Aripiprazole à lib.prolongée	300 – 400	4	4 – 7	28 – 46,5	3 – 4

Tableau 9. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques d'action prolongée, d'après (81), (96), (97), (110), (111), (112), (113).

Parmi les AP2G, actuellement quatre molécules existent sous forme injectable d'action prolongée : la risperidone, la palipéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole.

A titre de remarque, précisons qu'un certain nombre de cliniciens regrettent l'absence de forme d'action prolongée pour des molécules relativement anciennes et qui ont démontré leur efficacité clinique, telles que la clozapine et l'amisulpride. Ce constat est particulièrement marqué au sujet de la clozapine, qui, a une remarquable efficacité dans la prise en charge des schizophrénies résistantes malgré plusieurs essais d'antipsychotiques voire des associations d'antipsychotiques. Néanmoins, chacun reconnaît que le risque d'agranulocytose complique en effet l'utilisation de cette molécule sous une forme à action prolongée.

En raison de l'absence de groupement hydroxyle terminal sur les AP2G, le recours à l'estérification est rendu impossible. Il a donc été nécessaire d'utiliser d'autres procédés dans la formulation des formes d'action prolongée.

La risperidone est le premier AP2G à avoir eu une forme d'action prolongée. La risperidone microsphères est constituée de molécules de risperidone encapsulées dans des microsphères en polymère d'acides glycolique et lactique, le tout dissout en solution aqueuse. Une petite quantité de risperidone présente en surface des microsphères diffuse durant les 24 heures suivant l'injection. Après une période de latence de trois semaines, la majorité de la libération de risperidone a lieu pendant 4 à 6 semaines, par érosion progressive du polymère biodégradable qui constitue les microsphères (114). Les injections

sont réalisées toutes les deux semaines. A l'instauration du traitement par risperidone microsphères, trois injections sont nécessaires pour que le taux plasmatique soit équilibré et le traitement efficace. En conséquence, il est nécessaire de maintenir le traitement oral durant un mois après la première injection. Innovation appréciée, les injections peuvent être réalisées dans le muscle deltoïde en alternative au muscle glutéal, qui constituait le point d'injection « historique ».

Ultérieurement, une forme à administration mensuelle a été développée : le paliperidone pamoate. La molécule mère utilisée ici, la paliperidone, est le catabolite actif de la risperidone et possède également une action antagoniste sérotoninergique 5-HT_{2A} et dopaminergique D₂. La forme à libération prolongée de la paliperidone est un ester quasi insoluble. Cette forme est constituée de nanoparticules obtenues par un processus de broyage de la molécule, permettant ainsi la dissolution en solution aqueuse et non huileuse, pour une administration facilitée. L'ester palmitate de paliperidone se dissout lentement dans le liquide interstitiel au site d'administration, puis est hydrolysé en paliperidone (81). L'injection peut être réalisée au niveau glutéal ou deltoïdien.

Le pamoate d'olanzapine se présente sous forme de microcristaux dissous en solution aqueuse. Ce sel est composé d'olanzapine et d'acide pamoïque. Il se dissout lentement après injection. Les injections sont espacées de deux à quatre semaines et peuvent être réalisées uniquement au niveau glutéal. Les patients doivent être surveillés dans un établissement de soins pendant au moins trois heures en raison du risque de « syndrome post-injection » propre à cette molécule (81). Avant l'instauration d'un traitement par pamoate d'olanzapine, il est nécessaire d'administrer l'olanzapine en forme orale pour établir la tolérance et la réponse au traitement. En revanche, une supplémentation antipsychotique n'est pas requise lors de l'instauration du pamoate d'olanzapine en raison de sa pharmacocinétique (pic plasmatique atteint en 2 à 4 jours puis décroissance lente avec une demi-vie plasmatique de 2 à 4 semaines (96)).

L'aripiprazole est l'AP_{2G} pour lequel la forme d'action prolongée a le plus récemment été mise sur le marché. La forme d'action prolongée est constituée de cristaux d'aripiprazole monohydrate dans une solution aqueuse. La molécule est libérée dans la circulation sanguine par dissolution lente. L'aripiprazole injectable doit être administré une fois par mois (en respectant un intervalle minimal de 26 jours entre deux injections). L'injection peut être réalisée au niveau deltoïdien ou glutéal. Chez les patients n'ayant

jamais pris d'aripiprazole, la tolérance de l'aripiprazole oral doit être établie avant l'instauration de la forme d'action prolongée. Après la première injection, le traitement oral par aripiprazole doit être maintenu durant deux semaines afin de maintenir la concentration plasmatique de la molécule.

Au sein des APAP, l'arsenal du prescripteur devrait prochainement s'enrichir d'au moins deux nouvelles possibilités thérapeutiques :

- La première concerne l'aripiprazole, pour lequel une autre forme d'action prolongée, l'aripiprazole lauroxil, est en développement - elle serait déjà commercialisée aux Etats-Unis. Cette forme est une prodrogue de l'aripiprazole, sous forme d'ester en solution aqueuse. Cette formulation serait déclinée en différents dosages et permettrait de varier la fréquence d'administration afin de s'adapter à l'hétérogénéité des profils cliniques (II5), (II6).
- La paliperidone palmitate est la seconde molécule pour laquelle une nouvelle forme serait prochainement commercialisée : une formule permettant une injection tous les 3 mois fait actuellement l'objet d'études de phases I à 3 (II7), (II8), (II9).

4.7. Modalités de surveillance somatique des traitements antipsychotiques

4.7.1. Bilan initial et surveillance ultérieure

Nous avons vu précédemment que les effets indésirables des AP2G qui sont recommandés en première intention (AVO et APAP), sont majeurs sur le plan cardiométabolique.

Menée aux Etats-Unis, l'étude naturaliste à grande échelle RAISE (Recovery After an Initial Schizophrenia Episode), publiée en 2014, a recruté des patients diagnostiqués pour un premier épisode de trouble du spectre de la schizophrénie (FES pour « first-episode schizophrenia spectrum disorders ») (120). Les sujets avaient reçu moins de 6 mois de prescription d'antipsychotique. Cette étude a mis en évidence des résultats remarquables concernant le risque cardiométabolique des sujets : après une durée moyenne de 6 – 7 semaines d'exposition à un traitement antipsychotique 1) le surpoids et l'obésité étaient aussi fréquents dans l'échantillon que dans la population de même tranche d'âge, 2) les marqueurs d'anomalies lipidiques et de résistance à l'insuline étaient élevés, 3) la dyslipidémie était aussi fréquente que chez des adultes âgés de 15 à 20 ans de plus en population générale américaine.

Ainsi l'impact sur le risque cardiométabolique est majeur, et doit être pris en compte dès l'instauration du traitement antipsychotique.

Depuis plusieurs années, les guidelines internationales recommandent la réalisation d'un bilan clinique et paraclinique initial ainsi qu'un suivi cardiométabolique régulier. Nous citerons en premier lieu des recommandations françaises, puis d'autres recommandations internationales notables ; enfin, nous préciserons la surveillance des APAP.

La Fédération Française de Psychiatrie (FFP) a édité en juin 2015 des recommandations de bonnes pratiques pour améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique, concernant la schizophrénie et les troubles bipolaires (121). En sus des « messages clés » de ces recommandations (voir Annexe D), nous en résumons les points principaux ci-après :

(1) L'évaluation initiale du risque cardio-vasculaire :

- interrogatoire : symptômes cliniques évocateurs de diabète, histoire familiale de diabète et/ou d'obésité, valeurs antérieures de la glycémie (ou HbA1c si diabète), le mode de vie, les traitements ;
- examen physique : poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), périmètre abdominal, pression artérielle ;
- examens complémentaires :
 - dosages systématiques : glycémie, bilan lipidique ;
 - autres examens utiles : numération formule sanguine, bilan hépatique, CRP, ionogramme sanguin, bilan rénal, béta-HCG chez la femme en âge de procréer, TSH, dosage de toxiques urinaires ;
 - ECG (surveillance du QTc, recherche d'un allongement responsable d'arythmie ventriculaire).

(2) Le suivi, rapproché à la 4^{ème}, 8^{ème} et 12^{ème} semaine. La fréquence et les examens seront adaptés selon les comorbidités et les co-prescriptions.

	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestriel	Annuel
Histoire personnelle/familiale	X					X
Poids et IMC	X	X	X	X	X	
Périmètre abdominal	X	X				X
Glycémie à jeun	X			X		X
Bilan lipidique	X			X		X
ECG	X	X				X
Pression artérielle	X			X		X

Tableau 10. Recommandations de suivi, d'après (121).

- (3) Une évaluation globale en cas d'hospitalisation : aide au sevrage des addictions, bilan bucco-dentaire, bilan gynécologique, bilan hépatique, bilan respiratoire, bilan ophtalmologique après 40 ans, recherche de signes de thrombophlébites, recherche active de troubles du transit.
- (4) Le profil de risque cardiométabolique est à prendre en compte dans le choix de la molécule antipsychotique.
- (5) La communication des informations médicales à l'ensemble des médecins intervenants, avec accord du patient.

Ces recommandations ont été reprises dans le guide affection de longue durée pour les schizophrénies, édité par la HAS.

D'autres éléments seront à surveiller lors du bilan pré-thérapeutique puis lors du suivi (92), (81) :

- signes extra-pyramidaux précoces et tardifs,
- troubles endocriniens (baisse de la libido, hyperprolactinémie),
- effets indésirables anticholinergiques (recherche d'un glaucome à angle fermé et d'un adénome de la prostate, surveillance aux plans dentaire, oculaire, mictionnel et du transit).

Enfin, mentionnons ci-après d'autres **guidelines internationales d'importance**, et leurs points notables :

- EPA (European Psychiatric Association) en 2009 (122) : recommandations ciblées sur le risque métabolique et cardiovasculaire (dont un algorithme décisionnel, voir l'Annexe E).

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en 2014 (69) : recommandations similaires à celles de la FFP, notamment concernant le bilan pré-thérapeutique et la prise en compte globale du patient.
- WPA (World Psychiatric Association) en 2011 (123) : suivi similaire aux recommandations de la FFP, avec certains paramètres supplémentaires : hygiène de vie (tabagisme, activité physique, alimentation), prolactinémie, état bucco-dentaire.

Chacune de ces guidelines précise les seuils retenus comme pathologiques pour chaque paramètre mesuré, et propose des interventions adaptées. Nous renverrons le lecteur vers ces différentes guidelines pour consulter ces éléments.

4.7.2. Cas des antipsychotiques d'action prolongée

Précisons plus spécifiquement le suivi d'un traitement par APAP.

Les recommandations publiées par l'AFPBN (Association française de Psychiatrie biologique et de Neuropsychopharmacologie) en 2014 recouvrent les recommandations de suivi d'un traitement par AVO (124) :

(1) Bilan pré-thérapeutique :

Éléments cliniques :

Antécédents médicaux personnels et familiaux (cardiométaboliques ++)

Hygiène de vie

Poids, IMC, périmètre ombilical

Pression artérielle

Bilan paraclinique :

Systematiquement : NFS, ionogramme sanguin (+ urée, créatinémie, glycémie à jeun), bilan hépatique (GGT, ASAT, ALAT), bilan lipidique (Triglycérides, HDL et LDL cholestérol), bêta-HCG, ECG.

Selon la clinique : THS, prolactinémie, EEG.

(2) Modalités de surveillance : elles sont identiques à celles préconisées pour un traitement par AVO.

Nous pouvons retenir que les modalités de surveillance d'un traitement par APAP sont identiques à celles d'un traitement par AVO.

4.8. Indications et non-indications d'un traitement d'action prolongée

Historiquement, les traitements antipsychotiques d'action prolongée étaient recommandés chez les patients non adhérents ayant de ce fait rechuté.

Les premières formes d'action prolongée (les NAP) ont été commercialisées en France dans les années 1970. En 1994, les recommandations énoncées sur le traitement des schizophrénies par la conférence de consensus préconisaient la prescription de NAP chez des patients présentant des formes sévères de schizophrénie, ayant délibérément interrompu leur traitement à plusieurs reprises et rechuté en conséquence de façon répétée (125).

Les traitements d'action prolongée sont indiqués dans toutes les formes cliniques de schizophrénies, que les symptômes prédominent sur le versant positif ou dissociatif ou déficitaire. Les troubles du comportement hétéro-agressifs, notamment liés à une activité délirante, sont considérés comme les symptômes les plus à même de relever d'un traitement d'action prolongée (104).

Avec l'apparition des APAP, mieux tolérés au plan neurologique, les recommandations des traitements d'action prolongée se sont vues élargies, et non plus restreintes aux dénommés « patients lourds ». L'évolution de la vision des traitements d'action prolongée chez les prescripteurs, associée à la démarche de maintien de l'autonomie et de l'accompagnement du projet de vie des patients schizophrènes, ont conduit à envisager une prescription de ces traitements plus tôt dans l'évolution de la maladie et chez des patients compliants au traitement – voire, selon certains auteurs, à exclure de cette indication les patients qui refusent en bloc leur pathologie et leur traitement associé (126).

En 2014, Thomas et al. proposaient une revue des recommandations disponibles (81) :

- L'instauration d'un traitement antipsychotique d'action prolongée est indiquée chez les patients qui ont une faible observance, des rechutes fréquentes liées à l'arrêt ou à une prise partielle du traitement (Barnes (2011), Buchanan et al. (2010), Canadian Psychiatric Association (2005), Falkai et al. (2006), Lehman et al. (2004), Moore et al. (2007)).
- Les avis d'experts traitant spécifiquement des formes d'action prolongée proposent les mêmes indications (Dassa et al. (2009), Kane et Garcia-Ribera (2009), Kane et al. (1998), Keith et al. (2004), Stip et al. (2011)). Ils insistent sur l'importance d'une information éclairée du patient et de son entourage, sur les avantages et inconvénients des antipsychotiques d'action prolongée, en vue d'améliorer leur

acceptabilité.

- Certains avis d'experts (Buis et al. (2009), Keith et al. (2004), AFPBN (2014)) précisent une typologie des patients et situations pour lesquels la forme d'action prolongée serait particulièrement indiquée :
 - mauvaise observance antérieure du traitement antipsychotique oral ;
 - rechutes fréquentes ;
 - faible niveau de conscience du trouble ;
 - antécédents de soins sans consentement ;
 - prise en charge actuelle en soins ambulatoires sous contrainte ;
 - agressivité, violence ;
 - ré-hospitalisation pour exacerbation des symptômes ;
 - mauvaise réponse au traitement antipsychotique antérieur ;
 - comorbidité addictive (en raison d'une association plus importante avec la non-observance et les rechutes) ;
 - isolement socio-familial ;
 - mauvaise tolérance de l'antipsychotique sous son équivalent oral (diminution de l'incidence des effets indésirables, notamment effets extra-pyramidaux et insomnie, par le passage à la forme d'action prolongée).

D'après Chéreau et al. (127), nous ajouterons à cette typologie des situations de deuxième intention dans lesquelles la forme d'action prolongée est particulièrement indiquée :

- les premiers épisodes (le cas du premier épisode sera détaillé au chapitre 5) ;
- les comportements suicidaires ;
- les troubles de l'humeur comorbides ;
- les troubles cognitifs (APAP seulement, NAP non recommandés).

Certains auteurs précisent également l'importance de la préférence du patient, en l'occurrence pour des patients compliants au traitement et demandeurs de la forme d'action prolongée (128), (18).

En revanche, Kane et Garcia-Ribera considèrent que pour certains patients il est raisonnable de ne pas envisager le passage à une forme d'action prolongée (128) :

- les patients qui se sont toujours montrés capables de prendre correctement et

- constamment leur traitement oral, et choisissent de continuer de la sorte ;
- les patients qui, malgré une évaluation des bénéfices et des risques des APAP, et malgré une psycho-éducation suffisante sur leur maladie, refusent catégoriquement de faire ne serait-ce que l'essai de la forme d'action prolongée ;
 - les patients non-répondeurs ou qui ne tolèrent pas les antipsychotiques disponibles sous forme injectable d'action prolongée.

Avec le développement des APAP, la forme d'action prolongée a progressivement gagné une place centrale dans la prise en charge des schizophrénies. Les experts considèrent que dès lors qu'un traitement au long cours est indiqué chez un patient, la possibilité de la prescription d'une forme injectable d'action prolongée devrait être envisagée. Même si le patient refuse initialement cette option, le clinicien devrait continuer à l'aider, à travers le travail d'alliance thérapeutique, à percevoir les avantages de cette formulation (128). Nous allons à présent aborder spécifiquement l'introduction d'un traitement par APAP dans les schizophrénies débutantes.

5. Revue de la littérature au sujet de l'introduction d'un APAP dans les schizophrénies débutantes

5.1. La question de l'observance du traitement antipsychotique

5.1.1. L'observance du traitement antipsychotique chez les patients schizophrènes

La qualité de l'observance chez les patients atteints de schizophrénie est bien décrite pour être insuffisante. Les études cherchant à estimer l'observance du traitement par AVO chez les patients schizophrènes retrouvent un taux d'inobservance totale ou d'observance partielle variant entre 40% et 60% quels que soient les AP utilisés (AP1G ou AP2G) (129), (130).

L'adhésion au traitement est, de plus, évolutive au cours du temps chez un même patient : dans leur revue sur le sujet, Benoît et al. rapportent que, selon une étude portant sur le traitement par AP1G, 50% des patients ne sont plus observants un an après leur hospitalisation, et 75% deux ans après (131). Ce constat problématique reste le même avec les AP2G : dans l'étude américaine C.A.T.I.E, menée sur près de 1500 patients, 70% des

sujets arrêtaient leur traitement oral à 12 mois (132).

Les patients pris en charge pour un premier épisode psychotique présentent eux aussi une tendance à ne pas rester engagés dans les soins : selon une étude portant sur des sujets hospitalisés dans un service standard pour un premier épisode psychotique, 50% des patients échappent ultérieurement aux soins (133).

5.1.2. Les facteurs d'une mauvaise observance

Les facteurs participant à la diminution de l'observance peuvent être regroupés en trois groupes selon qu'ils sont liés au patient, à la maladie ou à l'environnement – ces trois groupes pouvant être associés entre eux (131).

Parmi les facteurs liés au patient se trouvent un faible degré d'insight, le jeune âge, un niveau d'éducation et socio-culturel bas, l'histoire du patient (contacts antérieurs avec la psychiatrie, tant personnels que familiaux).

Les facteurs liés à la maladie comportent la forme paranoïde désorganisée, la forme déficitaire, ainsi que le fait que – selon certaines études - les premiers épisodes sont marqués par une moins bonne observance.

L'environnement du patient se divise en deux niveaux : 1) l'environnement socio-familial, qui peut influencer par son opposition à la prise d'un traitement ou par son absence, laissant alors le patient seul face à ses troubles, 2) l'environnement médical, avec l'accessibilité aux soins (structures disponibles, éloignement géographique, délai de rendez-vous) ainsi que l'implication des soignants dans l'information et l'éducation des patients.

Une étude australienne s'est intéressée en particulier au premier épisode psychotique, et a retrouvé les éléments suivants, associés à un risque plus important d'échappement au suivi : la moindre sévérité de la maladie au début de prise en charge, le fait de vivre seul, l'abus de substances concomitant à la prise en charge et les antécédents judiciaires (134).

Invités à s'exprimer sur les raisons motivant le non-suivi des prescriptions, les patients mettaient en avant l'oubli du traitement, la crainte d'avoir des effets secondaires, le sentiment d'inutilité des traitements, ainsi que le fait de ne pas vouloir prendre de traitement (135). Plus précisément, les effets indésirables des antipsychotiques craints par les patients sont les symptômes extra-pyramidaux, la dysphorie, l'akathisie, les troubles sexuels et la prise de poids (136).

5.1.3. Les conséquences d'une mauvaise observance

En premier lieu une observance défailante, voire une non-observance, expose à une rechute de la pathologie schizophrénique. L'étude de Robinson et al. (61) est une des premières à avoir signalé le rôle majeur des anti-psychotiques pour prévenir la rechute, le risque de rechute se voyant multiplié par sept avec l'arrêt du traitement. Tandis que le maintien d'un traitement antipsychotique est associé à un moindre risque de rechutes, moins d'hospitalisations, et une meilleure qualité de vie (137). La question du traitement intermittent lors des poussées processuelles n'a aujourd'hui plus lieu d'être, il est avéré que l'utilisation discontinuée des antipsychotiques durant le traitement de maintenance expose à une aggravation des symptômes voire à la rechute (138).

La supériorité d'un traitement continu se vérifie notamment dans le cas du traitement de maintenance à un an de récupération après un premier épisode psychotique, bien qu'une diminution de posologie puisse alors être envisagée (139). Dans cette même situation à un an après le premier épisode, Zipursky et al. retrouvent une réapparition des symptômes psychotiques chez 77% des patients dont le traitement a été interrompu, contre 3% des patients restés sous traitement de maintenance (140).

La rechute en elle-même provoque des conséquences péjoratives, sur le cours évolutif de la pathologie schizophrénique et, indirectement, dans l'existence globale du patient.

Suite à une première rechute, la réponse aux traitements anti-psychotiques diminue de manière significative par rapport au premier épisode (141). Les symptômes tendant à s'aggraver ou à se chroniciser, 17% des patients ne récupèrent pas *ad integrum* et conservent des symptômes résiduels (142). Les performances cognitives et l'activité émotionnelle sont également touchées. Eventuellement, des symptômes résistants aux antipsychotiques apparaissent, augmentant le risque de nouvelle rechute, donnant lieu à une boucle d'aggravation de la pathologie ainsi que de détérioration du fonctionnement pour le patient (143).

Les autres conséquences pour le patient sont une aggravation du risque suicidaire ainsi que du risque de passage à l'acte hétéro-agressif, un appauvrissement des relations personnelles, des interruptions de scolarité ou d'activité professionnelle et une stigmatisation accrue (143), (144). Ces éléments induisent, chez le patient, une perte d'estime et de confiance en lui-même. Plus largement, il existe un impact négatif au plan humain (proches et soignants) et au plan financier (utilisation accrue des ressources de soins).

L'observance du traitement constitue un objectif primordial dans la prise en charge des schizophrénies. Elle peut être améliorée en ciblant les facteurs qui vont à son encontre, par des actions ciblées et certains choix thérapeutiques.

Plusieurs stratégies non-médicamenteuses vont en ce sens. Citons l'existence de dispositifs pluri-disciplinaires pour une prise en charge au plus près des sujets (ACT pour Assertive Community Treatment). Le dispositif TIPP développé en Suisse, en est un exemple (88). Indépendamment de programmes codifiés, il est possible d'oeuvrer pour une préservation de l'observance en s'attachant à certains points, tels que la discussion du diagnostic avec le patient, l'organisation du traitement au-delà de la phase d'hospitalisation, la mise en place d'un soutien pour une réinsertion dans la vie quotidienne et la construction avec le patient de projets concrets dans les domaines fondamentaux que sont les revenus, le logement et les activités au quotidien.

L'autre grand volet des stratégies pour le maintien de l'observance concerne le traitement médicamenteux et l'apport majeur des APAP. Nous allons à présent développer de manière plus détaillée le recours à cette forme galénique.

5.2. Arguments pour et contre les APAP

5.2.1. Efficacité comparable à celle des formes orales

Harrison et Goa (2004), ainsi que Chue et al. (2005) n'ont pas retrouvé de différence entre la risperidone d'action prolongée et sa forme orale, en termes d'efficacité (145), (146). La risperidone microsphères a fait preuve d'une efficacité comparable à celle de l'olanzapine en forme orale (147). Dans l'étude e-STAR, menée sur deux ans en milieu « naturaliste », la risperidone d'action prolongée s'est montrée supérieure aux formes orales de la risperidone et de l'olanzapine, selon une évaluation de la Clinical Global Impression Severity et selon le nombre d'hospitalisations (148). Six mois après changement de leur antipsychotique antérieur (forme orale) pour de la risperidone d'action prolongée, les patients suivis par Lloyd et al. présentent un maintien de leur stabilité clinique, une amélioration de leur qualité de vie et de leur fonctionnement (149).

L'efficacité du palmitate de paliperidone a été comparée à celle de la risperidone microsphères : la non-infériorité du palmitate de paliperidone a été démontrée par plusieurs études (150), (151).

Le pamoate d'olanzapine s'est montré aussi efficace que l'olanzapine par voie orale dans le maintien de la rémission après un épisode psychotique (152) et a permis d'obtenir

une amélioration symptomatique similaire à celle obtenue par la forme orale d'olanzapine (153). Enfin, selon la revue de la littérature de Majer et al., reprenant les études randomisées en double aveugle avec un APAP, l'aripiprazole en injection mensuelle présente une efficacité similaire à celle des autres APAP (154).

5.2.2. Meilleure observance

Les traitements d'action prolongée n'empêchent pas l'inobservance, mais ils permettent d'en accentuer la visibilité pour le psychiatre et l'équipe soignante (155). Il est ainsi plus facile de relancer le patient dans le soin, ne serait-ce qu'en le rappelant après un rendez-vous d'injection auquel il ne se serait pas présenté, afin d'en fixer un nouveau.

Au-delà de cette observation, faite tant pour les NAP que les APAP, différentes études ont montré que les APAP permettent une amélioration significative de l'observance par rapport à un traitement par AP2G par voie orale (156), (157). Dans l'étude de Kim et al., menée sur 2 ans et comparant la forme d'action prolongée de risperidone à la forme orale, au cours du premier épisode psychotique, l'observance avec la forme d'action prolongée était meilleure qu'avec la forme orale, tant à un an qu'à deux ans après l'épisode. Leurs données retrouvent également que la durée avant apparition d'un défaut d'observance est plus courte avec le traitement oral qu'avec le traitement d'action prolongée (157). Ce résultat a été répliqué, notamment à l'échelle nationale : l'étude hongroise de Bitter et al. retrouve une durée avant arrêt du traitement significativement plus longue avec la risperidone d'action prolongée qu'avec les différents AP2G commercialisés dans le pays (158).

La forme d'action prolongée de l'aripiprazole est comparable aux autres APAP en termes de maintien de l'observance (154) Elle présenterait l'avantage (non statistiquement significatif) d'entraîner moins d'interruption de traitement pour cause d'effets indésirables.

5.2.3. Diminution des rechutes et des réhospitalisations

La rechute et la réhospitalisation sont fréquemment associées durant l'évolution d'une pathologie schizophrénique, la première constituant une des principales causes de survenue de la seconde.

Plusieurs études portant sur la prévalence des rechutes ont retrouvé une supériorité des APAP par rapport à la forme orale de la même molécule.

L'étude de Kim et al., déjà mentionnée, présente le suivi durant deux ans de patients pris en charge pour un premier épisode schizophrénique, ayant reçu l'une ou l'autre forme

de la risperidone. La survenue d'une rechute était définie sur des critères cliniques, à partir des scores obtenus sur la PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) et la GAF (Global Assessment of Functioning). Les résultats retrouvent significativement moins de rechutes, à un an et à deux ans, chez les patients traités par la risperidone d'action prolongée (157).

Emsley et al. retrouvent, de manière similaire, un taux plus important de maintien de la rémission à deux ans chez les patients traités par risperidone par rapport à ceux ayant reçu un traitement oral (risperidone ou haloperidol) (159).

D'autres études portent sur le taux de réhospitalisation. Chez des patients suivis pour schizophrénie depuis plusieurs années, Grimaldi-Bensouda et al. retrouvent significativement moins de réhospitalisation chez ceux traités par antipsychotique d'action prolongée que chez ceux recevant la forme orale de la même molécule. Le traitement par risperidone d'action prolongée, seul APAP alors disponible en France, est associé à un taux significativement plus bas d'hospitalisation qu'avec un traitement par NAP (160). Selon les résultats d'une étude finlandaise menée en population ordinaire, auprès de patients hospitalisés pour un premier épisode schizophrénique, les patients traités par antipsychotique d'action prolongée étaient significativement moins réhospitalisés, après deux ans, que ceux recevant un traitement par voie orale (161).

Une étude menée sur deux ans, comparant l'olanzapine d'action prolongée à la forme orale, n'a pas retrouvé de différence significative en termes de taux d'arrêt du traitement ou de rechute. En revanche, chez les patients qui ont dû être réhospitalisés, la durée du séjour était significativement plus longue chez les patients recevant la forme orale (162).

5.2.4. Tolérance comparable à celle des formes orales

Les effets secondaires font partie des principales causes d'interruption du traitement antipsychotique par les patients. Les antipsychotiques d'action prolongée n'échappent pas plus à ce point que les formes orales, aussi la tolérance de ces traitements est-elle cruciale pour favoriser leur observance.

Dans l'étude précédemment citée, qui comparait la risperidone d'action prolongée à la risperidone orale et l'haloperidol oral, Emsley et al. rapportent que les effets secondaires extra-pyramidaux sont significativement moins importants chez les patients traités par risperidone d'action prolongée que dans les deux autres groupes. L'augmentation de l'IMC à six mois était significativement plus élevée sous risperidone d'action prolongée que sous haloperidol. En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les deux formes

de la risperidone (159). Ces résultats ne dénotent pas avec le profil global d'effets indésirables observés avec les AP2G par rapport aux AP1G : la tolérance est meilleure au niveau neurologique, mais il existe davantage d'effets secondaires cardio-métaboliques.

Kim et al. décrivent chez leurs patients une réduction significative des symptômes extra-pyramidaux, suite au passage de la forme orale de risperidone à son équivalent d'action prolongée(163). Ils concluent sur la bonne efficacité et la bonne tolérance de la forme d'action prolongée, qui permet de maintenir la stabilité clinique chez les patients.

Le palmitate de paliperidone présente également une tolérance satisfaisante selon les études. Bossie et al. ont comparé les différents dosages disponibles du palmitate de paliperidone par rapport au placebo, ils concluent à la bonne tolérance des doses d'initiation du traitement, sans effets secondaires inattendus (164). Les effets secondaires rapportés étaient classiques : douleur au site d'injection, agitation et, plus tardivement, anxiété. Dans une autre étude, la tolérance du palmitate de paliperidone a été évaluée après un an de traitement : la tolérance était globalement similaire chez les sujets ayant reçu un diagnostic de schizophrénie il y a moins de cinq ans et chez ceux à un stade plus chronique (165). En revanche, en fin d'étude, la prolactinémie était significativement plus élevée chez les femmes récemment diagnostiquées que chez celles ayant une pathologie plus ancienne. En comparaison avec la risperidone d'action prolongée, le palmitate de paliperidone présente une efficacité et une tolérance similaires dans une étude réalisée chez des patients diagnostiqués schizophrènes il y a moins de cinq ans. Les taux d'effets indésirables cumulés rapportés sont comparables, de même que pour les symptômes extra-pyramidaux et les effets secondaires liés à une hyper-prolactinémie. La valeur de la variation pondérale moyenne est comparable entre les deux traitements (166).

Le pamoate d'olanzapine présente un profil de tolérance similaire à l'olanzapine en prise orale. Dans une étude comparant les deux formes, après deux ans de suivi il n'existait pas de différence significative concernant la tolérance et la sécurité d'utilisation. Les taux d'interruption du traitement étaient similaires dans les deux groupes (162).

La prise orale d'olanzapine n'entraîne généralement que peu ou pas d'effets secondaires extra-pyramidaux. Chez des patients schizophrènes suivis durant trois ans, il n'existait pas de différence significative dans l'incidence des symptômes extra-pyramidaux (notamment akathisie et dyskinésies) entre le pamoate d'olanzapine et la forme orale, tant à court terme qu'après un suivi prolongé (167).

L'aripiprazole d'action prolongée présente un profil de sécurité d'utilisation et de tolérance comparable à ceux des autres APAP (154).

Les caractéristiques pharmacocinétiques des formes d'action prolongée permettent

une meilleure stabilisation de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Les variations entre deux prises ayant lieu sur deux à quatre semaines, elles sont moindres par rapport à celles obtenues avec une administration en une voire plusieurs prises orales quotidiennes (168). Cette cinétique permet de diminuer la posologie, afin de minimiser les effets indésirables tout en préservant l'efficacité de la molécule.

La tolérance des APAP, similaire à celle de leurs équivalents oraux, est donc un élément qui se révèle crucial dans la prise en charge des premiers épisodes psychotiques, chez des patients naïfs de tout traitement antipsychotique, qui sont particulièrement à même de développer des effets indésirables.

5.2.5. La question de l'injection

À l'heure actuelle, les traitements d'action prolongée sont disponibles uniquement sous forme injectable, à l'exception du penfluridol. Au-delà du geste de l'injection, les patients rapportent des effets indésirables propres à la voie d'administration, ce qui compte parmi les freins à l'utilisation de ces traitements.

Les NAP, avec leurs solutions huileuses, sont pourvoyeurs d'effets indésirables tels que douleur et/ou réaction cutanées au niveau du site d'injection. Ces désagréments diminuent au deuxième jour après l'injection et ont disparu au dixième jour (95).

Ces inconvénients semblent moins fréquemment rapportés avec les APAP. Il a été décrit, avec la risperidone d'action prolongée, peu ou pas de douleur au point d'injection et de rares réactions cutanées (169). Les patients avaient une attitude favorable vis-à-vis de leur traitement. Dans une étude suivant durant un an des patients traités par la risperidone d'action prolongée, la douleur au point d'injection (initialement cotée par les patients à 18/100 mm en moyenne) diminuait au cours du temps (11/100 mm à la fin de l'étude) (170). Selon cette même étude, des réactions cutanées survenaient chez moins d'un patient sur cinq, toutes intensités confondues. Il n'y a pas eu de réaction cutanée sévère, ni aucun cas d'abcès, nécrose musculaire, neuropathie ou réaction systémique.

Les risques de surdosage involontaire et d'intoxication médicamenteuse volontaire sont sensiblement diminués, voire éliminés, avec la forme injectable d'action prolongée (69), (171).

5.2.6. La question du coût

Le coût des formes d'action prolongée fait partie des arguments avancés par les

personnes questionnant leur utilisation. Si le coût du traitement en lui-même est certes supérieur à celui de la molécule équivalente en forme orale, il doit être mis en perspective avec les coûts liés aux hospitalisations pour rechute. Rechutes et réhospitalisations, dont nous avons vu qu'elles sont diminuées avec un traitement d'action prolongée.

Une étude menée en Allemagne a comparé le coût et l'efficacité après cinq ans de traitement pour la risperidone d'action prolongée, le decanoate d'haloperidol et un AP2G par voie orale. Elle conclut à la supériorité de la risperidone d'action prolongée, avec un moindre coût total et une meilleure efficacité que les deux autres options thérapeutiques (172). Des résultats similaires ont été retrouvés en France, après observation de deux ans de traitement par risperidone d'action prolongée : la forme injectable à libération prolongée permet une meilleure continuité du traitement, elle réduit les rechutes ainsi que le niveau des ressources consommées et par conséquent permet une diminution des coûts (173). Des études menées au Royaume-Uni et aux États-Unis concluent dans le même sens (174), (175).

D'autres auteurs se sont attachés à comparer les différents APAP sur ce point (176), (177), (178). Les méthodologies employées et les pays où se sont tenues ces études étant différents, il ne nous est pas possible d'en tirer des conclusions quant à la supériorité d'une molécule.

Nous résumons ci-dessous les arguments pour et contre l'utilisation des APAP dans le traitement des premiers épisodes psychotiques :

Pour	Contre
Amélioration de l'observance du traitement et limitation du risque de rechute liée à un défaut d'observance.	En raison des incertitudes diagnostiques demeurant après un premier épisode psychotique, la prescription d'un traitement d'action prolongée peut être stigmatisante et altérer la qualité des relations thérapeutiques.
Si une rechute survient, elle est due à une autre raison que la mauvaise observance.	Le patient peut assimiler sévérité de la maladie et traitement injectable, et être découragé dans ses tentatives de rétablissement.
Permet à l'équipe soignante d'être avertie si le patient ne prend pas son traitement.	Le patient peut avoir un sentiment de stigmatisation et en être grandement affecté.
Nombre de réhospitalisations moins élevé.	Pour les patients chez lesquels le premier épisode a une issue favorable, l'objectif est une diminution progressive des doses d'antipsychotiques, ce qui ne correspond pas aux objectifs traditionnels d'un traitement d'action prolongée.
Pas de nécessité d'une prise quotidienne du traitement.	L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est plus long à atteindre.
Certains sujets, au niveau de fonctionnement élevé, sont susceptibles de préférer la forme d'action prolongée.	En cas d'effet indésirable, il est difficile d'ajuster rapidement les doses d'APAP ; il peut en résulter un impact négatif sur l'adhésion au traitement en cette période critique.
Certains sujets, à bas niveau de fonctionnement, sont susceptibles de préférer la forme d'action prolongée	L'existence d'effets indésirables peut être plus inquiétante pour le patient, étant donné que ces effets risquent de nécessiter plus de temps pour disparaître.
Caractéristiques pharmacocinétiques avantageuses (pas de problème d'absorption digestive ni d'effet de premier passage hépatique, faible variation des taux sériques entre deux prises).	Existence éventuelle d'une douleur au site d'injection et/ou d'autres effets secondaires cutanés.
Risque réduit de surdosage intentionnel ou accidentel.	Dans le cas du pamoate d'olanzapine, nécessité d'une surveillance en milieu hospitalier durant 3h au minimum.
Bonnes tolérance et sécurité d'utilisation, qui sont susceptibles d'avoir un effet favorable sur l'adhésion.	Nécessité de prendre en considération les effets secondaires au long cours (prise de poids et risque cardio-vasculaire, allongement du QT, élévation du taux de prolactine).
Peut participer à garantir un contact plus régulier entre le patient et l'équipe soignante.	Coût du traitement par APAP.
Le meilleur moment pour prescrire un traitement d'action prolongée est possiblement celui qui précède la sortie de l'hôpital.	
Probable prévention d'une détérioration cognitive.	
Diminution du coût global des soins.	

Tableau II. Arguments pour et contre l'utilisation des APAP dans le traitement des premiers épisodes psychotiques, d'après Kim et De Berardis (179) et (180).

5.3. Évolution des recommandations

La question de la prescription d'un APAP dans les schizophrénies débutantes, et tout particulièrement dès le premier épisode psychotique, n'a été posée par les guidelines internationales que depuis ces dernières années.

Avant le développement des AP2G et de leurs formes d'action prolongée, les traitements d'action prolongée n'avaient pas été considérés comme un traitement de première intention. Dans la conférence de consensus française de 1994, les NAP étaient recommandés dans les formes multi-épisodes, en priorité chez les patients non observants ou ayant une pathologie sévère (125). En 2003, la conférence de consensus française sur les schizophrénie débutantes conseillait l'utilisation des AP2G par voie orale en première intention, afin d'améliorer la tolérance du traitement (28). Cette même conférence ne préconisait l'emploi des NAP que chez les patients non observants. Le premier APAP était alors commercialisé depuis peu ; les experts en discutaient déjà l'intérêt : « *Aujourd'hui, en raison de leur efficacité thérapeutique et de leur profil pharmacologique intéressant, les antipsychotiques atypiques sont de plus en plus utilisés en première intention. Leurs formules à libération prolongée, actuellement en cours de commercialisation, permettront peut-être à efficacité équivalente d'améliorer encore la qualité de vie des patients psychotiques, très précocement dès la phase initiale de la maladie. Elles représentent un outil thérapeutique supplémentaire qu'il ne faut pas négliger dans une population dont il faudrait préciser les caractéristiques cliniques* » (28).

Au niveau international, dès 1998, Kane et al. proposaient qu'un traitement injectable d'action prolongé soit envisagé par le prescripteur pour tout patient nécessitant un traitement au long cours (181). Ils apportaient deux précisions : 1) les patients qui prennent leur traitement de façon irrégulière sont de très bons candidats pour cette option thérapeutique, 2) même si le patient refuse initialement, le prescripteur devrait continuer à tenter de lui faire percevoir les avantages d'un traitement d'action prolongée, à travers le processus d'alliance thérapeutique. Le traitement d'action prolongée sera à instaurer dès que possible après l'amélioration des manifestations aiguës.

Il n'existait pas de position unanime dans les recommandations faites par les sociétés savantes au sujet de la prescription d'APAP lors d'un premier épisode psychotique :

- L'American Psychiatric Association (APA) en 2004 : ne mentionne pas le point (18).
- La Canadian Psychiatric Association (CPA) en 2005 : ne mentionne pas le point, les APAP sont envisagés en 2ème ou 3ème étape du traitement de maintenance (74).

- La Haute Autorité de Santé (HAS) Française en 2007 : donnait des recommandations générales, dans son guide « affection de longue durée » consacré aux schizophrénies. Les antipsychotiques d'action prolongée sont recommandés dans la prévention des rechutes chez les patients non observants. Ces traitements peuvent également être « préférés pour certains patients » (16). Le cas des premiers épisodes psychotiques et de l'entrée dans une pathologie schizophrénique n'est pas spécifiquement abordé.
- La Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) en 2009 : considère qu'il est nécessaire de réaliser d'autres études pour déterminer si la prescription des NAP et de la risperidone d'action prolongée se révélerait bénéfique ou désavantageuse (79).
- La British Association for Psychopharmacology en 2011 : ne statue pas sur la place des APAP dans le traitement des premiers épisodes psychotiques, en raison du manque d'études comparant sur le long terme formes injectables et formes orales (75).
- Le Texas Medication Algorithm Project en 2007 : estime que les APAP peuvent être utilisés à n'importe quel stade de la maladie chez les patients non compliants (182).
- La World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) en 2012 : recommande l'emploi de formes d'action prolongée quand le patient exprime une préférence pour celles-ci, afin d'assurer la compliance (183).

Différents avis d'experts mettent en avant l'indication des APAP dans un premier épisode psychotique selon la préférence des patients (128), (184), (185). En 2009, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) soulignait, lui-aussi, l'importance à donner au choix du patient (186).

5.4. État des lieux des recommandations actuelles

5.4.1. Canadian Psychiatric Association

En 2013, la Canadian Psychiatric Association (CPA) a mis à disposition des cliniciens une série de recommandations concernant l'utilisation des APAP.

Selon la CPA, la prescription d'un APAP doit être discutée avec les patients et leurs familles, pour toutes les phases de la maladie schizophrénique, notamment pendant la

période critique des 2 à 5 premières années (187). Il est recommandé de développer des stratégies collaboratives en fournissant toutes les informations nécessaires au patient - et à son entourage - ainsi qu'en prenant en compte son avis.

Il est précisé aux cliniciens que l'opinion des patients à l'égard du traitement, et leur acceptation de celui-ci, est un phénomène dynamique. Après avoir connu une période de stabilité clinique, les patients sont susceptibles d'adopter une attitude plus positive au sujet de leur traitement et d'avoir expérimenté une relation thérapeutique de meilleure qualité, ce qui les place dans de meilleures conditions pour déterminer leur préférence entre un traitement oral ou injectable d'action prolongée.

En cas de mauvaise observance, ou de doute sur ce point, un traitement par APAP doit particulièrement être envisagé. Il en sera fait usage, presque constamment, dans les situations de soins sous contrainte, d'autant plus qu'il sera nécessaire d'éviter que le patient ou un tiers ne soit blessé (in)volontairement.

Il n'est pas indispensable d'obtenir une stabilisation complète sous forme orale, avant de mettre en place un traitement injectable d'action prolongée, en particulier si le patient refuse le traitement oral, sous réserve d'avoir employé une dose-test. Cette stratégie thérapeutique peut se révéler d'autant plus pertinente que le patient est pris en charge pour un premier épisode psychotique.

5.4.2. Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie

En 2014, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN) est la première société savante à avoir recommandé la proposition systématique d'APAP comme traitement de première ligne au cours d'un premier épisode psychotique (124). De manière plus générale, les recommandations formulées dans cette publication concernent les NAP et les APAP.

Les APAP sont indiqués en première intention dans le traitement de la schizophrénie et des autres troubles délirants, ainsi que dans le traitement du trouble schizo-affectif.

Seuls les APAP sont recommandés pour traiter la maladie schizophrénique dès sa phase initiale : idéalement ils seront à instaurer dès le premier épisode. Si le patient n'était pas auparavant sous forme retard, il est préconisé d'instaurer un traitement par APAP dès la première récurrence.

Concernant le choix de la molécule parmi les différents APAP, il sera déterminé par le rapport bénéfice/risque. Sachant que dans les situations où les APAP sont recommandés

en première intention, les experts font passer le pamoate d'olanzapine en deuxième ligne en raison du risque de syndrome post-injection.

Afin de favoriser la compréhension des bénéfices d'un traitement d'action prolongée et son acceptation par le patient, il convient d'apporter au patient des informations sur les avantages et inconvénients de cette forme galénique.

Le traitement par APAP est à débiter de préférence après une période initiale de traitement par la forme orale de la même molécule, qui aura lieu durant la durée nécessaire à l'obtention d'une posologie efficace et bien tolérée. La posologie de la forme d'action prolongée correspondra à la posologie équivalente quotidienne par voie orale.

Il est recommandé, lors de l'instauration du traitement, d'effectuer le relais vers la forme d'action prolongée avant la fin de l'hospitalisation temps plein. Le passage à la forme d'action prolongée peut également être réalisé durant la prise en charge ambulatoire.

5.4.3. National Institut for Health and Care Excellence

En Angleterre, les recommandations du National Institut for Health and Care Excellence (NICE) ont été mises à jour en 2014. Le NICE préconise de prescrire un traitement d'action prolongée chez les patients qui expriment leur préférence pour cette forme après un épisode aigu, ainsi que chez les patients pour lesquels un des objectifs prioritaires de soins consiste à éliminer les problèmes de non-compliance occulte (qu'elle soit volontaire ou non) (69).

Il n'est pas précisé à quels patients s'adresse le traitement par APAP, sur le plan de l'ancienneté de la maladie schizophrénique.

En revanche, dans la prise en charge d'un premier épisode psychotique, le NICE recommande de proposer un traitement antipsychotique par voie orale, en association avec des interventions psychologiques (thérapie cognitive, thérapie familiale). Ce traitement antipsychotique ne doit pas être prescrit devant des manifestations psychotiques débutantes avant un avis psychiatrique spécialisé. Le choix du traitement antipsychotique devrait être réalisé par le psychiatre et le patient ensemble, après que le patient ait été informé des bénéfices attendus et des effets indésirables potentiels de chaque médicament. Il appartient également au psychiatre d'évaluer l'existence d'un syndrome de stress post-traumatique en lien avec l'expérience d'un traumatisme qui précède ou accompagne la survenue des premières manifestations psychotiques.

5.4.4. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists

Les très récentes recommandations cliniques du Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) concernent la prise en charge des sujets à ultra haut risque, du premier épisode psychotique, ainsi que des psychoses chroniques (85). Publiées en 2016, ces recommandations précisent l'utilisation des APAP dans le traitement d'un premier épisode psychotique.

Le RANZCP conseille de proposer un traitement par APAP précocement au cours de l'évolution clinique d'une pathologie schizophrénique. L'utilisation des APAP est particulièrement recommandée lorsqu'il s'agit de la préférence du patient, lorsque l'observance du traitement est mauvaise ou incertaine, lorsqu'il est obtenu une faible réponse au traitement per os.

Si les recommandations les plus récentes tendent à s'accorder sur une utilisation de plus en plus précoce et plus systématique des APAP dans la prise en charge des schizophrénies, il n'existe actuellement pas de niveau de preuve suffisant pour conseiller l'utilisation d'un APAP en particulier (81).

L'AFPBN préconise l'utilisation des APAP en première intention, à l'exception du pamoate d'olanzapine, en raison du risque de syndrome post-injection (124). La RANZCP recommande, elle aussi, de n'avoir recours au pamoate d'olanzapine que s'il est possible d'effectuer une surveillance en établissement hospitalier durant les deux heures suivant l'injection (85).

À l'heure actuelle, il semble donc rationnel et raisonnable d'orienter le choix de l'APAP selon les critères que rappelle la RANZCP :

- la préférence individuelle du patient, après lui avoir expliqué les risques et les bénéfices potentiels des différents traitements,
- la réponse aux traitements antérieurs, si connue,
- la réponse clinique à un traitement antipsychotique correctement mené,
- la tolérance individuelle,
- les effets indésirables potentiels à long terme.

5.5. Une option thérapeutique sous-employée ?

Selon les données de la littérature, les traitements d'action prolongée sont

relativement peu utilisés en pratique clinique courante. En 1992, alors que seuls les NAP étaient à disposition des prescripteurs, Glazer et Kane rapportaient que les NAP n'étaient prescrits que dans 20 % des cas, en raison de leurs effets indésirables souvent invalidants et de leur association à une représentation stigmatisante de la maladie (188). La mise sur le marché des antipsychotiques atypiques, plus efficaces sur l'ensemble de la symptomatologie (positive, négative, cognitive) et mieux tolérés au niveau neurologique, a été évoquée pour expliquer la diminution de prescription des formes retard (NAP) (171). Néanmoins, les AP2G n'ont pas considérablement permis d'améliorer l'observance des patients.

Le traitement d'action prolongée, nous l'avons vu, permet d'améliorer l'observance et permet de diminuer le risque de rechute. De plus, les APAP ont actuellement des indications précoces et bien définies par les recommandations les plus récentes. Cependant, des études ont relevé des taux d'utilisation plutôt faibles, et ce dans différents pays.

De manière globale, les APAP sont relativement peu prescrits en pratique clinique courante, avec, selon les pays et les études, une prescription concernant environ un quart à un tiers des patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie (81). En Angleterre, Barnes et al. retrouvaient qu'environ un tiers des patients suivis pour schizophrénie recevaient un APAP (189) En France, Fourrier et al. ont rapporté une prescription de traitement d'action prolongée chez 23,5% des patients schizophrènes (190). D'après les résultats de West et al. (191) en 2008, 17,6% des psychiatres américains interrogés avaient initié un tel traitement, tandis que Lambert et al. estimaient que seuls 5% des patients schizophrènes américains recevaient cette même forme thérapeutique en 2003 (192). L'utilisation serait également très restreinte au Canada, avec possiblement 6,3% de prescription (184).

Une étude menée en 2007, auprès de 182 psychiatres français, visait à mieux connaître l'utilisation des traitements antipsychotiques d'action prolongée. Les psychiatres indiquaient prescrire les APAP en cas de mauvaise observance, de maladie chronique avec des rechutes et des hospitalisations récurrentes, une stabilisation difficile à obtenir, une reconnaissance partielle des troubles. Les NAP étaient préférentiellement prescrits chez des patients « aux comportements agressifs, violents ou perturbateurs ». Selon cette étude, « les patients présentant un premier épisode psychotique » est un des critères de décision les moins fréquemment cités pour l'instauration d'un APAP (et encore plus pour un NAP). Le traitement d'action prolongée n'est que peu ou pas prescrit, étant encore perçu comme stigmatisant à la fois pour le patient et pour le prescripteur (193).

Par ailleurs, Samalin et al. soulignent que les psychiatres ont tendance à sous-estimer la mauvaise observance chez leurs patients (45% des patients dans leur étude) (194). Ils ajoutent que ce constat a été rapporté dans d'autres études (Heres et al. (195), Llorca (196), Remington et al. (197)). Cette croyance erronée semble associée à la réticence des psychiatres à prescrire un traitement antipsychotique d'action prolongée lorsque les patients font preuve d'une bonne observance avec un traitement par voie orale. West et al. font une observation encore plus négative dans leur étude : si les psychiatres participants pensent réellement que des patients sont peu observants, ils sous-utilisent néanmoins les traitements d'action prolongée chez ces patients (191). Avant même la prescription effective, les psychiatres semblent réticents à informer leurs patients sur le traitement d'action prolongée et même à ne serait-ce qu'envisager cette option thérapeutique.

6. Enquête au sujet de la prescription précoce d'antipsychotiques d'action prolongée dans la schizophrénie

6.1. Description de l'enquête

6.1.1. Contexte

Les plus récentes recommandations de bonnes pratiques insistent sur l'intérêt d'un recours précoce à un traitement par APAP dans la prise en charge des schizophrénies débutantes, dans la mesure du possible dès le premier épisode. Ceci, afin de prévenir les rechutes et les réhospitalisations, d'améliorer le pronostic clinique de ces pathologies et de préserver l'insertion socio-professionnelle des patients.

Néanmoins, tant en France que dans d'autres pays, les données de la littérature rapportent une faible prescription des APAP, a fortiori dans un premier épisode psychotique.

Nous avons souhaité analyser, à l'échelle de la Loire-Atlantique, les pratiques et opinions des psychiatres prescripteurs d'APAP chez les patients schizophrènes et, tout particulièrement, dans les schizophrénies débutantes.

6.1.2. Objectifs

Objectif principal :

Décrire les habitudes de prescription des psychiatres hospitaliers de Loire-Atlantique en matière de traitement antipsychotique, en particulier pour la prescription d'APAP. Mettre en parallèle les prescriptions des psychiatres interviewés et les recommandations actuelles.

Objectifs secondaires :

1) Recueillir l'opinion des psychiatres prescripteurs d'APAP sur l'utilisation de ce traitement dans les schizophrénies débutantes.

2) Rechercher une éventuelle évolution inter-générationnelle des pratiques de prescription des psychiatres et/ou de leur opinion sur la prescription d'APAP dans les schizophrénies débutantes.

6.2. Méthode et déroulement de l'enquête

6.2.1. Type d'enquête

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale, effectuée auprès de psychiatres hospitaliers en Loire-Atlantique, thésés avant 2016. Notre enquête comprend une partie qualitative et une partie quantitative. Elle a été réalisée à l'aide d'un questionnaire proposé lors d'entretiens individuels.

6.2.2. Description de l'échantillon

Critères d'inclusion :

- être psychiatre,
- exercer en service hospitalier de psychiatrie en Loire-Atlantique,
- exercer dans un service de secteur,
- donner son accord pour répondre au questionnaire.

Critères d'exclusion :

- être interne, médecin non-thésé ou faisant fonction d'interne,
- ne pas prendre en charge de patients schizophrènes dans sa pratique courante,
- ne pas prescrire d'APAP et de NAP dans sa pratique courante.

L'échantillon auquel notre questionnaire a été soumis compte 21 psychiatres répartis en trois catégories comptant chacune 7 psychiatres. Ces catégories correspondent à l'ancienneté d'exercice après obtention du diplôme de docteur en psychiatrie : strictement moins de 10 ans ([1 ; 10[), de 10 ans à moins de 20 ans ([10 ; 20[), 20 ans et plus ([20 ; ∞[).

Les effectifs ont été définis par compromis entre deux tendances contraires : 1) obtenir le plus large échantillon possible avec un souci de représentativité et de plus grande puissance statistique, et 2) composer avec les contraintes (contrainte de temps, nombre de psychiatres « disponibles » dans chaque catégorie d'ancienneté) afin d'obtenir des effectifs égaux dans chacune des trois catégories.

Nous avons effectué une première vérification de l'ancienneté d'exercice de chaque psychiatre à partir de l'année de soutenance de thèse (selon les données disponibles via la Bibliothèque InterUniversitaire de Santé à Paris et SUDOC – Service Universitaire de Documentation).

6.2.3. Description du questionnaire

Chaque psychiatre participant à notre enquête s'est vu soumettre un questionnaire, comportant des questions fermées et des questions ouvertes, lors d'un entretien directif.

Le questionnaire complet est présenté en annexe (Annexe F).

Les questions ont été rédigées de sorte que le déroulement du questionnaire dure de 30 à 45 minutes.

Le questionnaire a été présenté via Google Form, outil mis à disposition par Google pour générer des formulaires en ligne et traiter les résultats (effectifs et pourcentages).

Les prises en charge ciblées par notre questionnaire sont les prises en charge de patients diagnostiqués schizophrènes. Les patients traités par antipsychotique d'action prolongée mais ayant reçu un autre diagnostic* ne sont pas pris en compte dans notre enquête.

Le questionnaire comporte cinq parties :

A) Conditions sine qua non : vérification de l'accord pour participer et des critères d'exclusion.

B) Données sur les psychiatres : questions sur les caractéristiques professionnelles (conditions d'exercice, année depuis laquelle le psychiatre est docteur en psychiatrie, tranche d'années d'exercice, ville d'internat).

C) Prise en charge des patients schizophrènes : questions portant sur la prescription

* tel que trouble schizo-affectif, autre délire chronique, trouble schizophréniforme, trouble bipolaire, trouble (vieilli) grave du développement de l'enfant.

d'antipsychotiques dans la prise en charge de patients schizophrènes quelle que soit la durée de leur maladie. Ces questions concernaient : les modalités de prise en charge de ces patients, les avantages et inconvénients d'un traitement antipsychotique d'action prolongée par voie injectable, les facteurs intervenant dans la décision de prescrire un traitement antipsychotique d'action prolongée, le moment à partir duquel les psychiatres considèrent la possibilité de prescrire un traitement d'action prolongée, les cas de nécessité d'arrêt d'un traitement d'action prolongée.

D) Cas d'un premier épisode psychotique évoquant une entrée dans une maladie schizophrénique : questions portant sur les molécules les plus fréquemment prescrites (par voie orale puis en traitement d'action prolongée), l'information du patient sur l'existence d'un traitement d'action prolongée, l'éventuelle existence d'une prescription d'APAP dans un tel cas, ainsi que l'opinion sur les bénéfices attendus d'un traitement par APAP dans ce cas précis.

E) « Pour terminer » : les psychiatres étaient invités à préciser l'évolution de leur point de vue sur la place des traitements d'action prolongée dans la schizophrénie, ainsi qu'à s'exprimer sur l'utilisation des APAP dans le traitement des prodromes de la schizophrénie.

6.2.4. Déroulement de l'enquête

Nous avons contacté par e-mail des psychiatres qui rentraient dans nos critères d'inclusion et d'exclusion.

Le questionnaire a été présenté aux psychiatres participants, au cours d'entretiens menés entre février et avril 2016. Dans la mesure du possible, nous avons réalisé ces entretiens de visu, à défaut par téléphone.

6.2.5. Retranscription et analyse des données

Les réponses au questionnaire ont été anonymisées : chaque psychiatre a reçu un numéro, correspondant à l'ordre de soumission des questionnaires. Les fichiers individuels de réponses étaient automatiquement numérotés en conséquence, à l'aide d'un module complémentaire ajouté à Google Form.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées avec le logiciel OpenOffice 4.

Concernant les questions fermées, les données présentent les effectifs et

pourcentages de chaque proposition.

Concernant les questions ouvertes, les réponses ont fait l'objet d'une analyse thématique et sémantique pour permettre l'exploitation des données. Plusieurs thèmes de réponse ont été dégagés pour chaque question.

Concernant les questions avec classement par fréquence, à savoir les questions portant sur les AVO et les APAP prescrits devant un premier épisode psychotique, nous avons choisi de demander aux psychiatres de citer uniquement les trois molécules les plus fréquemment prescrites.

6.3. Résultats

Nous détaillons ici les résultats de notre enquête. Leur analyse fera l'objet d'une discussion, dans le prochain chapitre de ce travail.

Pour obtenir l'effectif souhaité de 21 psychiatres auxquels soumettre notre questionnaire, nous avons été amenés à contacter un total de 32 psychiatres : 16 dans la catégorie strictement moins de 10 ans ([1 ; 10[), 9 dans la catégorie de 10 ans à moins de 20 ans ([10 ; 20[), 7 dans la catégorie 20 ans et plus ([20 ; ∞[).

Parmi eux, outre les 7 psychiatres qui ont répondu favorablement dans chaque catégorie et ont participé à notre enquête :

- dans la catégorie [1 ; 10[: 7 psychiatres n'ont pas répondu, 2 psychiatres ont répondu favorablement mais trop tardivement car l'échantillon était déjà constitué ;
- dans la catégorie [10 ; 20[: 2 psychiatres n'ont pas répondu.

Nous présentons ci-après les résultats obtenus à partir de l'analyse des réponses aux 21 questionnaires.

Tous les psychiatres qui ont participé ont donné leur accord, prennent en charge des patients schizophrènes et prescrivent des NAP ainsi que des APAP.

6.3.1. Description de l'échantillon de psychiatres

La population de notre échantillon comprenait 21 psychiatres.

Ces 21 psychiatres se répartissaient en un effectif de 7 psychiatres (33,3%) dans chacune des trois catégories d'ancienneté d'exercice ([1 ; 10[ans, [10 ; 20[ans, [20 ; ∞[ans).

Le lieu d'exercice était :

- Hôpital: Saint Jacques pour 12 psychiatres (57,1%), Georges Daumézon pour 7 psychiatres (33,3%), Saint Nazaire pour 2 psychiatres (9,6%).
- Exercice en unité : ouverte et fermée pour 10 psychiatres (47,6%), ouverte seulement pour 4 psychiatres (19,0%), fermée seulement pour 7 psychiatres (33,3%).

Les services dans lesquels exerçaient les psychiatres, l'année d'obtention du doctorat en médecine dans la spécialité psychiatrie, ainsi que la ville d'internat sont indiqués en annexe (Annexe G - Autres caractéristiques de l'échantillon).

6.3.2. Prise en charge des patients schizophrènes

a. Modalités et contextes de prise en charge des patients schizophrènes

Les 21 psychiatres de notre enquête sont amenés à prendre en charge des patients schizophrènes dans les différentes situations résumées dans le tableau suivant :

Phase de décompensation clinique	N = 21	100%
Stabilisation clinique	N = 21	100%
Hospitalisation	N = 21	100%
Consultation ambulatoire	N = 20	95,2%
Soins libres	N = 21	100%
Soins sous contrainte SPDT	N = 20	95,2%
Soins sous contrainte SPDRE	N = 18	85,7%

Tableau 12. Modalités et contextes de prise en charge des patients schizophrènes.

b. Perception des avantages et inconvénients des antipsychotiques d'action prolongée par voie injectable par rapport à une forme orale en prise quotidienne

Avantages pour le prescripteur

Les réponses données par les psychiatres ont été regroupées en 14 thématiques, classées de la plus citée à la moins citée. Les thématiques citées par plus de 10% des psychiatres sont encadrées.

- 1) meilleure observance du traitement, selon 15 psychiatres (71,4%)
 - 2) meilleure visibilité pour le praticien de la qualité de l'observance ou de l'apparition d'un défaut d'observance, selon 11 psychiatres (52,4%)
 - 3) plus grande efficacité du traitement avec une meilleure stabilité clinique de la pathologie, selon 9 psychiatres (42,9%)
 - 4) suivi plus étoffé (prise en charge conjointe avec les infirmiers du CMP) et plus rapproché, selon 9 psychiatres (42,9%)
 - 5) meilleures caractéristiques pharmacocinétiques (stabilité des taux plasmatiques), selon 5 psychiatres (23,8%)
 - 6) diminution de la posologie quotidienne, et moindre dose cumulée administrée, selon 4 psychiatres (19%)
 - 7) meilleure tolérance, selon 4 psychiatres (19%)
 - 8) possibilité d'évaluer l'efficacité du traitement en toute « transparence » (car élimination du doute quant à l'observance), selon 3 psychiatres (14,3%)
 - 9) diminution des rechutes, selon 3 psychiatres (14,3%)
- 10) la négociation de posologie est moins présente - ou ne l'est plus du tout - lors des consultations, selon 2 psychiatres (9,5%)
 - 11) plus grande souplesse d'adaptation posologique avec la possibilité d'ajout ponctuel d'un traitement PO, selon 2 psychiatres (9,5%)
 - 12) support pour apporter une information plus développée au patient au sujet du traitement (notamment sur les avantages et inconvénients des APAP), selon 1 psychiatre (4,8%)
 - 13) plus grande alliance thérapeutique, selon 1 psychiatre (4,8%)
 - 14) matérialise le cadre pour les soins sous contrainte avec introduction d'une logique (« présence aux rendez-vous pour les injections <=> maintien en programme de soins, tandis qu'absence <=> réintégration en hospitalisation complète »), selon 1 psychiatre (4,8%).

Inconvénients pour le prescripteur

Les réponses données par les psychiatres ont été regroupées en 15 thématiques, classées de la plus citée à la moins citée.

- 1) difficulté à faire accepter le traitement au patient en raison de la voie d'administration par injection, selon 8 psychiatres (38,1%)
- 2) introduction d'un biais dans la relation thérapeutique («plainte de l'injection car le patient veut arrêter son traitement », « fausse impression d'alliance car soumission du patient », « renforcement de l'hostilité car le traitement est vécu comme imposé », « le psychiatre doit prendre une position haute plus autoritaire »), selon 6 psychiatres (28,6%)
- 3) latence pour observer l'effet après l'injection (lors des « changements de posologie en raison de la clinique ou d'effets indésirables », ou en cas de « nécessité d'interrompre le traitement à cause d'un problème somatique intercurrent »), selon 6 psychiatres (28,6%)
- 4) aucun inconvénient, selon 4 psychiatres (19%)
- 5) nécessité d'une surveillance en milieu hospitalier après l'injection (en référence au pamoate d'olanzapine), selon 3 psychiatres (14,3%)
- 6) effets indésirables liés à la voie d'administration (« douleur au point d'injection », « peau cartonnée et/ou oedème du site d'injection »), selon 2 psychiatres (9,5%)
- 7) formation parfois insuffisante des infirmiers libéraux sur les modalités d'administration, selon 2 psychiatres (9,5%)
- 8) maniement moins aisé (concernant l'adaptation de posologie ou le changement de molécule), selon 2 psychiatres (9,5%)
- 9) pharmacocinétique (« problème d'absorption », « problème pour les équivalences posologiques qui en pratique ne correspondent pas toujours à celles indiquées par le laboratoire »), selon 2 psychiatres (9,5%)
- 10) arrêt de la fabrication d'un produit, selon 1 psychiatre (4,8%)
- 11) coût du traitement, selon 1 psychiatre (4,8%)

- 12) accès au traitement à l'étranger (« traitement non disponible » et « crainte par le patient d'une stigmatisation »), selon 1 psychiatre (4,8%)
- 13) gêne, ressentie par le psychiatre, de prescrire un traitement dont l'administration est douloureuse, selon 1 psychiatre (4,8%)
- 14) nombre restreint de molécules disponibles sous la forme APAP (impliquant le « choix d'un traitement en fonction de cette contrainte plutôt que selon le profil d'efficacité clinique ou de tolérance »), selon 1 psychiatre (4,8%)
- 15) dimension plus passive du patient par rapport à la prise de son traitement, selon 1 psychiatre (4,8%).

Avantages pour le patient, perçus par les psychiatres

Les réponses données par les psychiatres ont été regroupées en 13 thématiques, classées de la plus citée à la moins citée.

- 1) liberté et simplicité du traitement (« il n'y a pas la contrainte quotidienne de la prise du traitement à laquelle il faut penser », ce qui « permet de gagner en qualité de vie », notamment « pour les gens actifs »), selon 13 psychiatres (61,9%)
- 2) plus grande observance et continuité du traitement (« le patient est rassuré de ne pas risquer d'oublier son traitement », « si le patient ne se présente pas à son rendez-vous, il est rappelé par l'infirmier »), selon 12 psychiatres (57,1%)
- 3) plus grande efficacité et meilleure stabilité clinique (« certains patients reconnaissent qu'ils se sentent mieux avec le traitement retard »), selon 10 psychiatres (47,6%)
- 4) meilleure tolérance, selon 8 psychiatres (38,1%)
- 5) davantage de rencontres avec l'équipe infirmière (« le patient est rassuré car l'équipe est présente et veille sur lui », « les entretiens lui permettent de parler (pour les gens isolés) », « ça permet de renforcer l'alliance via le lien humain »), selon 6 psychiatres (28,6%)
- 6) diminution de la stigmatisation ressentie vis-à-vis de soi-même (« "oubli" de la maladie », ce qui permet d'avoir « une meilleure image de soi »), selon 3 psychiatres (14,3%)

- 7) préservation des capacités cognitives (il était précisé : «avec les APAP, pas avec les NAP »), selon 3 psychiatres (14,3%)
 - 8) discrétion avec cette forme d'administration, ce qui permet une diminution de la crainte d'être stigmatisé par les autres, selon 3 psychiatres (14,3%)
 - 9) sentiment de sécurité en lien avec l'injection-piqûre (« fonction symbolique de protection », « association à l'idée de vaccin »), selon 3 psychiatres (14,3%)
- 10) préservation de l'insertion sociale, selon 2 psychiatres (9,5%)
 - 11) amélioration de la qualité du lien avec les proches (« car il n'y a plus de tension autour de la prise du traitement », « car les proches sont rassurés »), selon 2 psychiatres (9,5%)
 - 12) regain de maîtrise sur son traitement par rapport à un traitement uniquement PO (« le patient peut ajuster lui-même, si besoin, un ajout PO tout en ayant une base de sécurité avec l'IM »), selon 1 psychiatre (4,8%)
 - 13) être rassuré de savoir que le traitement sera réévalué tous les mois, selon 1 psychiatre (4,8%).

Inconvénients pour le patient, perçus par les psychiatres

Les réponses données par les psychiatres ont été regroupées en 11 thématiques, classées de la plus citée à la moins citée.

- 1) problèmes de tolérance générale (plainte de sédation les premiers jours après l'injection) et locale (douleur et/ou oedème au point d'injection, à distance de celle-ci), selon 10 psychiatres (47,6%)
- 2) contraintes liées à l'« hétéro-administration » du traitement (injection faite par un infirmier au CMP ou en libéral tandis que le traitement PO est pris par le patient lui-même, contrainte du lieu et horaire de rendez-vous pour les patients actifs, contrainte spécifique à la surveillance du pamoate d'olanzapine), selon 9 psychiatres (42,9%)
- 3) perte de contrôle sur la prise du traitement (« perte de liberté d'arrêter son traitement », « ne plus pouvoir "jouer" avec », « perte d'une certaine maîtrise

subjective du traitement »), selon 9 psychiatres (42,9%)

4) douleur durant l'injection elle-même, selon 9 psychiatres (42,9%)

5) possible éprouvé d'effraction dans le corps (« effraction de l'enveloppe cutanée », « vécu d'intrusion dans le corps », « atteinte de l'intégrité physique »), selon 9 psychiatres (42,9%)

6) possible atteinte de la pudeur (« intrusion dans l'intimité », vécu d'« humiliation avec l'injection au niveau du muscle fessier »), selon 4 psychiatres (19%)

7) stigmatisation (« sensation d'être enfermé dans la pathologie psychiatrique », «avoir un traitement sous forme IM c'est être considéré comme dangereux »), selon 3 psychiatres (14,3%)

8) alimentation de certaines idées délirantes (empoisonnement, agression sexuelle), selon 2 psychiatres (9,5%)

9) moindre réactivité en cas d'adaptation des doses avec nécessité d'attendre la prochaine injection, selon 2 psychiatres (9,5%)

10) disponibilité du produit (« ruptures ponctuelles de stock et nécessité d'anticiper la commande du traitement », « l'accessibilité aux traitements les plus récents n'est pas toujours possible selon les pays »), selon 1 psychiatre (4,8%)

11) dimension de passivité chez certains patients, qui peuvent se montrer moins engagés dans leurs soins, selon 1 psychiatre (4,8%).

c. Facteurs intervenant dans la décision de privilégier un traitement injectable d'action prolongée

Les facteurs suivants ont été proposés aux psychiatres dans notre questionnaire. Le tableau 13 précise pour chacun d'entre eux le nombre (N) et le pourcentage de psychiatres qui en tiennent compte.

	Systématiquement	Dans une majorité de cas	Dans une minorité de cas	Jamais
Tableau clinique	N = 5 23,8%	N = 11 52,4%	N = 4 19,0%	N = 1 4,8%
Nombre de rechutes antérieures	N = 11 52,4%	N = 8 38,1%	N = 2 9,5%	N = 0 0,0%
Qualité de l'adhésion antérieure aux soins	N = 10 47,6%	N = 10 47,6%	N = 1 4,8%	N = 0 0,0%
Durée de Psychose non traitée	N = 10 4,8%	N = 6 28,6%	N = 11 52,4%	N = 3 14,2%
Modes de soins (sous contrainte ou libres)	N = 1 4,8%	N = 9 42,9%	N = 7 33,3%	N = 4 19,0%
Information* récente sur le bénéfice d'un APAP par rapport à un AP per os	N = 0 0,0%	N = 4 19,0%	N = 13 62,0%	N = 4 19,0%

*exemples de sources d'informations : littérature médicale, congrès, visiteur médical ou document d'un laboratoire pharmaceutique, échange avec un collègue.

Tableau 13. Facteurs pris en compte dans la décision de privilégier un traitement injectable d'action prolongée – facteurs proposés dans le questionnaire.

Concernant le facteur « Modes de soins (sous contrainte ou libres) », 17 psychiatres ont indiqué en tenir compte. Ils ont apporté les précisions suivantes à leur réponse :

- 10 d'entre eux (47,6% de l'ensemble des psychiatres) ne font pas de distinction entre les mesures de SPDT et SPDRE dans leur décision de privilégier un traitement injectable d'action prolongée. Ces deux mesures les conduisent à privilégier une forme injectable d'action prolongée plutôt qu'une forme orale en prise quotidienne.
- 3 d'entre eux (14,3% de l'ensemble des psychiatres) vont nettement plus, voire systématiquement, privilégier un traitement injectable d'action prolongée en cas de SPDRE ; tandis que dans le cas de SPDT, ce choix dépendra de l'existence de rechutes sur mauvaise observance.
- 2 d'entre eux (11,8%) ont insisté sur la responsabilité du psychiatre en cas d'acte médico-légal du patient, plus importante en cas de SPDRE qu'en SPDT.

17/21 psychiatres (soit 81%) ont indiqué prendre en compte d'autres facteurs que ceux proposés par notre questionnaire.

Les réponses données par ces psychiatres ont été regroupées en 11 facteurs, classés du plus cité au moins cité :

- | |
|---|
| <p>1) choix du patient (à partir des « informations données par le psychiatre » et/ou ayant « appris l'existence de la forme injectable d'action prolongée par un autre patient » ou « par son entourage »), cité par 8 psychiatres (38,1% <u>de l'ensemble des psychiatres</u>)</p> <p>2) demande de la famille (épuiement de la famille, patient mineur), cité par 4 psychiatres (19%)</p> <p>3) mauvais insight (insuffisance ou absence de « conscience de la maladie », « conscience de la nécessité d'un traitement ou de soins », « déni des troubles »), cité par 3 psychiatres (14,3%)</p> |
|---|
- 4) antécédent de dangerosité psychiatrique, cité par 2 psychiatres (9,5%)
- 5) conditions de vie précaires (« patient SDF », « isolement social »), cité par 2 psychiatres (9,5%)
- 6) entourage non étayant (« opposé au traitement », « absent »), cité par 2 psychiatres (9,5%)
- 7) projet de formation ou projet professionnel (« entrée en ESAT », « reprise du travail », « faire des études »), cité par 2 psychiatres (9,5%)
- 8) âge du patient (d'autant plus en faveur d'un APAP que le patient est jeune), cité par 1 psychiatre (4,8%)
- 9) circonstances de crise (« elles facilitent une acceptation par le patient, ce qui ne serait pas forcément le cas hors décompensation »), cité par 1 psychiatre (4,8%)
- 10) déficit cognitif, cité par 1 psychiatre (4,8%)
- 11) tolérance meilleure sous forme injectable d'action prolongée (« lien avec la posologie réduite »), cité par 1 psychiatre (4,8%)

d. À partir de quand, dans l'évolution de la pathologie, envisager un traitement injectable d'action prolongée ?

Les réponses des psychiatres ont été regroupées en quatre propositions distinctes (1, 2, 3, 4). Elles sont présentées dans le tableau 14 :

Initialement	N = 11	52,4%
Dès le premier épisode (1)	N = 7	33,3%
Dès que le diagnostic est fait (2)	N = 4	19,1%
Selon l'évolution	N = 10	47,6%
En cas d'observance non satisfaisante (3)	N = 2	9,5%
En fonction des rechutes (4)	N = 8	38,1%

- Pour (1) et (2) : les réponses des psychiatres précisait que le diagnostic pouvait être remis en question, parfois tardivement selon l'évolution de la pathologie.
- Pour (3) et (4) : les réponses des psychiatres précisait la nécessité d'observer l'évolution de la pathologie.

Tableau 14. *Quand envisager un traitement injectable d'action prolongée ?*

Notons qu'un psychiatre a donné une réponse additionnelle : « seulement en cas de dangerosité psychiatrique (déli majeur des troubles et dangerosité pour lui-même ou pour autrui), dès le premier épisode ». Seule la réponse principale a été prise en compte, mais il nous paraissait utile de préciser cette deuxième réponse, qui apporte une nuance intéressante.

Notre question portait sur le fait d'envisager un traitement injectable d'action prolongée, pas de le prescrire. Les psychiatres ont précisé que, lorsqu'ils pensent à cette option thérapeutique, ils informent le patient de l'existence de cette forme.

e. Lorsque la nécessité d'arrêt du traitement injectable d'action prolongée s'impose au prescripteur

Cas des NAP

20 psychiatres (95,2%) ont déclaré avoir déjà dû arrêter un traitement par NAP.
1 psychiatre a déclaré ne pas s'être trouvé face à cette nécessité.

Selon ces 20 psychiatres, les raisons de cette décision étaient :

- 1) mauvaise tolérance, selon 19 psychiatres (90,5% de l'ensemble des psychiatres)
- 2) demande du patient (« ne veut plus de traitement retard », « demande un retour au per os », « refus de la piqûre indépendamment des effets secondaires »), selon 11 psychiatres (52,4%)
- 3) traitement non disponible (« rupture de stock » ou « arrêt de commercialisation, de production », temporaires ou définitifs), selon 7 psychiatres (33,3%)
- 4) efficacité insuffisante (« inefficacité », « symptômes résiduels »), selon 6 psychiatres

(28,6%)

- 5) changement d'antipsychotique, selon 3 psychiatres (14,3%)
- 6) difficultés techniques (« boule au niveau des points d'injection » au niveau glutéal), selon 1 psychiatre (4,8%)

Interrogés sur l'efficacité du traitement dans ces cas d'arrêt :

- 19 / 20 psychiatres ont estimé que le traitement était néanmoins efficace.
- 1 / 20 psychiatre a estimé que le traitement n'était pas efficace.

Cas des APAP

20 psychiatres (95,2%) ont déclaré avoir déjà dû arrêter un traitement par APAP.
1 psychiatre a déclaré ne pas s'être trouvé face à cette nécessité.

Selon eux, les raisons de cette décision étaient :

- 1) mauvaise tolérance, selon 18 psychiatres (85,7% de l'ensemble des psychiatres)
- 2) demande du patient (« ne veut plus de traitement retard », « demande un retour au per os », « refus de la piqûre (indépendamment des effets secondaires) », selon 14 psychiatres (66,7%)
- 3) efficacité insuffisante (« inefficacité », « symptômes résiduels »), selon 10 psychiatres (47,6%)
- 4) changement d'antipsychotique, selon 3 psychiatres (14,3%)
- 5) contrainte du protocole de surveillance (concernait le pamoate d'olanzapine), selon 1 psychiatre (4,8%).

Interrogés sur l'efficacité du traitement dans ces cas d'arrêt :

- 16 / 20 psychiatres ont estimé que le traitement était néanmoins efficace.
- 4 / 20 psychiatre ont estimé que le traitement n'était pas efficace.

6.3.3. Cas d'un premier épisode évoquant une entrée dans une pathologie schizophrénique

a. Antipsychotiques par voie orale les plus fréquemment prescrits

Dans le cas d'un patient présentant un premier épisode psychotique qui fait évoquer

une schizophrénie débutante, pour lequel un traitement spécifique est introduit, les psychiatres étaient invités à préciser l'AVO le plus fréquemment prescrit, puis le deuxième le plus fréquemment prescrit, et enfin le troisième le plus fréquemment prescrit.

Le tableau 15 indique le nombre (N) et le pourcentage de psychiatres pour chaque molécule.

	Fréquence de prescription dans un premier épisode psychotique			
	En tant que 1ère molécule	En tant que 2ème molécule	En tant que 3ème molécule	Au total
Amisulpride	/	/	N = 1 4,8%	N = 1 4,8%
Aripiprazole	N = 4 19,0%	N = 7 33,3%	N = 8 38,1%	N = 19 90,5%
Haloperidol	/	N = 2 9,5%	N = 1 4,8%	N = 3 14,3%
Olanzapine	N = 3 14,3%	N = 6 28,6%	N = 4 19,0%	N = 13 61,9%
Quetiapine	/	/	N = 3 14,3%	N = 3 14,3%
Risperidone	N = 14 66,7%	N = 6 28,6%	N = 1 4,8%	N = 21 100,0%
Zuclopenthixol	/	N = 1 4,8%	N = 2 9,5%	N = 3 14,3%
Aucune molécule	/	/	N = 1 4,8%	N = 1 4,8%

Tableau 15. Antipsychotiques par voie orale prescrits dans un premier épisode psychotique, en termes de fréquence (1er, 2ème et 3ème) de prescription par les psychiatres pour chaque molécule.

· N = nombre de psychiatres

· Les pourcentages indiqués sont les pourcentages du nombre de psychiatres (21 psychiatres).

· NB pour « en tant que 2ème molécule » : la somme des N = 22 car un psychiatre a cité ex-aequo «haloperidol-zuclopenthixol », chacune des 2 molécules s'est vue compter un point.

b. Antipsychotiques d'action prolongée les plus fréquemment prescrits

Dans le cas d'un patient présentant un premier épisode psychotique faisant évoquer une schizophrénie débutante, un traitement injectable d'action prolongée est introduit en relais de l'AVO. Les psychiatres étaient invités à préciser l'AVO le plus fréquemment

prescrit, puis le deuxième le plus fréquemment prescrit, et enfin le troisième le plus fréquemment prescrit.

Le tableau 16 indique le nombre (N) et le pourcentage de psychiatres pour chaque molécule.

	Fréquence de prescription dans un premier épisode psychotique			
	En tant que 1ère molécule	En tant que 2ème molécule	En tant que 3ème molécule	Au total
Aripiprazole à libération prolongée	N = 3 14,3%	N = 8 38,1%	N = 4 19,0%	N = 15 71,4%
Halopéridol (decanoate)	/	N = 3 14,3%	N = 1 4,8%	N = 4 19,0%
Olanzapine (pamoate)	N = 1 4,8%	N = 2 9,5%	N = 4 19,0%	N = 7 33,3%
Paliperidone (palmitate)	N = 9 42,9%	N = 5 23,8%	N = 3 14,3%	N = 17 81,0%
Risperidone microsphère	N = 8 38,1%	N = 2 9,5%	N = 2 9,5%	N = 12 57,1%
Zuclopenthixol (decanoate)	/	N = 2 9,5%	N = 3 14,3%	N = 5 23,8%
Aucune molécule	/	/	N = 4 19,0%	N = 4 19,0%

Tableau 16. Antipsychotiques injectables d'action prolongée prescrits dans un premier épisode psychotique, en termes de fréquence (1er, 2ème et 3ème) de prescription par les psychiatres pour chaque molécule.

· N = nombre de psychiatres

· Les pourcentages indiqués sont les pourcentages du nombre de psychiatres (21 psychiatres).

· NB pour « en tant que 2ème molécule » : la somme des N = 22 car un psychiatre a cité ex-aequo «decanoate d'haloperidol /de zuclopenthixol », chacune des 2 molécules s'est vue compter un point.

c. Information du patient sur l'existence d'un traitement injectable d'action prolongée

- 13 psychiatres (61,9%) ont déclaré donner des informations au patient, dès le premier épisode pris en charge, sur l'existence d'une forme injectable d'action prolongée.
- 8 psychiatres (38,1%) ont déclaré ne pas mentionner au patient, dès le premier épisode pris en charge, l'existence d'une forme injectable d'action prolongée.

Psychiatres qui informaient le patient de l'existence d'un traitement injectable d'action prolongée

13 psychiatres (61,9%) ont déclaré apporter au patient des informations sur l'existence d'une forme injectable d'action prolongée, dès le premier épisode pris en charge.

Les raisons qu'ils ont données à ce choix ont été regroupées en 4 thématiques, classées de la plus citée à la moins citée.

- 1) préparer l'adhésion du patient en cas de prescription future de la forme injectable d'action prolongée, citée par 6 psychiatres (28,6% de l'ensemble des psychiatres)
- 2) information systématisée du patient sur les différentes formes galéniques existantes, citée par 5 psychiatres (23,8%)
- 3) permettre au patient de choisir entre un traitement PO ou IM (en ayant connaissance des formes disponibles et avantages/inconvénients de ses formes), citée par 3 psychiatres (14,3%)

- 4) proposer au patient le traitement que le psychiatre estime le meilleur (en termes d'efficacité et de confort), citée par 2 psychiatres (9,5%).

Les thématiques (1), (2) et (3) renvoient au souci d'informer le patient sur le traitement. Ce souci a été mentionné par 14 psychiatres (66,6%).

Psychiatres qui n'informaient pas le patient de l'existence d'un traitement injectable d'action prolongée

8 psychiatres (38,1%) ont déclaré ne pas mentionner au patient, dès le premier épisode pris en charge, l'existence d'une forme injectable d'action prolongée.

Les raisons qu'ils ont données à ce choix ont été regroupées en 6 thématiques, classées de la plus citée à la moins citée.

- 1) il convient au préalable d'observer l'évolution clinique des troubles avant d'envisager un traitement sur le long terme (renvoi à la question du diagnostic), citée par 4 psychiatres (19% de l'ensemble des psychiatres)
- 2) pas dans le cas où le patient a un bon insight, adhère aux soins et au traitement oral ; citée par 4 psychiatres (19%)

3) le patient n'est pas disponible psychiquement (« l'énergie psychique du patient est mobilisée autour de la maladie », « vécu d'une expérience subjective déstabilisante », le patient est au stade de l'acceptation/déni de ses troubles, « ne pas apporter trop d'informations »), citée par 3 psychiatres (14,3%)

- 4) il convient, d'abord, d'évaluer l'efficacité du traitement à moyen terme, avant d'envisager la forme IM et d'en parler au patient ; citée par 1 psychiatre (4,8%)
- 5) la voie orale est privilégiée pour responsabiliser le patient et construire l'alliance, citée par 1 psychiatre (4,8%)
- 6) une image stigmatisante est associée à l'injection (« psychiatrisation »), citée par 1 psychiatre (4,8%).

d. Prescription d'un antipsychotique d'action prolongée dès le premier épisode

- 13 psychiatres (61,9%) ont prescrit, au moins à une occasion, un APAP dans un premier épisode psychotique évocateur d'une schizophrénie débutante.
- 8 psychiatres (38,1%) n'ont jamais prescrit d'APAP dans un premier épisode psychotique évocateur d'une schizophrénie débutante.

e. Opinion sur l'existence d'un bénéfice clinique et pronostique à long terme lié à une prescription précoce d'APAP

- 15 psychiatres (71,4%) pensent qu'il existe un bénéfice, en termes d'amélioration clinique ainsi que de pronostic à long terme, en prescrivant de manière précoce un APAP devant un cas de schizophrénie débutante
- Aucun psychiatre (0%) n'affirme qu'il n'existe pas de bénéfice, en termes d'amélioration clinique et de pronostic à long terme, en prescrivant de manière précoce un APAP devant un cas de schizophrénie débutante
- 6 psychiatres (28,6%) ont estimé ne pas savoir s'il existe un bénéfice, en termes d'amélioration clinique et de pronostic à long terme, en prescrivant de manière précoce un APAP devant un cas de schizophrénie débutante.

Psychiatres estimant qu'il existe un bénéfice clinique et pronostique à long terme lié à une prescription précoce d'APAP

Ces 15 psychiatres (71,4%) ont donné les réponses suivantes, classées par ordre décroissant de citation, pour préciser leur position :

- 1) cette prescription permet une meilleure observance, donc moins de rechutes, ce qui permet d'améliorer le pronostic sur les plans cognitif et social ; selon 10 psychiatres (47,6% de l'ensemble des psychiatres)
- 2) c'est une information consensuelle dans la littérature internationale (études, conférences de consensus), selon 7 psychiatres (33,3%)
- 3) 2 psychiatres (9,5%) ont précisé ne pas prescrire d'APAP dès le premier épisode mais seulement en cas de rechute(s), afin de sécuriser l'observance
- 4) 2 psychiatres (9,5%) ont précisé l'importance de « tenir compte de la personne humaine » et de « ne pas chercher à imposer à tout prix un APAP au patient »
- 5) 1 psychiatre (4,8%) a exprimé une méfiance vis-à-vis des études menées par l'industrie pharmaceutique en raison des intérêts commerciaux de celle-ci
- 6) il existe une meilleure tolérance théorique, selon 1 psychiatre (4,8%)
- 7) le pronostic cognitif est meilleur, selon 1 psychiatre (4,8%)
- 8) cette prescription peut permettre, indirectement, une baisse des consommations de toxiques tels que le cannabis, selon 1 psychiatre (4,8%).

Psychiatres qui ne savent pas s'il existe un bénéfice clinique et pronostique à long terme lié à une prescription précoce d'APAP

Ces 6 psychiatres (28,6%) ont donné les réponses suivantes, classées par ordre décroissant de citation, pour préciser leur position :

- 1) argumentaire des laboratoires pharmaceutiques, selon 3 psychiatres (14,3% de l'ensemble des psychiatres)
- 2) pour 3 psychiatres (14,3%), c'est une notion connue que l'observance permet d'éviter les rechutes, d'où une amélioration du pronostic

- 3) 2 psychiatres (9,5%) ne savent pas si la voie IM, de par ses caractéristiques pharmacodynamiques propres, apporte une meilleure efficacité par rapport à la voie orale
- 4) 2 psychiatres (9,5%) n'ont « pas d'avis catégorique sur cette question »
- 5) 1 psychiatre (4,8%) porte un regard critique sur « la tendance à la généralisation de la prescription d'APAP dès le premier épisode »
- 6) 1 psychiatre (4,8%) exprime de la défiance à l'égard des laboratoires (« les enjeux financiers sont prioritaires sur l'avis des patients »)
- 7) 1 psychiatre (4,8%) insiste sur le fait que dans sa pratique « le recours aux APAP est non systématique dès le premier épisode »
- 8) 1 psychiatre (4,8%) insiste sur « la nécessité de s'accorder un délai d'observation de l'évolution pour confirmer le diagnostic de schizophrénie », avant de prescrire un APAP.

6.3.4. Mise en perspective

a. Évolution de l'opinion des psychiatres sur la place des traitements injectables d'action prolongée

- 16 psychiatres (76,2%) ont déclaré que leur avis sur la place des traitements retard (NAP et APAP confondus) dans la prise en charge de la schizophrénie a changé au fur et à mesure de leurs années d'exercice.
- 5 psychiatres (23,8%) ont déclaré que leur avis n'a pas changé au fur et à mesure de leurs années d'exercice.

Psychiatres dont l'avis a changé au fur et à mesure de leurs années d'exercice

Sur ces 16 psychiatres, tous ont précisé que leur avis sur la place des traitements retard avait changé de manière positive, avec une évolution favorable en lien avec la mise à disposition des APAP.

Aucun n'a déclaré d'évolution négative de son avis à l'égard des traitements retard.

Ces psychiatres ont donné les réponses suivantes, classées par ordre décroissant de citation, pour préciser leur position :

- 1) proposition plus précoce d'un APAP (au cours de la maladie et quant à l'âge du patient), citée par 8 psychiatres (38,1% de l'ensemble des psychiatres)
 - 2) meilleure tolérance des APAP par rapport aux NAP, citée par 7 psychiatres (33,3%)
 - 3) APAP plus souvent proposé et/ou davantage prescrit, citée par 6 psychiatres (28,6%)
 - 4) opinion actuelle opposée avec la vision antérieure des NAP (pour des « pathologies lourdes » et des « patients réfractaires aux soins », « prescription de dernier recours ou réservée aux patients dangereux »), citée par 4 psychiatres (19%)
 - 5) prescription qui offre de meilleures perspectives pour le patient (pronostic, « prise du traitement plus confortable », qualité de vie, projet de réhabilitation), citée par 3 psychiatres (14,3%)
- 6) prescription plus maniable, citée par 2 psychiatres (9,5%)
 - 7) meilleure stabilisation du processus psychotique, citée par 2 psychiatres (9,5%)
 - 8) perception positive rapportée au psychiatre par les patients et leurs familles, citée par 1 psychiatre (4,8%)
 - 9) suivi des recommandations de bonnes pratiques, citée par 1 psychiatre (4,8%).

Psychiatres dont l'avis n'a pas changé au fur et à mesure de leurs années d'exercice

Sur ces 5 psychiatres, tous ont indiqué qu'ils avaient un avis favorable à l'utilisation de traitement retard dès le début de leur exercice et que leur position s'est maintenue voire renforcée.

Ils ont précisé leur position en expliquant, tous les 5, que leur expérience pratique était venue confirmer leurs connaissances théoriques.

Par ailleurs, soulignons qu'aucun psychiatre interrogé n'a déclaré avoir eu un avis fermement négatif sur la place des traitements retard, qui se soit maintenu durant ses années d'exercice.

b. Opinion des psychiatres sur la place des APAP dans le traitement des prodromes de la schizophrénie

À partir des réponses des psychiatres, 3 opinions se distinguent :

- défavorable : « aucune place » dans cette indication, selon 17 psychiatres (81%)
- « sans avis », selon 3 psychiatres (14,3%)
- favorable : « avis favorable à leur utilisation dans le cadre d'un traitement préventif argumenté », selon 1 psychiatre (4,8%)

Opinion défavorable

Ces 17 psychiatres ont donné les réponses suivantes, classées par ordre décroissant de citation, pour préciser leur position :

- 1) un traitement par APAP a « de lourdes conséquences » (effets secondaires, « psychiatrisation », image de soi et image renvoyée aux autres), citée par 5 psychiatres (23,8% de l'ensemble des psychiatres)
 - 2) la définition des prodromes est par essence floue (« quels signes ? », prodromes « aspécifiques », « signes à considérer ou non comme des prodromes de la schizophrénie »), citée par 4 psychiatres (19%)
 - 3) éventuellement un traitement d'épreuve PO (« traitement PO de courte durée », « pour voir s'il y a un bénéfice pour le patient »), citée par 4 psychiatres (19%)
 - 4) nécessité d'avoir une certitude diagnostique avant de prescrire un APAP, citée par 4 psychiatres (19%)
 - 5) des prodromes n'impliquent pas forcément le développement d'une schizophrénie, citée par 3 psychiatres (14,3%)
- 6) nette remise en question de la place des AP, que ce soit IM ou PO ; citée par 2 psychiatres (9,5%)
 - 7) préférence pour des moyens thérapeutiques non médicamenteux (consultation au CMP, prise en charge à la Maison Des Adolescents) ; citée par 2 psychiatres (9,5%).

Opinion favorable

Nous présentons les détails donnés dans la réponse « avis favorable à leur utilisation dans le cadre d'un traitement préventif argumenté » :

- 1) En cas de forte présomption d'un risque de décompensation d'une pathologie schizophrénique sub-clinique, avec un faisceau d'arguments :
 - clinique : prodromes, antécédents familiaux de schizophrénie ou trouble bipolaire,
 - dégradation progressive du fonctionnement sur la période de la pré-adolescence/l'adolescence, avec impact scolaire et familial,
 - paraclinique : bilan neurocognitif, tests projectifs, imagerie cérébrale.
- 2) Dans ce cadre, le traitement est proposé au patient, notamment sous la forme d'APAP, et laissé au libre choix du patient.

6.3.5. Analyse selon l'ancienneté d'exercice

Nous présentons ci-dessous les résultats obtenus, ils seront discutés au prochain chapitre de ce travail.

a. Facteurs intervenant dans la décision de privilégier un traitement injectable d'action prolongée

Pour mémoire, cette question concernait la prise en charge d'un patient schizophrène, quelle que soit l'ancienneté de la maladie.

Tableau 17. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Facteurs intervenant dans la décision de privilégier un traitement injectable d'action prolongée.

Ancienneté d'exercice	Tableau clinique			
	Systématiquement	Dans une majorité de cas	Dans une minorité de cas	Jamais
Moins de 10 ans	2	4	1	0
De 10 à 19 ans	1	5	1	0
20 ans et plus	2	2	2	1

Ancienneté d'exercice	Nombre de rechutes antérieures			
	Systématiquement	Dans une majorité de cas	Dans une minorité de cas	Jamais
Moins de 10 ans	2	4	1	0
De 10 à 19 ans	4	3	0	0
20 ans et plus	5	1	1	0

Ancienneté d'exercice	Qualité de l'adhésion antérieure aux soins			
	Systématiquement	Dans une majorité de cas	Dans une minorité de cas	Jamais
Moins de 10 ans	5	2	0	0
De 10 à 19 ans	3	4	0	0
20 ans et plus	2	4	1	0

Ancienneté d'exercice	Durée de Psychose non traitée			
	Systématiquement	Dans une majorité de cas	Dans une minorité de cas	Jamais
Moins de 10 ans	0	1	5	1
De 10 à 19 ans	0	2	4	1
20 ans et plus	1	3	2	1

Ancienneté d'exercice	Mode de soins (sous contrainte ou libres)			
	Systématiquement	Dans une majorité de cas	Dans une minorité de cas	Jamais
Moins de 10 ans	0	6	1	0
De 10 à 19 ans	1	1	2	3
20 ans et plus	0	2	4	1

Ancienneté d'exercice	Information récente sur le bénéfice d'un APAP par rapport à un AP per os			
	Systématiquement	Dans une majorité de cas	Dans une minorité de cas	Jamais
Moins de 10 ans	0	1	5	1
De 10 à 19 ans	0	2	4	1
20 ans et plus	0	2	3	2

b. Antipsychotiques par voie orale les plus fréquemment prescrits

Cette question concernait la prise en charge d'un premier épisode psychotique faisant évoquer une entrée dans une maladie schizophrénique.

Par souci de clarté, nous avons choisi de présenter ici uniquement les données concernant le nombre de fois où chaque molécule est citée :

- comme molécule la plus fréquemment prescrite,
- quelle que soit sa fréquence de prescription (1ère, 2ème ou 3ème molécule).

Les données concernant la fréquence de prescription en tant que 2ème et 3ème molécule sont présentées dans l'Annexe H.

Tableau 18. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Antipsychotiques par voie orale les plus fréquemment prescrits.

Molécule la plus fréquemment utilisée	Ancienneté d'exercice		
	Moins de 10 ans	De 10 à 19 ans	20 ans et plus
Aripiprazole	2	1	1
Olanzapine	0	1	2
Risperidone	5	5	4
Haloperidol	0	0	0
Zuclopenthixol	0	0	0
Aucune molécule	0	0	0
Amisulpride	0	0	0
Quetiapine	0	0	0

Prescription toutes fréquences confondues	Ancienneté d'exercice		
	Moins de 10 ans	De 10 à 19 ans	20 ans et plus
Aripiprazole	7	6	6
Olanzapine	4	5	4
Risperidone	7	7	7
Haloperidol	0	1	2
Zuclopenthixol	2	1	0
Aucune molécule	0	0	1
Amisulpride	0	0	1
Quetiapine	1	2	0

c. Antipsychotiques d'action prolongée les plus fréquemment prescrits

Cette question concernait la prise en charge d'un premier épisode psychotique faisant évoquer une entrée dans une maladie schizophrénique.

De même que pour les AVO, nous avons choisi de présenter ici uniquement les données concernant le nombre de fois où chaque molécule est citée :

- comme molécule la plus fréquemment prescrite,
- prescription toutes fréquences confondues (1ère, 2ème ou 3ème molécule).

Les données concernant la fréquence de prescription en tant que 2ème et 3ème molécule sont présentées dans l'Annexe I.

Tableau 19. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Antipsychotiques d'action prolongée les plus fréquemment prescrits.

Molécule la plus fréquemment utilisée	Ancienneté d'exercice		
	Moins de 10 ans	De 10 à 19 ans	20 ans et plus
Aripiprazole	1	0	2
Olanzapine	0	1	0
Risperidone	2	3	3
Paliperidone	4	3	2
Haloperidol	0	0	0
Zuclopenthixol	0	0	0
Aucune molécule	0	0	0

Prescription toutes fréquences confondues	Ancienneté d'exercice		
	Moins de 10 ans	De 10 à 19 ans	20 ans et plus
Aripiprazole	6	4	5
Olanzapine	3	3	1
Risperidone	3	5	4
Paliperidone	5	6	6
Haloperidol	2	1	1
Zuclopenthixol	2	2	1
Aucune molécule	0	1	3

d. Information du patient sur l'existence d'un traitement injectable d'action prolongée

Cette question concernait la prise en charge d'un premier épisode psychotique.

Ancienneté d'exercice	Donnent cette information	Ne donnent pas cette information
Moins de 10 ans	3	4
De 10 à 19 ans	5	2
20 ans et plus	5	2

Tableau 20. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Information du patient sur l'existence d'un traitement injectable d'action prolongée.

e. Prescription d'un antipsychotique d'action prolongée dès le premier épisode psychotique

Ancienneté d'exercice	Ont déjà prescrit	N'ont jamais prescrit
Moins de 10 ans	5	2
De 10 à 19 ans	3	4
20 ans et plus	5	2

Tableau 21. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Prescription d'un antipsychotique d'action prolongée dès le premier épisode psychotique.

f. Opinion sur l'existence d'un bénéfice clinique et pronostique à long terme lié à une prescription précoce d'APAP

Ancienneté d'exercice	Existence d'un bénéfice	Aucun bénéfice	Ne savent pas
Moins de 10 ans	6	0	1
De 10 à 19 ans	5	0	2
20 ans et plus	4	0	3

Tableau 22. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Opinion sur l'existence d'un bénéfice clinique et pronostique à long terme lié à une prescription précoce d'APAP.

g. Évolution de l'opinion des psychiatres sur la place des traitements injectables d'action prolongée

Ancienneté d'exercice	Ont changé d'avis	N'ont pas changé d'avis
Moins de 10 ans	5	2
De 10 à 19 ans	5	2
20 ans et plus	6	1

Tableau 23. Analyse selon l'ancienneté d'exercice : Évolution de l'opinion des psychiatres sur la place des traitements injectables d'action prolongée.

7. Discussion

7.1. Limites de l'enquête

Nous avons relevé un certain nombre de biais, liés à la méthodologie utilisée dans notre enquête :

- Biais de sélection :
 - Notre échantillon a été constitué par recrutement de psychiatres jusqu'à obtention de l'effectif cible dans chacune des trois catégories d'ancienneté d'exercice initialement définies. Le fait que nous ayons effectué, en tant qu'interne, des stages dans ces différents hôpitaux concernés a pu influencer le recrutement.
 - Sur les 4 hôpitaux psychiatriques de la Loire-Atlantique, 1 n'est pas représenté dans notre enquête. Nous n'avons pas sollicité la totalité des psychiatres du département exerçant en secteur, ce qui remet d'emblée en question la représentativité de notre échantillon.
 - Les psychiatres qui ont accepté de participer à notre enquête sont peut-être plus intéressés par notre questionnement et/ou mieux informés que leurs confrères.
- Biais de non-réponse : certains psychiatres n'ont pas donné suite à nos sollicitations pour participer à notre enquête.
- Biais de rappel : un grand nombre de nos questions sollicitaient les psychiatres de manière rétrospective. Il est possible que leur appréciation subjective introduise un biais.
- Biais de subjectivité : nous avons nous-même construit le questionnaire, fait passer les entretiens et analysé les résultats. Néanmoins, dans le contexte de notre travail, il n'était pas aisé de dégager davantage de moyens humains.

Durant la réalisation de notre enquête, nous avons constaté certaines limites dans la conception de notre questionnaire :

- Dans la question C.4 (sur les facteurs pris en compte pour privilégier un traitement d'action prolongée), la gamme de nos propositions n'était probablement pas assez étendue pour permettre de suffisamment nuancer les opinions des psychiatres. Il aurait été pertinent d'ajouter une proposition neutre, voire d'utiliser un système de pondération de 0 à 10.

- Dans la question C.6 (en cas de nécessité d'arrêter un traitement d'action prolongée), il est finalement demandé si, dans les cas où le traitement d'action prolongée a dû être arrêté, le traitement était efficace. Cette sous-question présente plusieurs erreurs de conception qui rendent délicate l'interprétation des résultats : 1) les psychiatres font une réponse moyenne par rapport aux cas des patients concernés, 2) un psychiatre peut avoir répondu que le traitement était néanmoins efficace (en se basant sur la globalité des situations rencontrées) mais avoir mentionné une « mauvaise efficacité » dans les motifs d'arrêt du traitement, 3) dans le cas où un psychiatre n'a pas eu à arrêter un traitement d'action prolongée, les questions des motifs d'arrêt et de l'(in)efficacité éventuelle du traitement ne se posent pas. Nous avons donc considéré avec prudence les résultats de cette question.

Enfin, notre étude ne permet pas la recherche de différences statistiquement significatives dans nos données. Nous aborderons ce point lors de la discussion de nos résultats (7.c.8 : Mise en lien avec les objectifs de l'enquête).

7.2. Points forts de l'enquête

Le taux de participation à notre enquête est de 65,6%, après relance, ce qui est satisfaisant.

La méthodologie employée avec présentation du questionnaire par un enquêteur unique a permis d'éviter les biais matériels : toutes les questions ont été complétées. Notre présence a permis d'éclairer les psychiatres lorsqu'ils étaient en demande de précision pour mieux comprendre une question.

Le sujet de notre enquête semble avoir intéressé les psychiatres. Outre la participation élevée à notre enquête, plusieurs d'entre eux ont exprimé le souhait d'en connaître les résultats.

Les réponses données aux questions ouvertes sont d'une grande richesse, témoignant de la diversité d'opinion des psychiatres interrogés ainsi que de leur implication à répondre.

Les psychiatres ont exprimé leur point de vue sur les différents éléments de notre enquête, ils ont argumenté de façon détaillée leurs prises de position. Leurs interrogations subjectives sont apparentes à travers leurs réponses.

7.3. Discussion de nos résultats

Nous proposons à présent une réflexion sur nos résultats, qui seront comparés aux données de la littérature.

7.3.1. Caractéristiques de l'échantillon

Notre échantillon rassemble des psychiatres dont les caractéristiques sont variées :

Les psychiatres ont été recrutés de façon à ce que nous ayons des effectifs égaux dans les 3 tranches d'ancienneté d'exercice. Un peu plus de la moitié (12/21) des psychiatres exerce à Nantes (Hôpital Saint Jacques), tandis que les autres exercent dans des hôpitaux périphériques. Sont représentés tous les secteurs de psychiatrie des hôpitaux dans lesquels travaillent les psychiatres participants. Deux-tiers de ceux-ci ont fait leur internat à Nantes. Les années d'obtention du diplôme de docteur en médecine vont de 1982 à 2012.

Les psychiatres de notre échantillon ont une activité classique de secteur :

Tous sont amenés à prendre en charge des patients schizophrènes durant les phases de décompensation de la maladie et durant les phases de stabilisation. Tous prennent en charge des patients en hospitalisation, et seulement un psychiatre ne reçoit pas de schizophrènes en consultation ambulatoire. Tous sont amenés à suivre des patients en soins libres, seulement un psychiatre ne suit pas de patient en SPDT et trois ne suivent pas de patient en SPDRE.

7.3.2. Perception des avantages et inconvénients des antipsychotiques d'action prolongée par voie injectable par rapport à une forme orale en prise quotidienne

Les avantages et inconvénients des antipsychotiques d'action prolongée par voie injectable ont été largement détaillés par les psychiatres, tant pour le prescripteur que pour le patient.

a. Concernant le prescripteur

Avantages

Une large majorité des psychiatres (71,4%) a souligné que le traitement d'action prolongée permet une meilleure observance du traitement et plus de la moitié des psychiatres (52,4%) constatent que ce traitement leur permet d'avoir une meilleure vision

de la qualité de l'observance. Une revue des études montre que l'amélioration de l'observance est un avantage nettement mis en avant, par 80% à 90% des psychiatres (198), (199).

Patel et al. observent qu'environ 90% des psychiatres pensent que les formes d'action prolongée sont aussi efficaces que les formes orales, et qu'elles permettent de diminuer le risque de rechute (198). Nous avons retrouvé qu'un peu moins de la moitié des psychiatres (42,9%) trouvent que le traitement d'action prolongée a une meilleure efficacité que le traitement par voie orale, cette proportion est moindre mais le niveau déclaré d'attente à l'égard du traitement est ici plus élevé.

Plus d'un tiers des psychiatres interrogés ont souligné que le traitement d'action prolongée permettait une prise en charge plus étoffée et plus rapprochée avec les infirmiers. Enfin, les psychiatres se sont montrés attentifs aux caractéristiques pharmacocinétiques de la forme injectable, qui permettent de diminuer la posologie quotidienne et d'obtenir une meilleure tolérance.

Inconvénients

Plus d'un tiers des psychiatres interrogés (38,1%) rencontrent des difficultés à faire accepter le traitement au patient en raison de la voie d'administration par injection. En Allemagne également, les psychiatres signalent qu'il est compliqué de faire accepter un traitement d'action prolongée aux patients traversant un premier épisode psychotique et n'ayant jamais fait l'expérience de la rechute (200).

Dans notre enquête, plus d'un quart des psychiatres (28,6%) estiment que la forme injectable introduit un biais dans la relation thérapeutique et joue en défaveur de l'alliance thérapeutique. Canceil et al. rapportent que l'image « d'une induction de passivité et d'une tentative de contrôle du patient » reste associée dans l'esprit des psychiatres au traitement d'action prolongée et induit chez ceux-ci la crainte qu'une telle prescription ne vienne altérer la relation thérapeutique (201). Selon ces mêmes auteurs, les psychiatres reprochent aux APAP un maniement plus difficile que les traitements par voie orale, notamment pour obtenir un taux sérique constant : si la posologie doit être adaptée, il est nécessaire d'attendre plusieurs injections et d'ajouter ponctuellement un traitement oral. Nous retrouvons cette plainte dans nos résultats, où plus d'un quart (28,6%) des psychiatres regrette la latence liée à cette forme galénique pour observer l'effet du traitement. Les psychiatres ont également mentionné les inconvénients notables suivants : surveillance contraignante après l'injection de pamoate d'olanzapine, effets indésirables liés à la voie

d'administration, nombre restreint de molécules disponibles. Ce dernier point était un argument récurrent lorsque seule existait la risperidone microsphères (202).

Certains psychiatres que nous avons interrogés ont pointé du doigt la formation parfois insuffisante des infirmiers en libéral sur les modalités d'administration. La littérature médicale donne quelques informations sur les représentations infirmières : les infirmiers psychiatriques ont une opinion positive des traitements d'action prolongée, mais les infirmiers exerçant en libéral disent manquer de confiance et d'entraînement pour manier ces traitements. Les infirmiers sont demandeurs de davantage de formations sur les traitements d'action prolongée ainsi que sur la prise en charge des psychoses (203).

Les arguments alimentant la réticence des psychiatres à utiliser les APAP varient selon les pays : Samalin et al. (194) ont comparé leurs résultats avec ceux d'une étude allemande et observé deux principales différences : 1) les psychiatres français mettent peu en avant le coût de ces traitements, tandis que pour leurs confrères allemands, ce coût est un argument de poids à l'encontre de leur utilisation, 2) le manque de contrôle sur les effets des traitements est également considéré par les psychiatres allemands comme un argument important contre l'emploi des APAP, ce qui n'est pas le cas pour les psychiatres français. Au sujet du premier point, nous observons l'impact des spécificités du système de santé de chaque pays. Pour le second point, l'explication avancée par les auteurs est la différence existant entre les psychiatres des deux pays, concernant le niveau de connaissance sur les APAP et l'habitude de manier cette forme galénique.

Notons que, selon nos résultats, près d'un psychiatre sur cinq (19%) estime que les antipsychotiques d'action prolongée par voie injectable ne présentent pas d'inconvénient par rapport à la forme orale.

Le traitement injectable d'action prolongée est donc reconnu pour l'amélioration de l'observance qu'il permet d'obtenir, ainsi que la meilleure stabilité de la pathologie et la diminution des rechutes qui s'ensuivent. La qualité de vie et le pronostic s'en trouvent améliorés. La stabilisation de la pathologie est un avantage partagé par le prescripteur et le patient. Malgré un certain nombre de critiques à l'encontre des APAP, la littérature rapporte que les psychiatres ont une opinion positive sur cette option thérapeutique, avec près de 70% d'entre eux qui considèrent que leurs avantages l'emportent sur leurs inconvénients (202).

b. Concernant le patient, point de vue des psychiatres interrogés

Il convient d'apporter une réserve à nos observations : les avantages et inconvénients pour le patient sont ceux déclarés par les psychiatres (qui, éventuellement, rapportent des propos de leurs patients), et non directement cités par les patients.

Dans quelle mesure les psychiatres ne projeteraient-ils pas sur les patients leurs propres craintes et réserves vis-à-vis de cette forme de traitement ? Nous savons que le rapport au corps est différent chez le sujet psychotique. Aussi, il est possible que certaines appréhensions des psychiatres ne soient pas ressenties par les patients, et que ces derniers aient des peurs que ne perçoivent pas leurs psychiatres. De plus, si certaines déclarations sont rapportées par les psychiatres à partir des propos de leurs patients, il est probable que ces derniers ne confient pas complètement à leurs médecins leurs opinions et/ou leurs perceptions.

Nous n'avons pas eu les moyens de conduire nous-même une enquête supplémentaire auprès des patients, mais la littérature nous a permis d'obtenir des données sur le sujet. Nous mettons ici nos résultats en parallèle avec les données de la littérature, qui nous fournissent des propos recueillis auprès de psychiatres, mais aussi auprès de patients.

Avantages

Près de deux tiers des psychiatres interrogés (61,9%) estiment qu'un traitement injectable d'action prolongée offre plus de liberté et de simplicité au patient. Près de la moitié des psychiatres (47,6%) trouvent que ce traitement est plus efficace et permet une meilleure stabilité clinique, et plus d'un tiers (38,1%) soulignent sa meilleure tolérance. De façon concordante, selon une étude française menée en 2011, les patients mettaient en avant les avantages suivant : absence de contrainte dans la prise quotidienne d'un traitement (55% des patients), efficacité sur les symptômes (55%), vie plus active (30%) (204). Quelques années plus tôt, les patients – sous traitement d'action prolongée - interrogés dans une autre étude française indiquaient se sentir mieux depuis qu'ils bénéficiaient de cette option thérapeutique (pour deux tiers d'entre eux) et considérer que le traitement injectable d'action prolongée était plus efficace que les autres formes thérapeutiques (pour la moitié d'entre eux) (205).

Dans notre enquête, la majorité des psychiatres (57,1%) juge que ce traitement permettra au patient d'avoir une meilleure observance. Certains patients trouvent en effet

que le traitement injectable d'action prolongée leur convient mieux car ils n'ont pas à penser à prendre leurs comprimés (171).

Les psychiatres que nous avons interrogés estiment que le traitement injectable d'action prolongée présente également les bénéfices suivants pour les patients : plus grande proximité avec l'équipe soignante, diminution de la stigmatisation ressentie vis-à-vis de soi-même ainsi que de la crainte d'être stigmatisé par les autres, préservation des capacités cognitives, sentiment de sécurité en lien avec l'injection-piqûre, préservation de l'insertion sociale et amélioration de la qualité du lien avec les proches.

Ces avantages sont eux aussi mentionnés dans la littérature. Tout d'abord le rôle des infirmiers est reconnu comme majeur. Ceux-ci se trouvent en première ligne pour la réalisation de l'injection, ils passent du temps avec le patient, sont attentifs à la souffrance de celui-ci et accèdent à son quotidien (206). Ce lien est favorablement perçu par les patients : une forte majorité (70%) d'entre eux déclaraient se sentir mieux soutenus face à leur maladie grâce aux contacts réguliers avec le médecin et l'infirmier à l'occasion des injections (205).

L'aspiration à « une vie normale » fait partie du vécu subjectif des patients. Ces derniers s'en trouvent éloignés par leur pathologie, à travers les conséquences directes de celle-ci et la stigmatisation dont elle fait l'objet (206), (207). Certains patients considèrent que le traitement d'action prolongée est moins stigmatisant que le traitement oral car ils n'ont pas à prendre un traitement – associé à l'idée de maladie – tous les jours (208). Un sentiment de sécurité en lien avec l'injection et la symbolique qui y est associée est exprimé par les patients (206). Le traitement injectable d'action prolongée permet de rassurer également les proches des patients : il permet de diminuer la crainte de l'entourage par rapport à une mauvaise prise quotidienne ainsi que d'affranchir les relations des éventuels enjeux liés au traitement (104).

Un certain nombre d'avantages perçus, tant par les psychiatres que par les patients eux-mêmes, correspondent à un nouveau profil de patients à qui proposer un traitement par APAP, contrastant avec le profil « classique » associé à la prescription de NAP. Heres et al. ont ainsi identifié un deuxième groupe de patients – outre le premier groupe « traditionnellement » connu depuis les NAP - , qui sont caractérisés par un bon insight et des connaissances sur leur pathologie, la volonté de poursuivre un traitement antipsychotique, une alliance thérapeutique clairement établie (195).

Inconvénients

Les problèmes de tolérance constituent le premier inconvénient, cité par près de la moitié des psychiatres (47,6%). Ils sont plus d'un tiers (42,9%) à souligner que le traitement d'action prolongée entraîne des contraintes liées à son « hétéro-administration » ainsi qu'une perte de contrôle du patient sur la prise de son traitement, et que l'injection peut être responsable d'une douleur ainsi que d'un éprouvé d'effraction dans le corps.

Ces inconvénients sont rapportés par les patients interrogés dans différentes études. Les traitements d'action prolongée sont perçus par les patients comme plus coercitifs (209). Certains patients craignent de perdre le contrôle sur la prise – ou l'arrêt ? - de leur traitement, tandis que d'autres appréhendent davantage d'être considérés comme irresponsables et dans l'incapacité de gérer leur traitement de façon autonome (201).

Notons que, selon nos résultats, près de deux tiers (62,7%) de l'ensemble des réponses données concernant les inconvénients pour le patient sont liées à la forme galénique par injection IM. Ceci regroupe les problèmes de tolérance spécifiques à la voie IM, la douleur durant l'injection, l'effraction de l'enveloppe corporelle, le sentiment d'atteinte au niveau de la pudeur, le vécu de stigmatisation et l'alimentation d'idées délirantes.

Ces différents points négatifs sont abondamment mentionnés dans la littérature : douleur directement liée à l'injection (201), (208), (171), caractère intrusif de l'injection avec atteinte de l'intimité corporelle (204), (171) et/ou sentiment d'un acte à connotation sexuelle (201). Une distinction est cependant introduite par les travaux de Millet et al. concernant le site de l'injection : une injection réalisée dans le deltoïde est associée par les patients au fait d'être moins gêné et plus détendu, il n'y a pas de nécessité de dévoiler son intimité et la douleur est moindre (204). L'association à l'idée d'un vaccin a également été citée.

La notion de stigmatisation associée au traitement par injection reste ancrée dans de nombreux esprits : tant ceux de certains psychiatres (198) que des patients et de leur entourage (201). Un sentiment de honte a été rapporté par des patients ayant eu un traitement d'action prolongée (202). D'autres expliquent craindre que le fait de recevoir un traitement sous forme d'injection pourrait conduire certaines personnes à penser qu'ils ont une pathologie plus sévère (208).

Enfin, les patients peuvent appréhender de ressentir des effets secondaires plus intenses, moins contrôlables, en raison de la demi-vie du produit (201).

Nous avons souligné que, selon notre enquête, la majorité des inconvénients pour les patients est en lien avec l'injection en elle-même. À ce constat s'ajoute également le

fait que la voie IM présente des limites pharmacocinétiques. Ceci nous a conduit à nous interroger sur l'intérêt qu'apporterait le développement d'un traitement antipsychotique d'action prolongée administré par une autre voie (PO, per cutanée...), d'autant plus que la peur des aiguilles est souvent mise en avant par les patients. Certains auteurs sont partie prenante de ces nouvelles formes de traitement d'action prolongée, qui seraient tout particulièrement adaptées à la prise en charge des patients traversant un premier épisode psychotique, que ce soit sous forme de patch (179) ou par voie orale (210).

7.3.3. Le traitement d'action prolongée : à partir de quand l'envisager ? Quels critères participent à la prise de décision ? Devant quels motifs arrêter ce traitement ?

a. Quand l'envisager ?

Deux tendances, presque également représentées, se distinguent parmi les psychiatres interrogés dans notre enquête : 11/21 psychiatres envisagent le traitement d'action prolongée dès le premier épisode psychotique, lorsque le diagnostic est posé. 10/21 psychiatres préfèrent observer l'évolution clinique et considérer la possibilité d'un tel traitement selon l'observance et l'existence de rechutes.

Le dilemme pour le clinicien semble se situer entre 1) faire bénéficier les patients, le plus tôt possible, du traitement qui offrirait les meilleurs résultats pour la stabilisation de sa pathologie ainsi qu'en termes de pronostic cognitif et social, et 2) ne pas « enfermer » les patients dans une pathologie au pronostic redouté quand certains ne connaîtront qu'un seul (ou peut-être deux) épisode(s) de décompensation au cours de leur vie. Les recommandations les plus récentes ne sont donc pas appliquées par l'ensemble des psychiatres. Il semble même qu'une part non négligeable d'entre eux privilégie une attitude leur paraissant plus prudente. Canceil et al. se montrent critique sur ce second positionnement, dénonçant une « attitude d'anticipation et d'acceptation des rechutes » avec la « croyance du caractère inéluctable » de celles-ci chez certains psychiatres (201).

Les deux tendances que nous décrivions - certains psychiatres étant favorables à la prescription d'un APAP dès le premier épisode psychotique et d'autres ne concevant pas une telle prescription - sont retrouvées dans la littérature. Chez les psychiatres français interviewés par Samalin et al. en 2010, la proposition « premier épisode psychotique » n'avait que peu d'influence sur la décision de prescrire un traitement d'action prolongée

(194). L'emploi d'un APAP était cependant davantage envisagé que celui d'un NAP dans le cas d'un premier épisode psychotique. Patel et al. retrouvent, en Angleterre, deux tiers des psychiatres qui pensent que les APAP peuvent être utilisés dès le premier épisode psychotique (211). L'équipe de Heres et al. avait observé dès 2006 une opinion défavorable chez les psychiatres allemands : deux tiers des psychiatres interrogés considéraient que les APAP n'étaient pas une option thérapeutique adaptée à la prise en charge d'un premier épisode psychotique (211). En 2011, ces mêmes auteurs notent que certaines idées sont très fortement associées au fait de ne pas prescrire d'APAP dans de telles circonstances cliniques, nous en citons les trois principales : « les patients qui traversent un premier épisode psychotique rejettent fréquemment la proposition d'un traitement d'action prolongée », « les patients qui traversent un premier épisode psychotique, qui n'ont jamais fait l'expérience de la rechute, sont particulièrement difficiles à convaincre d'accepter un traitement d'action prolongée » et « les patients qui traversent un premier épisode psychotique devraient recevoir de manière préférentielle un traitement par AP2G, mais peu d'entre eux existent sous forme d'action prolongée » (200). Soulignons que le troisième argument a de moins en moins lieu d'être à l'heure actuelle, avec l'existence de forme d'action prolongée pour au moins trois AP2G (risperidone, olanzapine, aripiprazole).

b. Critères en faveur de son instauration

Le tableau clinique, le nombre de rechutes antérieures et la qualité de l'adhésion aux soins sont les trois facteurs très nettement pris en compte par les psychiatres dans leur décision de privilégier une forme injectable d'action prolongée par rapport à une forme orale en prise quotidienne :

- le tableau clinique, pour 76,2% des psychiatres (dont 23,8% « systématiquement » et 52,4% « dans une majorité de cas »),
- le nombre de rechutes antérieures, pour 90,5% des psychiatres (dont 52,4% « systématiquement » et 38,1% « dans une majorité de cas »),
- la qualité de l'adhésion antérieure aux soins, pour 95,2% des psychiatres (47,6% pour les propositions « systématiquement » et « dans une majorité de cas »).

En revanche, deux facteurs ne sont que faiblement, voire pas du tout, pris en compte par les psychiatres : la DUP et le facteur « information récente sur le bénéfice d'un APAP par rapport à un AP per os ».

La position des psychiatres est plus nuancée concernant le mode de soins (sous

contrainte ou libres) : 47,7% des psychiatres en tiennent plutôt compte (« dans une majorité de cas » ou « toujours »), tandis que 52,3% en tiennent peu compte (« dans une minorité de cas » ou « jamais »).

Selon nos résultats, il apparaît que les psychiatres tiendraient surtout compte des facteurs cliniques, transversaux et longitudinaux, pour orienter leur décision thérapeutique vers le choix d'un traitement d'action prolongée.

Pour compléter les indications des traitements d'action prolongée, que nous avons citées dans le paragraphe 4.8 (Indications et non-indications d'un traitement d'action prolongée), les enquêtes de terrain rapportent que de tels traitements sont privilégiés en cas de risque suicidaire et que la prescription de NAP est davantage associée à des comportements impulsifs et agressifs (194).

Les psychiatres interrogés dans notre étude ont mentionné d'autres critères qui orientent la décision thérapeutique vers un traitement d'action prolongée.

Les deux principaux sont **le choix du patient**, selon plus d'un tiers des psychiatres (38,1%), ainsi que **la demande de la famille** (19%). Nous observons que les psychiatres accordent une part importante au patient dans la décision thérapeutique. Plus que par le passé, le patient tend actuellement à être davantage positionné comme acteur de ses soins. Les proches, antérieurement tenus à l'écart, sont de plus en plus intégrés dans la prise en charge globale et notamment dans sa part chimiothérapique.

c. Motifs d'arrêt

Dans certaines situations, la quasi-totalité (20/21) des psychiatres interrogés a été contrainte d'interrompre un traitement injectable d'action prolongée, qu'il s'agisse de NAP ou d'APAP. Les deux principaux motifs sont les problèmes de tolérance (rencontrés par 90% des psychiatres avec les NAP et 86% avec les APAP), puis la demande du patient (selon plus de la moitié des psychiatres avec les NAP et selon les deux tiers avec les APAP).

Nos résultats soulignent l'importance de proposer à nos patients des traitements qui, certes, sont efficaces sur leurs troubles, mais aussi qui sont bien tolérés, faute de quoi la qualité de vie du patient – ainsi que l'observance du traitement - risquent d'en pâtir. L'écoute de la demande du patient est également un élément notable, indiquant que nous sommes à présent loin de l'image du traitement injectable imposé aux patients, sans possibilité de retour vers un traitement oral.

D'autres éléments sont à souligner : un tiers des psychiatres a mentionné un motif

d'arrêt spécifique aux NAP, à savoir le fait qu'un traitement ne soit plus disponible par défaut de production ou commercialisation. Il ressort également qu'un problème d'efficacité insuffisante est commun aux deux générations de traitement mais est plus fréquemment rapporté pour les APAP (près de la moitié des psychiatres) que pour les NAP (plus du quart des psychiatres). Ce résultat fait écho au constat partagé par certains cliniciens, qui déplorent une moindre efficacité des APAP, notamment sur les symptômes productifs.

7.3.4. Cas d'un premier épisode évoquant une entrée dans une pathologie schizophrénique

a. Antipsychotiques par voie orale les plus fréquemment prescrits

Les pratiques de prescriptions indiquées par les psychiatres interrogés témoignent d'un suivi des recommandations avec prescription privilégiée d'un AP2G devant un premier épisode psychotique évocateur d'une pathologie schizophrénique.

De manière unanime, les psychiatres citent un AP2G comme molécule la plus fréquemment prescrite pour instaurer un traitement par voie orale. La risperidone est l'AP2G le plus fréquemment prescrit, puis l'olanzapine et l'aripiprazole. Aucun AP1G n'a été cité par les psychiatres interrogés comme étant la molécule la plus fréquemment prescrite.

Deux AP1G, l'haloperidol et le zuclopenthixol, sont cités comme deuxième molécule la plus fréquemment utilisée.

L'amisulpride et la quetiapine, bien qu'étant des AP2G, ne sont que peu citées et seulement en tant que troisième molécule la plus fréquemment utilisée. Les concernant, nous pouvons faire l'hypothèse qu'elles sont desservies par deux arguments : 1) elles n'existent pas sous forme d'action prolongée, 2) elles sont peut-être considérées comme plus difficiles à manier par certains psychiatres en raison de leur effet désinhibiteur ou antiproductif en fonction de la posologie employée. Dans cette question à la réponse libre, aucun psychiatre n'a cité la clozapine, ce qui semble logique, étant donné que l'usage de cette molécule n'est pas recommandé dans les cas de schizophrénie débutante.

La façon dont notre question a été posée comporte des limites. Les réponses sont sujettes à des biais car il s'agit d'« estimations en moyenne » faites par les psychiatres, estimations qui ne tiennent pas compte de la symptomatologie présente et des profils d'efficacité des différentes molécules.

b. Antipsychotiques d'action prolongée les plus fréquemment prescrits

Les pratiques de prescriptions indiquées par les psychiatres interrogés témoignent, ici aussi, d'un suivi des recommandations avec prescription privilégiée d'un APAP devant un premier épisode psychotique évocateur d'une pathologie schizophrénique. Nos résultats retrouvent uniquement des APAP cités comme « molécule la plus fréquemment prescrite » en relais d'un traitement oral. Le palmitate de paliperidone et la risperidone microsphères sont les deux APAP les plus fréquemment prescrits, chacun cité par environ 40% des psychiatres. Ces deux molécules sont citées par 80% des psychiatres interrogés comme APAP le plus fréquemment prescrit. Le constat de la place prépondérante occupée par les formes d'action prolongée de la paliperidone et de la risperidone concorde avec la prédominance de la risperidone pour la forme orale.

Les deux autres APAP sur le marché – aripiprazole et olanzapine - sont nettement plus minoritairement prescrits, en termes de fréquence, comme première molécule.

Aucun NAP n'a été cité comme traitement d'action prolongée le plus fréquemment prescrit. Les psychiatres interrogés n'en ont cité qu'en deuxième et troisième molécules les plus fréquemment prescrites. Deux NAP sont concernés : les formes d'action prolongée de l'haloperidol et du zuclopenthixol.

Il semble qu'un glissement se soit opéré dans les pratiques des psychiatres, avec une prescription plus fréquente d'APAP, conformément aux recommandations. Néanmoins, les NAP gardent une place dans l'arsenal thérapeutique bien que moins fréquemment employés. Nous pouvons supposer que leur place correspond à des cas où les APAP ne se sont pas montrés suffisamment efficaces ou bien tolérés. Ou encore, à des habitudes de prescriptions durablement ancrées chez certains psychiatres, qui continueraient à prescrire des molécules avec lesquelles ils ont une grande – et positive – expérience.

Nous retrouvons ici les mêmes limites, liées à la formulation de notre question, que pour les AVO précédemment, notre question étant généraliste et ne tenant pas compte de la symptomatologie présente et des profils d'efficacité des différentes molécules.

En 1988, le Dr Lecuyer a réalisé pour sa thèse de médecine une enquête portant sur les « modalités d'utilisation des neuroleptiques à action prolongée » et interrogeant des psychiatres de Loire-Atlantique, hospitaliers et libéraux (212). Les psychiatres étaient interrogés sur l'utilisation des NAP, toutes pathologies confondues, ce qui est beaucoup plus élargi que notre sujet. Malgré ce point et l'existence de différences méthodologiques entre les deux enquêtes, il nous paraît intéressant de mettre en parallèle, à titre indicatif,

ses résultats avec les nôtres.

Parmi les 53 psychiatres ayant répondu au questionnaire de Lecuyer, nous considérons uniquement les réponses données par les 23 qui avaient une pratique hospitalière, à l'instar de ceux de notre enquête.

Ces psychiatres déclaraient prescrire des NAP dans la schizophrénie (87% des psychiatres) et les délires chroniques (91% des psychiatres). Cette utilisation recouvre et dépasse nettement celle que nous avons étudiée, à savoir le cas restreint des schizophrénies débutantes.

Interrogés sur les NAP qu'ils prescrivaient, les psychiatres ont cité de manière préférentielle le decanoate de fluphenazine (MODECATE), le palmitate de pipotiazine (PIPORTIL L4) et le decanoate d'haloperidol (HALDOL DECANOAS), respectivement cités par 87%, 100% et 73% d'entre eux. La fluphenazine et l'haloperidol étaient utilisés en première intention par 34% des psychiatres, la pipotiazine par 26%.

Avec 30 années d'intervalle entre les deux enquêtes, nous relevons deux similitudes : 1) un petit nombre (3 NAP en 1988, 2 APAP en 2016) de traitements d'action prolongée sont utilisés préférentiellement par les psychiatres par rapport à l'ensemble des molécules à disposition, et 2) l'haloperidol d'action prolongée est le seul NAP cité dans les deux enquêtes. Par rapport au second point, précisons que l'haloperidol, antipsychotique de référence en termes d'efficacité, semble rester une référence même depuis l'apparition des AP2G et des APAP.

c. Information du patient sur l'existence d'un traitement injectable d'action prolongée

D'après nos résultats, les psychiatres ont plutôt tendance à informer les patients de l'existence d'un traitement d'action prolongée dès le premier épisode psychotique : près de deux tiers des psychiatres que nous avons interrogés ont déclaré le faire. Selon eux, une information précoce permet d'anticiper une éventuelle prescription en préparant l'adhésion du patient. Apporter une information systématique sur les traitements permet également au patient d'exprimer sa préférence entre un traitement PO ou IM.

Un peu plus d'un tiers des psychiatres interrogés a déclaré ne pas informer le patient dès le premier épisode, préférant observer l'évolution clinique et/ou reporter cette information à un moment où le patient sera plus disponible psychiquement pour la recevoir. Certains ne mentionnent pas le traitement d'action prolongée lorsque le patient présente un bon insight et se montre correctement observant.

Finalement, il apparaît dans notre enquête qu'une majorité des psychiatres évoque précocement cette option thérapeutique, afin de rendre le patient plus acteur de la décision thérapeutique, ou de l'y préparer en cas de recours ultérieur à cette prescription.

Nos résultats retrouvent un taux élevé de psychiatres disant informer leurs patients dès le premier épisode psychotique. Si certains d'entre eux sont dans l'optique d'introduire une forme d'action prolongée dès le premier épisode et souhaitent ainsi permettre aux patients d'exprimer leur préférence entre un traitement PO ou IM, d'autres expliquent que ces informations visent à préparer l'adhésion des patients en cas de prescription future. Les pratiques des psychiatres ayant participé à notre enquête nous renvoient à la recommandation d'une décision médicale partagée, mise en avant dans les guidelines (69).

Des études, menées à plus grande échelle, retrouvent une moindre proportion de patients informés sur les APAP. Selon une étude suisse, recueillant les opinions de psychiatres, de patients et de leurs proches, 75% des psychiatres déclaraient informer les patients sur les différentes formes de traitement, 67% des patients interrogés déclaraient ne pas avoir reçu d'information sur les traitements d'action prolongée de la part de leur psychiatre (213).

En Allemagne, Heres et al. observaient en 2006 qu'un traitement d'action prolongée n'avait été proposé qu'à 36% des patients (214). En 2011, ils constataient que ce type de traitement avait été proposé à 28% des patients pris en charge pour un premier épisode psychotique (200).

Une explication au fait que les antipsychotiques d'action prolongée semblent peu proposés par les psychiatres est peut-être que ces derniers n'étaient encore pas suffisamment informés sur les APAP il y a quelques années : selon une étude anglaise datant de 2010, plus d'un tiers des psychiatres pensaient qu'il n'était pas possible de prescrire un APAP dans un premier épisode psychotique et/ou que les patients préféraient un traitement par comprimés (199).

D'autres données permettent de mieux comprendre les raisons du faible taux de proposition des APAP aux patients. Bien que ces déclarations soient subjectives, bon nombre de patients se plaignent de ne pas être impliqués dans les décisions concernant leur traitement (215). Dans l'étude de Potkin et al., les décisions au sujet des prescriptions étaient prises sans le patient ni l'infirmier dans 67% des cas (216).

Pourtant, même avant l'apparition des APAP, une majorité de patients prenant déjà leur traitement sous forme injectable d'action prolongée (NAP) déclaraient souhaiter le

poursuivre ainsi (171). En 2007, Heres et al. ont demandé à des patients s'ils accepteraient l'idée d'avoir un traitement d'action prolongée en prévention des rechutes. Parmi les patients interrogés, cette idée était acceptée par trois quarts de ceux qui recevaient alors ce type de traitement, par la moitié des patients ayant déjà fait l'expérience de ce type de traitement, et par seulement un quart des patients « naïfs » (217). Avoir déjà fait l'expérience de la prise d'un traitement d'action prolongée semble donc être un élément important dans la préférence des patients et l'acceptation de cette option thérapeutique. Parmi les patients interrogés par Hamann et al., la moitié étaient ouverts à la perspective d'un traitement antipsychotique d'action prolongée (218). Il est possible pour les psychiatres d'agir, afin de travailler avec leurs patients sur l'acceptation de ce type de traitement, en prenant en compte les appréhensions de ces derniers : dans l'étude de Potkin et al., après discussion avec leur psychiatre, plus de la moitié des patients « naïfs » de tout traitement par APAP acceptaient de recevoir cette forme de traitement (216). Cette même étude souligne le fait que les psychiatres ne proposent souvent pas de traitement d'action prolongée par crainte de perdre l'alliance construite avec leurs patients.

En réalité, les psychiatres sous-estiment l'acceptation des patients. Dubeau et Petitjean ont relayé les résultats d'une étude menée par l'APA en 2006 : les psychiatres interrogés exprimaient « une préférence unanime pour le traitement oral et attendaient que les patients partagent leur opinion ». Cependant, les patients interrogés ont indiqué « une préférence approximativement équivalente (30%) entre trois formes principales d'administration : les comprimés, les comprimés orodispersibles et les injections. De plus, les patients ont donné plus d'avantages que d'inconvénients à la forme injectable, mais aussi plus d'avantages pour les injections que pour les comprimés » (219). Pour compléter le constat que les psychiatres ne présentent probablement pas le traitement antipsychotique d'action prolongée de manière optimale pour en favoriser l'acceptation par les patients, nous présentons les résultats récents de Weiden et al. (220) qui ont analysé le contenu d'entretiens sur ce sujet : initialement seulement 33% des patients adhéraient à l'idée d'un traitement par APAP. L'analyse du discours des psychiatres révélait qu'ils présentaient le traitement de façon négative, insistant d'avantage sur l'injection ainsi que sur ses modalités pratiques plutôt que sur les bénéfices attendus avec ce traitement, ne prenant pas en compte la spécificité de chaque patient. Après cette analyse, des recommandations ont été formulées aux psychiatres. Ceux-ci ont revu les patients en entretien : 96% des patients ayant initialement refusé le traitement par APAP se sont alors déclarés prêts à l'accepter par la suite.

d. Prescription d'un antipsychotique d'action prolongée dès le premier épisode

Entre la moitié et deux tiers des psychiatres interrogés ont prescrit, au moins à une occasion, un APAP devant un premier épisode psychotique évocateur d'une schizophrénie débutante. Certains ont souligné le fait que cela s'inscrivait dans un essai clinique, ou qu'il s'agissait d'une seule situation clinique exceptionnelle.

Nos résultats retrouvent le même nombre (13/21) de psychiatres déclarant évoquer au patient, dès le premier épisode pris en charge, l'existence d'une forme injectable d'action prolongée, que ceux ayant déclaré avoir déjà prescrit un APAP lors d'un premier épisode psychotique.

Ce résultat peut interroger. En effet, de manière subjective, durant les entretiens, 1) les psychiatres apparaissaient majoritairement favorables à l'idée d'informer précocement le patient sur le traitement d'action prolongée, mais 2) nous avons observé chez les psychiatres interrogés une grande prudence à l'idée d'introduire un APAP dès le premier épisode psychotique. Malgré ce deuxième point, plus de la moitié d'entre eux ont déclaré avoir déjà effectué une telle prescription. Nous faisons l'hypothèse que, si les psychiatres se montrent prudents et peu enclins à rendre fréquente, voire systématique, la prescription d'un APAP dès le premier épisode psychotique, pour autant ils se montrent vigilants pour prescrire une forme galénique plus garante d'une bonne observance et ils savent écouter l'éventuelle préférence d'un patient pour un traitement injectable d'action prolongée.

Ainsi que précisé ci-dessus, nos résultats retrouvent un taux élevé, peu prévisible, de psychiatres interrogés ayant déjà prescrit un APAP au cours d'un premier épisode psychotique. Ce point est à considérer avec prudence, pour plusieurs raisons : 1) notre échantillon concerne seulement une partie de la population de psychiatres du département, 2) le taux de psychiatres qui ont déjà prescrit un APAP n'est pas nécessairement équivalent au taux de patients qui bénéficient d'un traitement par APAP, 3) nos données sont à mettre en perspective par rapport à celles de la littérature.

Concernant ce dernier point, nous précisons les résultats de deux études précédemment mentionnées. Celles-ci retrouvent des taux de prescription d'APAP peu élevés : en Suisse, selon Jaeger et al., si la moitié des psychiatres interrogés considéraient les APAP comme une option thérapeutique pour un premier épisode psychotique, moins de 15% d'entre eux allaient jusqu'à en prescrire (213).

Dans l'étude d'Hamann et al., réalisée en Allemagne, 30% des patients étaient sous APAP lors de leur sortie de l'hôpital et près de la moitié des patients avaient été informés de la possibilité de recevoir un traitement d'action prolongée (218). Dans cette même étude,

pour 6% des patients, ce traitement n'a pas été instauré car le psychiatre avait déclaré ne pas prescrire d'APAP dans un premier épisode psychotique.

e. Opinion sur l'existence d'un bénéfice clinique et pronostique à long terme lié à une prescription précoce d'APAP

Près de trois quarts des psychiatres interrogés pensent que la prescription précoce d'un APAP est un atout pour le patient, raisonnant à partir de la réduction du nombre de rechutes qui permet d'améliorer le pronostic.

Concernant les psychiatres qui se montrent plus hésitants (plus d'un sur quatre), s'ils s'attachent eux aussi à diminuer les rechutes en cherchant une meilleure observance, ils expriment par ailleurs une certaine réserve à l'égard de l'industrie pharmaceutique.

En revanche, aucun psychiatre n'a adopté de position strictement négative à l'égard des APAP.

7.3.5. Évolution de l'opinion des psychiatres sur la place des traitements injectables d'action prolongée

Les données de notre enquête retrouvent que l'ensemble des psychiatres que nous avons interrogés ont une opinion favorable aux APAP. L'apparition de ces derniers a fait évoluer, de manière positive, la perception que plus de trois quarts des psychiatres interrogés avaient des traitements d'action prolongée, quand seuls les NAP existaient. Plus d'un psychiatre sur trois prescrit actuellement un traitement d'action prolongée de manière plus précoce que par le passé, et souligne la meilleure tolérance des APAP par rapport à leurs aînés. De manière générale, les APAP sont davantage proposés aux patients et plus souvent prescrits. Ils sont perçus comme offrant de meilleures perspectives en termes de pronostic et de qualité de vie.

Près d'un quart des psychiatres interrogés ont vu leur opinion – positive, fondée sur leurs connaissances théoriques – confirmée par la pratique et le maniement des APAP. Ces psychiatres se décrivent comme ayant eu, dès avant la mise à disposition des APAP, une vision du traitement d'action prolongée comme moyen de parvenir à une prise en charge plus efficace, et ce, pour tous les patients.

Il apparaît qu'actuellement les APAP font consensus auprès des psychiatres interrogés : bénéficiant de la meilleure tolérance neurologique des AP2G, ils y conjuguent les avantages de la forme d'action prolongée.

Des connaissances théoriques sur les APAP – et l'expérience de leur maniement – contribuent à l'opinion favorable des psychiatres interrogés sur ces traitements. Patel et al. ont eux aussi abouti au constat que la disposition des psychiatres à l'égard des APAP était positivement corrélée à leur niveau de connaissances (199).

7.3.6. Opinion des psychiatres sur la place des APAP dans le traitement des prodromes de la schizophrénie

Plus de 80% des psychiatres se sont déclarés défavorables à l'emploi des APAP dans le traitement des prodromes de la schizophrénie : les cliniciens sont sensibles aux conséquences (iatrogènes, psychologiques) de cette thérapeutique à laquelle ils n'accordent pas de place dans la prise en charge de patients présentant une symptomatologie aspécifique et dont l'évolution est très incertaine. A ce stade, si la prescription d'un AP semblait indiquée, la voie orale serait privilégiée.

En dehors des psychiatres qui sont clairement opposés à l'utilisation des APAP dans le traitement des prodromes psychotiques, deux catégories d'opinion se distinguent : 1) un psychiatre s'est déclaré favorable, mais dans des conditions très spécifiques et argumentées, 2) les autres psychiatres ne se prononcent pas.

Dans la conférence de consensus de 2003, Delamillieure et Dolfus faisaient état de leur préoccupation sur l'utilisation des antipsychotiques au stade de prodrome : ils considéraient qu'une telle prescription ne serait pas éthique, compte tenu du nombre minoritaire de patients qui évolueront vers une schizophrénie (26).

7.3.7. Analyse selon l'ancienneté d'exercice

Nous allons à présent discuter les données présentées au point 6.c.5 (Analyse selon l'ancienneté d'exercice) de notre travail.

a. Facteurs intervenant dans la décision de privilégier un traitement injectable d'action prolongée

Tableau clinique

Les psychiatres qui ont la plus petite ancienneté d'exercice (moins de 10 ans), et ceux qui ont une moyenne ancienneté d'exercice (de 10 à 19 ans), prennent plutôt en compte le

tableau clinique dans leur décision de privilégier un traitement d'action prolongée plutôt qu'un traitement oral.

Les psychiatres avec la plus grande ancienneté d'exercice (20 ans et plus) ont des positions plus variées. Il est possible que certains d'entre eux accordent plus de poids à d'autres paramètres, avec le recul de pratique dont ils disposent.

Nombre de rechutes antérieures

La majorité des psychiatres interrogés tient compte du nombre de rechutes antérieures. L'importance accordée à ce facteur se retrouve dans chacune des trois catégories d'ancienneté d'exercice.

Le nombre de rechutes antérieures est un facteur pronostique fondamental bien décrit dans la littérature. Plus ce nombre est élevé, plus péjoratif est le pronostic. Cette notion est intégrée par l'ensemble des psychiatres dans leur pratique, quelle que soit leur expérience.

Qualité de l'adhésion antérieure aux soins

Tout comme le nombre de rechutes, la qualité de l'adhésion antérieure aux soins est prise en compte de façon prépondérante par une grande majorité des psychiatres interrogés. Cette pratique s'observe dans les trois tranches d'ancienneté d'exercice.

Nous savons que la mauvaise observance du traitement antipsychotique est un des principaux facteurs de risque de rechute. L'adhésion aux soins comprend l'observance du traitement médicamenteux ainsi que la présence dans les rencontres soignantes (consultations médicales, entretiens infirmiers, prise en charge en HDJ et/ou CATTP). Ces différents aspects ne sont généralement pas sans lien entre eux et les psychiatres interrogés y sont attentifs.

Durée de psychose non traitée

La majorité des psychiatres interrogés prennent plutôt peu en compte la DUP pour orienter leur décision de prescription vers un traitement d'action prolongée. Ce constat s'applique aux psychiatres de petite et moyenne ancienneté d'exercice. En revanche, les pratiques sont plus mitigées chez les psychiatres ayant le plus de recul clinique, avec

approximativement la moitié d'entre eux qui tiennent plutôt compte de ce facteur et l'autre moitié qui le prend plutôt peu en compte.

Mode de soins

Pour la quasi-totalité des psychiatres de moins de 10 ans d'exercice, le mode de soins (soins libres, SPDT ou SPDRE) fait partie des facteurs qui orientent la prescription vers un traitement d'action prolongée. A contrario, les psychiatres d'une moyenne ou grande d'ancienneté d'exercice tiennent plutôt peu compte de ce paramètre pour décider de prescrire une forme d'action prolongée.

Les psychiatres possédant une plus longue durée de pratique ont donc plus durablement connu les prescriptions de NAP comme traitement réservé aux patients réticents à la prise du traitement et hospitalisés sous contrainte. Il est possible que ces psychiatres soient plus sensibles à la meilleure tolérance des APAP et les prescrivent plus volontiers de manière indépendante du mode de soins. Nous pouvons faire également l'hypothèse qu'un traitement injectable d'action prolongée est plus volontiers associé aux soins sous contrainte dans l'esprit des psychiatres plus jeunes.

Information récente sur le bénéfice d'un APAP par rapport à un AP per os

Ce facteur est plutôt peu pris en compte par les psychiatres interrogés. Et ce, quelle que soit la durée d'exercice.

Nous pouvons retenir les points suivants :

- Les rechutes et l'adhésion aux soins antérieures sont deux éléments qui orientent la décision d'une très large majorité des psychiatres interrogés, quelle que soit leur ancienneté d'exercice.
- Le fait d'avoir reçu récemment une information au sujet des bénéfices apportés par les APAP par rapport aux AVO est très majoritairement peu pris en compte par les psychiatres interrogés, toutes catégories d'ancienneté confondues.
- Il existe des nuances, selon la durée d'exercice des psychiatres, par rapport au fait de prendre plutôt ou peu en compte les facteurs 1) tableau clinique, 2) DUP et 3) mode de soins. Notre enquête ne permet pas de déterminer si les différences observées sont statistiquement significatives ou non. Cette recherche nécessiterait la réalisation d'une étude avec un échantillon de plus grande taille.

b. Antipsychotiques par voie orale les plus fréquemment prescrits

Molécule la plus fréquemment prescrite

Dans les trois tranches d'ancienneté d'exercice, la risperidone est le premier AVO le plus fréquemment prescrit.

L'aripiprazole semblerait davantage prescrite par les psychiatres qui exercent depuis peu. Tandis que l'olanzapine tendrait à être davantage prescrite par les psychiatres ayant la plus grande expérience.

Il apparaît que la risperidone est la molécule la plus consensuelle parmi les psychiatres interrogés. Nous pouvons supposer que ce constat est lié à son efficacité reconnue et peut-être également au fait qu'elle est disponible depuis plus longtemps sur le marché national que ses deux principales alternatives.

Les tendances observées pour les prescriptions d'olanzapine et d'aripiprazole pourraient être en lien avec une préférence des psychiatres les plus anciens pour une molécule à valence plutôt sédatrice et anxiolytique. Ceci, tandis que leurs confrères les plus jeunes prioriseraient l'action de l'aripiprazole sur la dimension négative, plus récemment prise en compte dans les cibles thérapeutiques.

Cependant, ces hypothèses nécessiteraient un questionnaire plus précis des prescripteurs, sur un échantillon de taille supérieure au nôtre.

Prescription toutes fréquences confondues

Les trois AP les plus fréquemment prescrits (risperidone, aripiprazole et olanzapine) ne semblent pas l'être de manière plus ou moins marquée par une des trois catégories d'ancienneté d'exercice. Dans ces trois catégories, la risperidone fait partie, pour tous les psychiatres interrogés, des trois molécules les plus fréquemment prescrites.

Notre échantillon est de taille trop petite pour déterminer si les nuances observées, concernant la prescription des autres AP selon les durées d'exercice, sont statistiquement significatives ou non.

c. Antipsychotiques d'action prolongée les plus fréquemment prescrits

Molécule la plus fréquemment prescrite

Les formes d'action prolongée de la risperidone et la paliperidone sont les plus

prescrites par les psychiatres, toutes durées d'exercice confondues.

La recherche d'une éventuelle différence significative de prescription selon la catégorie d'ancienneté nécessiterait la réalisation d'une étude à partir d'un échantillon plus important.

Prescription toutes fréquences confondues

Les différents traitements d'action prolongée n'apparaissent pas comme étant prescrits de manière prédominante par une catégorie d'ancienneté. À l'instar du constat précédent, la recherche d'une éventuelle différence significative nécessiterait la réalisation d'une étude à partir d'un échantillon plus important.

d. Information du patient sur l'existence d'un traitement injectable d'action prolongée

Selon nos résultats, les psychiatres les plus jeunes sont moins nombreux à donner cette information au patient, dès le premier épisode psychotique, que leurs aînés ayant une ancienneté d'exercice d'au moins 10 ans.

Une étude menée sur une plus grande population de psychiatres permettrait de confirmer ou infirmer l'existence d'une telle tendance. Si celle-ci se confirmait, il serait intéressant d'en connaître les raisons, afin de déterminer comment agir pour aider les psychiatres à informer plus largement leurs patients sur ce point.

Nous ajouterons un commentaire au sujet des données de la littérature sur ce sujet dans le prochain paragraphe.

e. Prescription d'un antipsychotique d'action prolongée dès le premier épisode

Si une majorité des psychiatres interrogés a annoncé avoir prescrit un APAP dans un premier épisode psychotique, nous constatons que les résultats varient selon la tranche d'ancienneté d'exercice : cette proportion se vérifie chez les psychiatres qui ont moins de 10 années d'exercice et chez ceux qui en ont au moins 20. Tandis que les psychiatres de durée d'exercice intermédiaire seraient plutôt peu nombreux.

Nos données permettent de dégager – avec prudence – une tendance à l'augmentation des taux d'information sur les APAP et de prescription de ceux-ci corrélée positivement avec une ancienneté d'exercice plus importante. Nous avons noté un constat

similaire dans une étude de Heres et al. qui observaient que les psychiatres âgés de 50 ans et plus proposaient un traitement d'action prolongée à significativement plus de patients que ne le faisaient leurs collègues plus jeunes (214). À l'exclusion du fait que les connaissances croissent avec l'expérience, nous nous garderons ici de la moindre interprétation.

f. Opinion sur l'existence d'un bénéfice clinique et pronostique à long terme lié à une prescription précoce d'APAP

Nous avons souligné qu'une large majorité des psychiatres interrogés pense que la prescription précoce d'un APAP permet d'obtenir un bénéfice clinique et pronostique.

Selon nos résultats, les psychiatres les plus jeunes tendraient à être les plus nombreux à en avoir la conviction. Tandis que la proportion de psychiatres avec une opinion plus hésitante grandit dans les deux autres tranches d'ancienneté d'exercice.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les psychiatres les plus jeunes appliqueraient les connaissances acquises avec leur formation universitaire, récente ; tandis que par la suite de leur exercice, les psychiatres prendraient davantage conscience que chaque cas est singulier alors que les recommandations sont générales.

Il serait nécessaire de mener une étude à plus grande échelle pour vérifier nos constats, et tenter d'en comprendre les raisons.

g. Évolution de l'opinion des psychiatres sur la place des traitements injectables d'action prolongée

Dans les trois catégories d'ancienneté d'exercice, la majorité des psychiatres interrogés a annoncé avoir changé d'avis – de façon positive – sur la place des traitements injectables d'action prolongée. Il ne semble pas exister de différence majeure selon l'ancienneté d'exercice. La confirmation de notre observation nécessiterait une étude à partir d'un plus grand échantillon de psychiatres.

Nos résultats sont possiblement en lien avec, d'une part, le moment où les APAP ont été mis à disposition des prescripteurs français (à partir de 2003 pour la risperidone microsphères, jusqu'à l'aripiprazole d'action prolongée, dernière arrivée en 2013) et, d'autre part, le nombre d'années d'exercice des psychiatres interrogés. Dans notre échantillon, le psychiatre le plus jeune exerce depuis 2012 : tous les psychiatres interrogés ont donc vu arriver les APAP sur le marché, durant leur carrière professionnelle voire dès l'internat.

Si tant est que nos observations soient confirmées par une étude à plus grande échelle, il serait intéressant de la renouveler ultérieurement, afin de savoir si les anciennes images négatives associées au traitement d'action prolongée ont finalement disparu de l'esprit des prescripteurs.

7.3.8. Mise en lien avec les objectifs de l'enquête

Nous résumons ici les résultats obtenus, concernant chacun de nos objectifs.

a. Objectif principal

Objectif principal – Décrire les habitudes de prescription des psychiatres interrogés, en matière d'antipsychotiques, en particulier pour la prescription d'APAP. Mettre en parallèle les prescriptions des psychiatres interviewés et les recommandations actuelles.

- Les psychiatres se fient en premier lieu aux éléments cliniques (transversaux et longitudinaux) pour poser l'indication d'un traitement d'action prolongée. Environ la moitié d'entre eux considère cette option thérapeutique dès le premier épisode, tandis que l'autre moitié souhaite se donner plus de recul.
- Lorsqu'un tel traitement a été instauré et qu'il devient nécessaire de l'arrêter, les deux motifs les plus fréquemment retrouvés sont des problèmes de tolérance ainsi que la demande du patient.
- Les psychiatres tendent à respecter les recommandations au sens où ils prescrivent un AP2G en instauration d'un traitement AP devant un premier épisode psychotique, puis prescrivent un APAP en relais.
- Les psychiatres sont attentifs au rapport bénéfice/risque de leurs prescriptions d'AP, application concrète de la notion d'index thérapeutique retrouvée dans la littérature.

Spécifiquement au sujet du premier épisode psychotique :

- La risperidone est l'AVO le plus fréquemment prescrit. La risperidone microsphères et le palmitate de paliperidone sont les APAP les plus fréquemment prescrits.
- La majorité des psychiatres est attentive à l'importance de l'information apportée au patient et mentionne à celui-ci, dès le premier épisode, l'existence d'un traitement injectable d'action prolongée. Ceux qui préfèrent reporter cette précision se basent

sur l'état psychique du patient ainsi que sur l'importance qu'ils accordent au recul clinique.

- La prescription d'un APAP dès le premier épisode psychotique a déjà été réalisée par une majorité des psychiatres interrogés.

Nous pouvons retenir de nos résultats qu'une majorité des psychiatres interrogés sont au fait des recommandations les plus récentes sur le maniement des APAP et la prise en charge des premiers épisodes psychotiques, nous avons constaté que ce n'est pas le cas de ceux recrutés dans un certain nombre d'études. Différents paramètres sont impliqués dans l'adhésion aux recommandations, ainsi que l'ont souligné Masson et al. : 1) le profil des psychiatres (sexe, ancienneté, proportion de patients schizophrènes dans la pratique clinique, accessibilité aux données de l'Evidence Based Medicine, degré de spécialisation), 2) le profil des patients (âge, sexe, comorbidités, traitement en cours par un AP2G, prédominance des symptômes positifs sur les symptômes négatifs, opposition des patients aux soins) ainsi que 3) la disponibilité des ressources (221). Les recommandations de bonnes pratiques contribuent à l'actualisation des connaissances des cliniciens, dont elles viennent enrichir l'expérience professionnelle.

b. Objectif secondaire n°1

Objectif secondaire n°1 : recueillir l'opinion des psychiatres sur l'utilisation des APAP dans les schizophrénies débutantes :

- Les psychiatres sont majoritairement convaincus de l'intérêt d'une prescription précoce d'un APAP afin de stabiliser une pathologie schizophrénique dès ses débuts et afin de préserver les pronostics cognitif et social des patients.
- Actuellement, les APAP font consensus auprès des psychiatres : bénéficiant de la meilleure tolérance neurologique des AP2G, ils y conjuguent les avantages de la forme d'action prolongée. Ceci, dès leur apparition pour certains psychiatres, ou suite à un changement d'opinion pour d'autres.
- De façon quasi-unanime, les psychiatres ne sont pas favorables à l'utilisation des APAP au stade de prodromes chez des sujets à risque de transition psychotique. Ce positionnement est basé sur plusieurs éléments clés : 1) les symptômes prodromiques, tels qu'ils sont actuellement définis, manquent de spécificité, 2) il existe une incertitude concernant l'évolution après un premier épisode psychotique,

3) les psychiatres considèrent le traitement injectable d'action prolongée comme entraînant des conséquences, lourdes, à différents niveaux.

c. Objectif secondaire n°2

Objectif secondaire n°2 : rechercher une éventuelle évolution inter-générationnelle des pratiques de prescription des psychiatres et/ou de leur opinion sur la prescription d'APAP dans les schizophrénies débutantes.

Nous avons, à plusieurs reprises, souligné l'impossibilité, en raison du design de notre enquête, de rechercher des différences statistiquement significatives dans nos données.

Nos résultats fournissent quelques pistes, qu'il convient de considérer avec prudence.

Dans la décision de privilégier un traitement d'action prolongée, le nombre de rechutes et la qualité de l'adhésion antérieure aux soins seraient les deux facteurs majoritairement pris en compte quelle que soit la durée d'exercice. En comparaison, toutes catégories d'ancienneté confondues, le fait d'avoir reçu récemment une information sur le bénéfice d'un APAP par rapport à un AP2G semblerait de peu de poids dans la balance décisionnelle.

Dans le choix des molécules prescrites dans un premier épisode psychotique, la risperidone serait la plus fréquemment prescrite, quelle que soit la tranche d'ancienneté d'exercice, tant par voie orale que sous forme injectable d'action prolongée (en incluant la forme d'action prolongée de la paliperidone, métabolite actif de la risperidone).

Les psychiatres les plus jeunes seraient moins nombreux à informer les patients, dès le premier épisode, sur la forme injectable d'action prolongée.

Les psychiatres avec une ancienneté d'exercice intermédiaire parmi nos trois catégories seraient plutôt peu nombreux à avoir antérieurement prescrit un APAP dans un premier épisode psychotique. Dans les deux autres catégories, une majorité des psychiatres aurait déjà réalisé cette prescription.

Les psychiatres les plus jeunes seraient plus majoritairement convaincus, que leurs aînés, du bénéfice pour le patient lié à la prescription d'un APAP précocement dans le cours d'une maladie schizophrénique. Les psychiatres qui ont une durée d'exercice de 10 ans et plus auraient une opinion plus réservée.

Quelle que soit l'ancienneté de l'exercice, les psychiatres auraient une opinion positive, voire plus favorable qu'auparavant, au sujet des APAP dans le traitement des schizophrénies.

Notre enquête met en avant des pistes intéressantes, qui ne peuvent être validées statistiquement du fait de la faible puissance de notre étude. Celle-ci ne permet pas l'utilisation de tests statistiques tels que le test du χ^2 et le test exact de Fisher, qui sont couramment employés dans les études.

Pour vérifier la pertinence de nos résultats, il faudrait réaliser une étude sur une plus grande échelle, avec un échantillon de psychiatres plus important. Il semblerait alors nécessaire de modifier notre questionnaire de façon à formuler de manière préférentielle des questions fermées, qui se prêtent plus facilement à une analyse statistique.

8. Psychiatres, patients et APAP : réflexions et perspectives

8.1. Optimiser l'emploi des APAP

Plusieurs pistes peuvent être proposées pour permettre de renforcer l'apport des APAP, avec trois niveaux d'action : les psychiatres, les infirmiers, les patients.

Un des éléments semblant constituer un frein à la mise en place d'un traitement par APAP, dans certaines situations cliniques, est le fait que les psychiatres font preuve d'ambivalence dans leur discours lorsqu'ils présentent cette option thérapeutique aux patients. L'analyse des propos de psychiatres a montré qu'ils tendent à insister davantage sur les modalités de l'injection plutôt que sur les bénéfices attendus du traitement, et anticipent les réactions négatives des patients (220). Or, une majorité de patients sont ouverts à l'idée d'essayer un traitement d'action prolongée. Il apparaît que les psychiatres craignent d'imposer à leurs patients une injection. Selon cette étude, les psychiatres pourraient donc bénéficier de conseils sur la façon de présenter les APAP, afin d'orienter leur discours vers les bénéfices de ce traitement. Il est également conseillé par les auteurs de faire un travail de réflexion sur leurs hésitations et leur réticence : le fait de proposer l'administration d'un traitement sous forme d'injection entraîne, chez les psychiatres, la crainte d'une détérioration de l'alliance et d'un arrêt du dialogue avec le patient, tandis que ce n'est pas le cas dans d'autres disciplines médicales, telles que la diabétologie ou la rhumatologie.

Directement impliqués dans la délivrance du traitement et la réalisation de l'injection, les infirmiers constituent un deuxième niveau d'action. D'après certains d'entre eux, le traitement par injection est « dépassé », « stigmatisant », ils ont sur celui-ci un avis plus négatif que les psychiatres (207). Il est donc utile d'apporter, également aux infirmiers,

des informations sur les traitements d'action prolongée, leurs effets indésirables et la gestion de ceux-ci. Les infirmiers ont une opinion plus favorable sur cette forme thérapeutique une fois qu'ils sont familiarisés avec et qu'ils connaissent mieux la gestion des effets secondaires. Gray et al. ont insisté sur la formation à dispenser aux soignants qui réalisent les injections, avec des connaissances en psychopharmacologie et en anatomie, un entraînement aux gestes techniques sur des mannequins ainsi qu'une période de supervision clinique avec des infirmiers expérimentés (215).

Les patients, enfin, peuvent être plus activement impliqués dans la prise en charge en les faisant bénéficier de programmes d'éducation thérapeutique relative aux antipsychotiques. Une première cible de ces programmes est l'observance, qu'il s'agit d'améliorer en apportant aux patients des connaissances sur leur traitement et en leur proposant ainsi qu'à leurs familles des interventions psycho-éducatives. L'objectif est de responsabiliser le patient par rapport à son traitement. La gestion des effets indésirables est le second axe d'intervention principale, afin d'aider les patients à identifier les effets secondaires et les rapporter à leurs psychiatres. La prise de poids et le risque de syndrome métabolique font tout particulièrement l'objet de programmes éducationnels spécifiques associant, selon les programmes, une surveillance pondérale, des conseils hygiéno-diététiques et des techniques cognitivo-comportementales (81), (22).

8.2. Améliorer l'observance, quels moyens autres que les APAP ?

La prévention de la rechute est un des objectifs centraux de la prise en charge du premier épisode psychotique. La rechute est intimement liée à la problématique de l'observance du traitement antipsychotique. Les APAP font partie de l'arsenal thérapeutique des psychiatres et concourent à une prise en charge qui se veut la plus efficiente possible, afin de prévenir chez les patients les conséquences de la pathologie schizophrénique, tant au plan psycho-cognitif qu'au plan socio-professionnel.

Les APAP ne sont cependant pas les seuls leviers pour améliorer l'observance du traitement. Velligan et al. (222) ont comparé les effets sur cette dernière de trois interventions : 1) une prise en charge standard, comportant des rendez-vous avec le psychiatre, 2) une sensibilisation des patients - par des intervenants spécifiquement formés en ce sens - à l'utilisation de moyens comportementaux et environnementaux (calendrier, alarme, « checklist » et calepin, meilleure organisation de ses affaires, pilulier), 3) l'utilisation d'un dispositif de délivrance du traitement, connecté, assistant le patient dans la prise de son traitement (ex : alarme une demi-heure après le réveil) ; utilisation associée à

une intervention téléphonique – en cas de défaut d'observance – afin de fournir au patient des conseils pratiques et de l'encourager à discuter de son traitement avec son psychiatre. Dans les trois groupes la prise du traitement était monitorée. Les résultats retrouvent une observance de 73% avec la prise en charge standard, tandis qu'elle augmente à 90-92% dans les deux interventions actives. Cette étude montre que l'observance des traitements par voie orale peut être optimisée, même si ceci semble demander des moyens humains et matériels non négligeables. Cette piste mérite néanmoins d'être considérée pour les patients qui refusent de façon répétée un traitement sous forme injectable.

Certains auteurs, bien que reconnaissant l'intérêt des APAP pour améliorer l'observance des traitements, adoptent un positionnement plus nuancé sur l'utilisation de ces derniers : Stroup et al. mettent en avant le fait que les interventions sur l'adhésion au traitement n'auraient pas beaucoup d'impact chez les patients qui prennent déjà correctement leur traitement la plupart du temps (223). Si les APAP sont considérés comme une option thérapeutique de choix pour les sujets – traversant un premier épisode psychotique – qui risquent d'être fortement ambivalents par rapport à la nécessité de prendre un traitement, ces auteurs insistent sur le fait que le premier épisode représente un moment où il faut se montrer particulièrement attentifs aux préférences des patients afin d'encourager l'engagement de ces derniers dans la prise en charge. Palazzolo souligne le fait que la seule utilisation des APAP ne suffit pas à maintenir sur le long terme une observance satisfaisante : il est indispensable de construire une alliance thérapeutique et de réaliser des évaluations cliniques régulières afin de réduire le risque de survenue d'une nouvelle décompensation psychotique (224). En effet, il ressort des études portant sur la perception que les patients ont de leur maladie et leur traitement, que la conviction propre du psychiatre influence de manière non négligeable la qualité de l'observance et de l'alliance thérapeutique. Palazzolo ajoute qu'afin d'encourager l'observance, les psychiatres doivent être attentifs à plusieurs points : s'assurer que le patient ait bien compris les bénéfices de la prescription, porter son attention sur la façon dont le patient fait faire ses injections, prescrire une ordonnance la plus simple et la plus épurée possible. Pour prolonger ces efforts d'optimisation de la relation médecin-patient et pour maintenir l'alliance obtenue, il importe que les psychiatres dépistent régulièrement les effets indésirables associés au traitement d'action prolongée – d'autant plus que celui-ci est envisagé sur le long terme – et les prennent en charge efficacement (225).

Une façon supplémentaire de renforcer l'adhésion des patients au traitement est de leur laisser une place active dans la décision thérapeutique : lorsque ils peuvent choisir le mode d'administration de leur traitement, certains donnent leur préférence à la voie orale

par peur de l'injection, tandis que d'autres choisissent une injection toutes les 2 à 4 semaines pour ne pas avoir à prendre des comprimés de façon (pluri)quotidienne. Parmi ces derniers, certains préfèrent l'injection car la responsabilité du contrôle de la dose est laissée à un tiers. Inversement, prendre en considération les arguments des patients qui ont peur de l'injection favorise une relation de type participatif (206).

8.3. Réflexions éthiques

Au quotidien, la pratique clinique du psychiatre le place face aux réactions des patients devant l'annonce du diagnostic, l'annonce de la nécessité d'un traitement au long cours, la présentation du traitement – parfois sous forme injectable. Quelles que soient les défenses psychiques à l'oeuvre chez le patient, in fine un petit nombre d'attitudes sont observées par le clinicien : certains patients acceptent d'emblée la proposition d'un antipsychotique d'action prolongée, certains ne sont initialement pas prêts mais adoptent ultérieurement une position favorable, d'autres resteront fermement opposés à cette option thérapeutique. Nous avons vu quelles pouvaient être les motivations des patients, facilitatrices ou freinatrices. Nous avons précisé certaines actions à privilégier pour développer l'utilisation – et l'observance – des traitements d'action prolongée. Dans une perspective se décalant du psychiatre pour se recentrer sur le patient, nous observons que ce dernier évolue nécessairement, d'une façon que le psychiatre jugera favorable ou non. Cette évolution est non seulement fonction de la rencontre du patient avec la rechute, hélas, mais elle se fait également grâce à des outils tels que les programmes d'éducation thérapeutique, à des échanges informels avec les soignants bien sûr, mais aussi avec leurs pairs et leurs proches, également grâce à des changements dans certaines situations cliniques au cours de leur vie (accès à l'emploi ou à une formation).

Le modèle sociétal médical actuel vise à redéfinir les places et les rôles de chacun, par rapport à la distribution traditionnelle où le médecin apportait ses connaissances au patient laissé démuni par une affection. Aujourd'hui, le « patient » est dénommé « usager ». Si le dictionnaire Larousse définit le premier comme une « personne *soumise* à un examen médical, *suivant* un traitement ou *subissant* une intervention chirurgicale », le second « *a recours* à un service » c'est-à-dire qu'il « fait appel à quelqu'un, lui demande son aide » (226), (227). Il s'agit d'abandonner la position passive du premier, pour que le second puisse prendre une part active dans les décisions thérapeutiques et les soins eux-mêmes. Les sujets touchés par la pathologie schizophrénique expriment le souhait de participer aux

choix concernant leurs soins. À titre d'exemple concret, des patients bénéficiant d'un traitement d'action prolongée ont expliqué le fait qu'il était important pour eux de choisir la zone d'injection en donnant trois principales raisons : « c'est mon corps, c'est à moi de décider », « on respecte mon intimité, on me traite en tant que personne, « je suis actif, je peux décider, je joue un rôle dans ma maladie et mon traitement » (204).

Rappelons ici que, selon les données de la littérature, les sujets atteints de schizophrénie ne sont, dans la majorité des cas, pas impliqués dans les décisions concernant leur traitement, et que les psychiatres tendent à sous-estimer la proportion d'entre eux qui accepteraient un traitement d'action prolongée. Étant donné qu'un nombre important de psychiatres tendent à ne pas informer leurs patients sur les antipsychotiques d'action prolongée, il n'est donc pas possible à ces mêmes psychiatres de s'enquérir de la préférence des patients. Certains auteurs se sont montrés particulièrement critiques à ce propos, faisant l'hypothèse que la relation thérapeutique entre le soignant et le soigné était possiblement teintée de conceptions paternalistes, toujours présentes dans l'esprit du psychiatre – possiblement à son insu. En 2013, Kirschner et al. considéraient que ceci pouvait conduire le psychiatre à recommander un traitement considéré comme meilleur, selon ses propres croyances, plutôt que d'informer le patient sur les options thérapeutiques disponibles et de prendre la décision thérapeutique de façon conjointe (211). Naudin et al. rappellent que trois formes de compliance ont été distinguées : 1) « compliance active, dans laquelle le consentement s'inscrit dans une relation de réciprocité authentique », 2) « compliance choisie, dans laquelle le patient est disposé à céder à la volonté des autres », 3) « compliance imposée, dans laquelle il s'agit d'une pure et simple capitulation sous le pouvoir de l'autre » (206). Ils ajoutent que pour différentes pathologies chroniques (schizophrénie, hypertension artérielle, asthme, épilepsie), il a été montré que les traitements sont mieux observés lorsque le soignant considère le point de vue du patient comme légitime. En dépit des stéréotypes, il apparaît donc important que le psychiatre pense le patient schizophrène comme un individu potentiellement en capacité de prendre des décisions, et qui pourra prendre, ultérieurement, celle de suivre son traitement pour de bon.

Pour terminer notre réflexion, nous examinerons la position des psychiatres interrogés dans notre enquête à la lumière des principes formels de bioéthique définis par le principisme : respect de l'autonomie, bienfaisance, non-malfaisance, justice (228).

Le concept d'autonomie renvoie à la notion de se donner une loi à soi-même (du Grec, *autos* « soi-même » et *nomos* « loi, règle »). Loin de la vision classique de l'aliénation

mentale du sujet démens privé de facultés de raison (du latin *de-* privatif et *mens* « esprit, intelligence »), la personne soignée pour une pathologie schizophrénique est prise en considération dans les choix thérapeutiques des psychiatres de notre enquête. Une part importante des psychiatres informent sur les APAP dès le premier épisode psychotique. Tous sont attentifs à la temporalité psychique des patients. S'il semble illusoire de penser que la personne recevant des soins puisse prendre une décision de manière strictement indépendante des soignants ou de son entourage, il importe de lui laisser un espace psychique. Les psychiatres interrogés ont cette préoccupation : à notre question portant sur les facteurs pris en compte dans le sens d'une prescription d'un APAP, le choix du patient est le premier facteur ajouté par les psychiatres à la liste proposée dans notre questionnaire.

Les principes de bienfaisance et de non-malfaisance sont étroitement liés. L'exercice de la prescription médicamenteuse oscille entre les deux pour trouver l'équilibre optimal. À savoir, celui qui permettra la plus grande rémission symptomatique tout en entraînant le moins d'effets indésirables. Les psychiatres interrogés s'attachent à proposer au patient le traitement qui leur semble le plus efficace. Ils sont également particulièrement attentifs à la tolérance des médicaments. Les deux principaux motifs annoncés pour l'arrêt d'un traitement antipsychotique sont une efficacité insuffisante et une mauvaise tolérance. Les avantages et les inconvénients liés à la présentation des APAP sont nettement pris en compte par les psychiatres.

Le dernier principe, celui de justice, renvoie à la notion d'injustice, qui consisterait à refuser à un patient un bienfait – lié à un traitement, un soin – auquel il a droit. Le système de santé français permet aux prescripteurs de s'affranchir quasi-totalement de la problématique du coût des traitements, que rencontrent leurs confrères dans d'autres pays. Ceci constitue bien entendu une chance pour les patients et un confort pour les prescripteurs. À la différence des psychiatres américains ou allemands, les psychiatres français n'ont pas à choisir entre un « vieux neuroleptique » et un « antipsychotique atypique », ni entre un « neuroleptique retard » et un « antipsychotique d'action prolongée » sur la base du prix de chaque molécule, ce qui permet de prendre la décision selon des critères tels que l'efficacité et la tolérance mais aussi la préférence du patient.

9. Conclusion

Notre terme initial de « schizophrénie débutante » recouvre le concept de premier épisode psychotique, tout en se focalisant de façon préférentielle sur les situations, d'évolution défavorable, qui inaugurent une pathologie schizophrénique. Les recherches les plus récentes s'attachent à identifier les sujets à risque de transition psychotique pour leur proposer une prise en charge spécifique la plus précoce possible. Lorsqu'il n'a pas été possible de prévenir l'éclosion d'un trouble schizophrénique, il est instamment nécessaire de prendre en charge ce dernier, afin d'en ralentir et limiter l'évolution. Pour ce faire, les prises en charge actuelles associent, dans une approche globale, un traitement par antipsychotiques avec des thérapeutiques non médicamenteuses (remédiation cognitive, éducation thérapeutique, psychothérapie, réhabilitation psycho-sociale). En effet, outre la rémission clinique, l'enjeu à plus long terme est d'accompagner le patient dans une réadaptation sociale.

À cette fin, un travail de prévention de la rechute est indispensable. Si depuis plus de cinquante ans les antipsychotiques constituent une pierre angulaire dans la prise en charge symptomatique des schizophrénies, leur efficacité se heurte cependant au défaut d'observance. Le développement des formes d'action prolongée est venu pallier partiellement ce problème. La première génération de ces traitements, les NAP, était associée à une image négative en raison d'une mauvaise tolérance neurologique et de l'aspect coercitif de l'injection. Les NAP appartenaient plutôt aux dernières lignes thérapeutiques, réservées aux patients ayant fait plusieurs rechutes, se trouvant dans le déni de leur pathologie et présentant des troubles du comportement qui pouvaient aboutir à des mises en danger – pour eux-mêmes ou pour autrui. La mise au point des antipsychotiques atypiques a permis de disposer de traitements tout aussi efficaces et mieux tolérés. Associant les avancées thérapeutiques de la deuxième génération d'antipsychotiques à une formulation permettant au médicament d'être actif sur l'organisme durant plusieurs semaines, les APAP sont devenus la forme thérapeutique de choix pour aider au maintien de l'observance et à la prévention de la rechute. Durant ces dernières années, la révision des recommandations de bonnes pratiques a placé les APAP en première ligne dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des schizophrénies, dès le premier épisode psychotique. Les études menées dans le même temps ont montré que les APAP étaient cependant peu prescrits et que les psychiatres avaient gardé, pour une part non négligeable d'entre eux, des réticences à prescrire les traitements d'action prolongée.

Notre enquête, menée à l'échelle départementale, visait à décrire l'utilisation des APAP par les psychiatres de Loire-Atlantique afin de la comparer aux recommandations récentes. Notre objectif était également de recueillir l'opinion de ces psychiatres sur la prescription des APAP dans les épisodes inauguraux d'une pathologie schizophrénique. Nos résultats montrent que les psychiatres interrogés connaissent les bénéfices attendus d'un traitement d'action prolongée, et ont également conscience de ses inconvénients. Si de tels inconvénients – en lien avec la forme injectable et la perte de contrôle sur la prise du traitement - sont effectivement perçus par les patients, selon la littérature ils sont également présents à l'esprit des psychiatres et participent à leur ambivalence à l'idée de prescrire un APAP. À l'inverse, les psychiatres interrogés dans notre enquête ont une opinion neutre voire positive sur les APAP. La majorité d'entre eux donnent à leurs patients des informations sur les traitements d'action prolongée et ont déjà prescrit ce type de traitement dans un premier épisode psychotique. En revanche, les psychiatres interrogés sont très largement opposés à l'utilisation des APAP dans le traitement des prodromes psychotiques. Nous observons que les cliniciens s'informent et tiennent à jour leurs connaissances. S'ils prennent en compte les recommandations les plus récentes, ils consacrent néanmoins une attention particulière à la temporalité psychique de leurs patients. De façon remarquable, la préférence de ceux-ci compte pour une part non négligeable dans les décisions thérapeutiques.

La recherche d'un traitement efficace passe par l'observation médicale initiale et le sens clinique, par la prise en compte des caractéristiques pharmacologiques des différentes molécules ainsi que par un ajustement à la subjectivité du patient. Ces éléments rendent compte de la complexité des prises en charge individualisées dans la pathologie schizophrénique, ainsi qu'en témoigne la pluralité des attitudes des psychiatres. La subjectivité des individus, tant des psychiatres que des patients, tend à faire de la singularité une règle. Au-delà du médicament, la relation thérapeutique demeure indispensable à construire.

Annexes

Annexe A. Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM10, le DSM-IV-TR, le DSM-5.

A.a) Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM10 (229).

Les troubles schizophréniques se caractérisent habituellement par des distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception, ainsi que par des affects inappropriés ou émoussés.

La clarté de l'état de conscience et les capacités intellectuelles sont habituellement préservées, bien que certains déficits des fonctions cognitives puissent apparaître au cours de l'évolution.

Les phénomènes psychopathologiques les plus importants sont : l'écho de la pensée, les pensées imposées et le vol de la pensée, la divulgation de la pensée, la pensée délirante, les idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, les hallucinations dans lesquelles des voix parlent ou discutent du sujet à la troisième personne, les troubles du cours de la pensée et les symptômes négatifs.

L'évolution des troubles schizophréniques peut être continue, épisodique avec survenue d'un déficit progressif ou stable, ou bien elle peut comporter un ou plusieurs épisodes suivis d'une rémission complète ou incomplète.

On ne doit pas faire un diagnostic de schizophrénie quand le tableau clinique comporte des symptômes dépressifs ou maniaques importants, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles affectifs.

Par ailleurs, on ne doit pas porter un diagnostic de schizophrénie quand il existe une atteinte cérébrale manifeste ou une intoxication par une drogue ou un sevrage à une drogue.

Sous-types :

Schizophrénie paranoïde

Schizophrénie hébéphrénique

Schizophrénie catatonique

Schizophrénie indifférenciée

Schizophrénie résiduelle

Schizophrénie simple

A.b) Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-IV-TR (230).

A. Symptômes caractéristiques : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :

- (1) idées délirantes
- (2) hallucinations
- (3) discours désorganisé (c'est-à-dire, coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
- (4) comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
- (5) symptômes négatifs, par exemple, émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté

N.B. : Un seul symptôme du Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

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

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

D. Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur : Un Trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été

présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

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

F. Relation avec un Trouble envahissant du développement : En cas d'antécédent de Trouble autistique ou d'un autre Trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de Schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

Sous-types : paranoïde, désorganisé, catatonique, indifférencié, résiduel

A.c) Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 (12).

A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :

1. idées délirantes
2. hallucinations
3. discours désorganisé (par exemple, incohérences ou déraillements fréquents)
4. comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle)

B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en-dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois, les symptômes répondant au critère A (c'est-à-dire les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace); dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent ne se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes listés dans le critère A présents sous une forme atténuée (par exemple, croyances étranges ou expériences de perceptions inhabituelles).

D. Un trouble schizo-affectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes, 2), soit, si des épisodes de troubles de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou à une autre affection médicale.

F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

Spécifier si : avec catatonie

Annexe B. Critères diagnostiques d'autres troubles psychotiques selon le DSM-5 (I2).

B.a) Trouble schizo-affectif : critères diagnostiques selon le DSM-5.

A. Période ininterrompue de maladie pendant laquelle sont présents à la fois un épisode thymique caractérisé (dépressif ou maniaque) et le critère A de la schizophrénie. NB: en cas d'épisode dépressif caractérisé, le critère A1 (humeur dépressive) doit être présent.

B. Idées délirantes ou hallucinations pendant au moins deux semaines sur toute la durée de la maladie, en dehors d'un épisode thymique caractérisé (dépressif ou maniaque).

C. Les symptômes qui répondent aux critères d'un épisode thymique caractérisé sont présents pendant la majeure partie de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

D. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou à une autre affection médicale.

Spécifier le type : type bipolaire, type dépressif.

Spécifier si : avec catatonie.

B.b) Personnalité schizoïde : critères diagnostiques selon le DSM-5.

A. Mode général de détachement par rapport aux relations sociales et de restriction de la variété des expressions émotionnelles dans les rapports avec autrui, qui apparaît au début de l'âge adulte et est présent dans des contextes divers, comme en témoigne au moins quatre des manifestations suivantes :

1. Le sujet ne recherche ni n'apprécie les relations proches, y compris les relations intrafamiliales.
2. Choisit presque toujours des activités solitaires.
3. N'a que peu ou pas d'intérêt pour les relations sexuelles avec d'autres personnes.
4. N'éprouve du plaisir que dans de rares activités, sinon dans aucune.
5. N'a pas d'amis proches ou de confidents, en dehors de ses parents du premier degré.
6. Semble indifférent aux éloges ou à la critique d'autrui.
7. Fait preuve de froideur, de détachement ou d'émoussement de l'affectivité.

B. Ne survient pas exclusivement pendant l'évolution d'une schizophrénie, d'un trouble bipolaire ou d'un trouble dépressif avec caractéristiques psychotiques, d'un autre trouble psychotique ou d'un trouble du spectre de l'autisme et n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une autre affection médicale.

NB : Si les critères sont remplis avant l'apparition d'une schizophrénie, indiquer « prémorbide », c'est-à-dire « personnalité schizoïde (prémorbide) ».

B.c) Personnalité schizotypique : critères diagnostiques selon le DSM-5.

A. Mode général de déficit social et interpersonnel marqué par une gêne aiguë et des compétences réduites dans les relations proches, par des distorsions cognitives et perceptuelles, et par des conduites excentriques. Le trouble apparaît au début de l'âge adulte et est présent dans des contextes divers, comme en témoignent au moins cinq des manifestations suivantes :

1. Idées de référence (à l'exception des idées délirantes de référence).
2. Croyances bizarres ou pensée magique qui influencent le comportement et qui ne sont pas en rapport avec les normes d'un sous-groupe culturel (par exemple, superstition, croyance dans un don de voyance, dans la télépathie ou dans un « sixième » sens ; chez les enfants et les adolescents, rêveries ou préoccupations bizarres).
3. Perceptions inhabituelles, notamment illusions corporelles.
4. Pensée et langage bizarres (par exemple, vagues, circonstanciés, métaphoriques, alambiqués ou stéréotypés).
5. Idéation méfiante ou persécutoire.
6. Inadéquation ou pauvreté des affects.
7. Comportement ou aspect bizarre, excentrique ou singulier.
8. Absence d'amis proches ou de confidents en dehors des parents du premier degré.
9. Anxiété excessive en situation sociale qui ne diminue pas quand le sujet se familiarise avec la situation et qui est associée à des craintes persécutoires plutôt qu'à un jugement négatif de soi-même.

B. Ne survient pas exclusivement pendant l'évolution d'une schizophrénie, d'un

trouble bipolaire ou d'un trouble dépressif avec caractéristiques psychotiques, d'un autre trouble psychotique ou d'un trouble du spectre de l'autisme.

NB : Si les critères sont remplis avant l'apparition d'une schizophrénie, indiquer « prémorbide », par exemple « personnalité schizotypique (prémorbide) ».

B.d) Syndrome psychotique atténué : critères proposés dans le DSM-5.

A. Au moins un des symptômes suivants est présent sous forme atténuée, avec une perception de la réalité relativement préservée, et est de sévérité ou de fréquence suffisante pour justifier une prise en charge clinique :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé

B. Le(s) symptôme(s) doi(ven)t avoir été présent(s) au moins une fois par semaine durant le mois écoulé.

C. Le(s) symptôme(s) doi(ven)t avoir débuté ou s'être majoré(s) pendant l'année écoulée.

D. Le(s) symptômes est (sont) suffisamment inquiétant(s) et invalidant(s) pour l'individu pour justifier une prise en charge clinique.

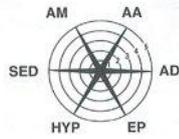
E. Le(s) symptôme(s) n'est (ne sont) pas mieux expliqué(s) par un autre trouble mental, notamment un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques, et n'est (ne sont) pas imputable(s) à l'effet physiologique d'une substance ou à une autre affection médicale.

F. Les critères d'un autre trouble psychotique n'ont jamais été remplis.

Annexe C. Profil comparatif de l'activité clinique des différents neuroleptiques

Intensité de l'effet :

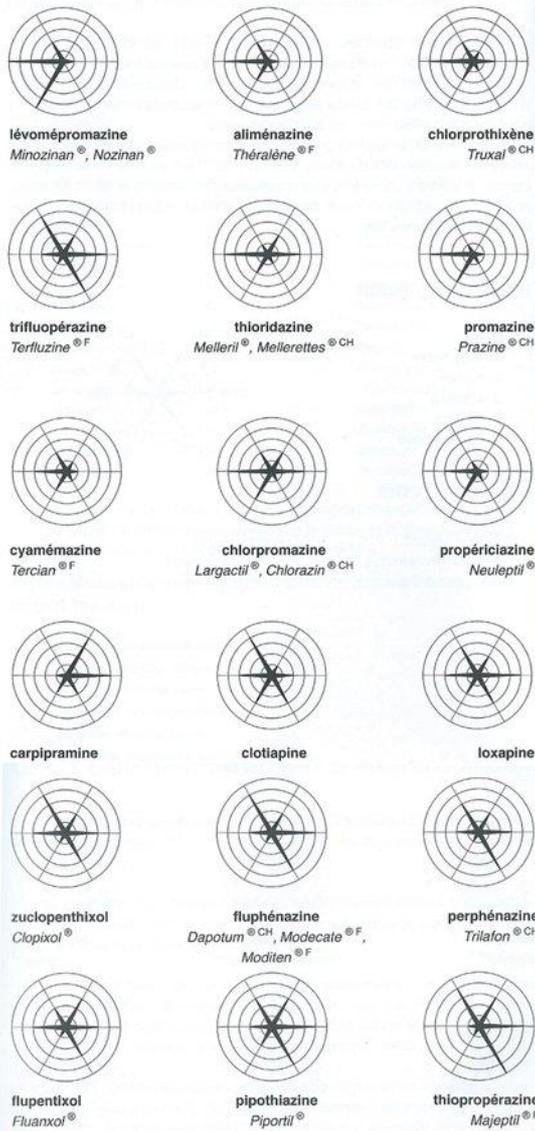
- 0. Nul
- 1. Très faible
- 2. Faible
- 3. Modéré
- 4. Intense
- 5. Très intense



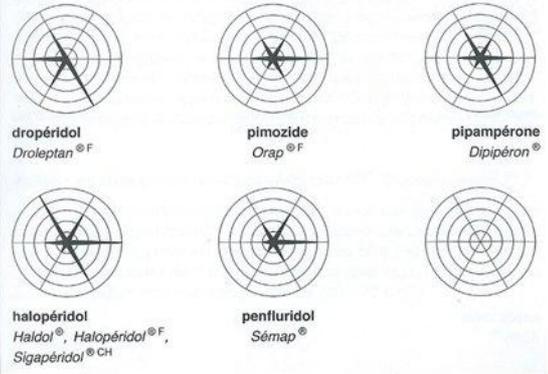
Nature de l'effet :

- SED : sédatif
- AM : anti-maniaque
- AA : anti-autistique
- AD : anti-délicirant
- EP : extrapyramidal
- HYP : hypotenseur

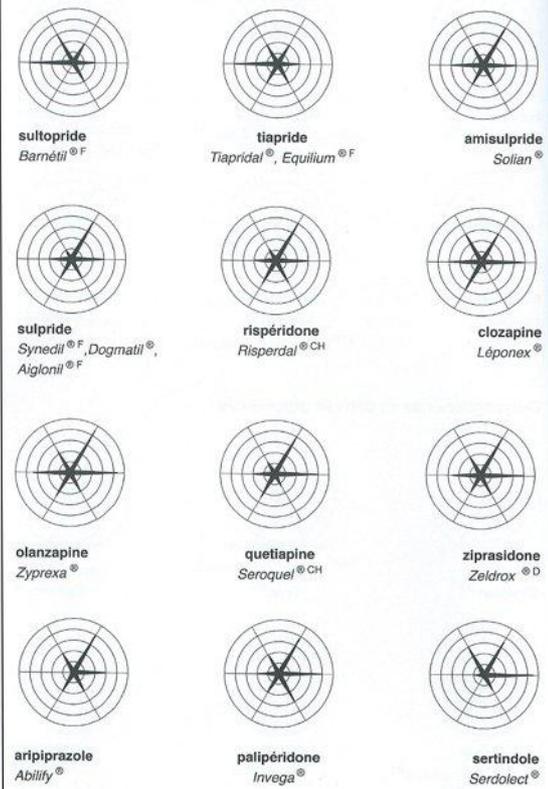
Phénothiazines et produits apparentés



Butyrophénones et dérivés pipéridinés



Benzamides et autres NL « atypiques »



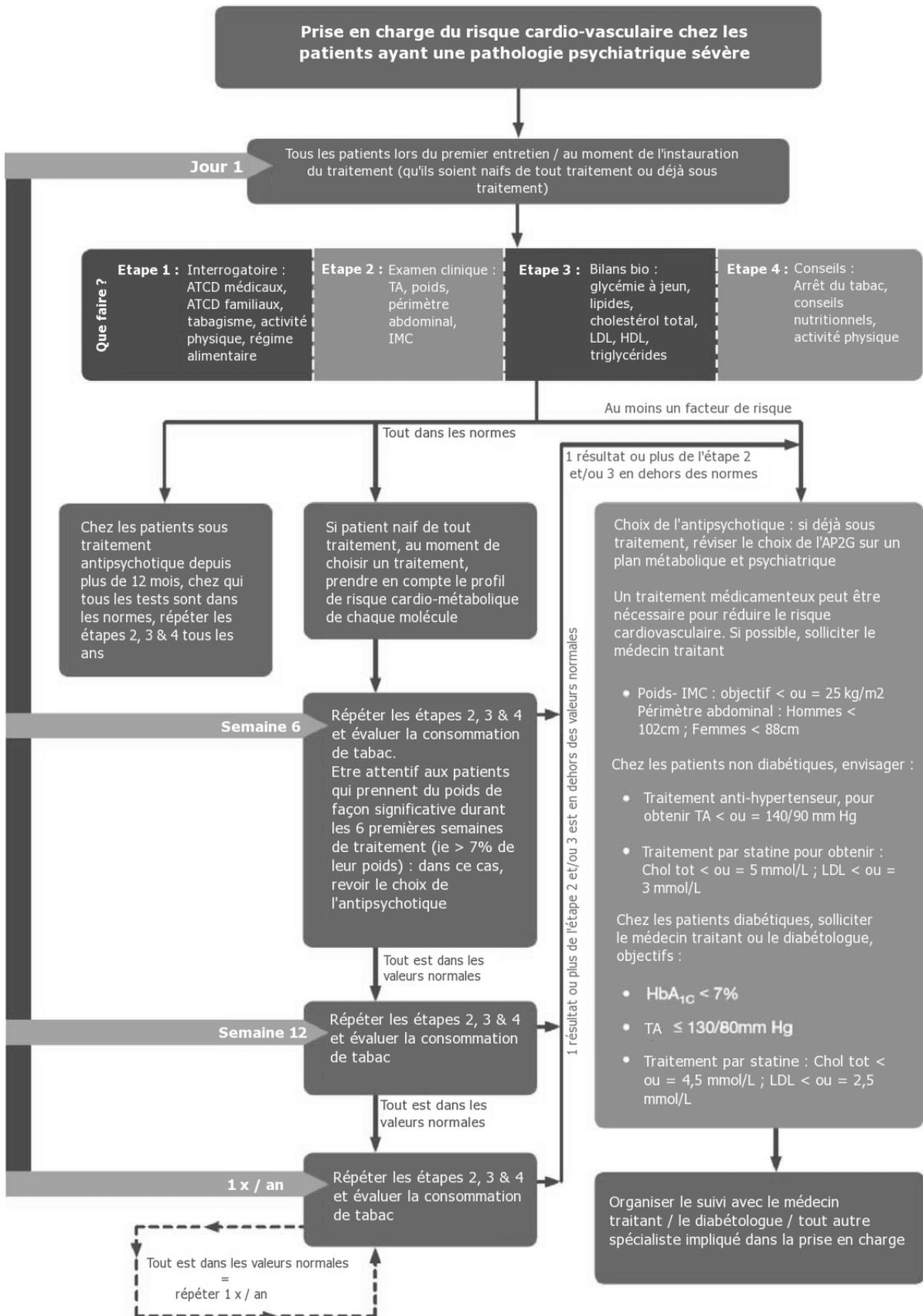
Repris et adapté de (99).

Annexe D. Recommandation de bonne pratique : prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique (121).

Messages clés. Il est recommandé :

- De dépister et surveiller les comorbidités somatiques des patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires dans la pratique psychiatrique.
- D'évaluer la balance bénéfice-risque au sein d'une collaboration étroite psychiatre / médecin généraliste (ou autre spécialiste).
- De promouvoir la coordination des soins avec tous les acteurs.
- D'être proactif pour dépister les comorbidités somatiques de ces patients.
- D'identifier clairement le soignant assurant le suivi somatique.
- De rechercher systématiquement les facteurs de risque cardiovasculaire :
 - diabète
 - hypertension artérielle
 - dyslipidémie
 - syndrome métabolique
 - obésité
 - tabagisme
- De mettre en place une évaluation systématique des bénéfices-risques du traitement psychotrope.
- D'évaluer le mode de vie du patient : sédentarité, habitude alimentaire, retrait social.
- De mesurer l'Index de Masse Corporel (IMC) et le périmètre abdominal.
- De pratiquer un électrocardiogramme initial de base et de le contrôler en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire.
- D'effectuer systématiquement aux urgences et au cours de l'hospitalisation un examen somatique avec traçabilité dans le dossier.
- De rechercher systématiquement les addictions et de les prendre en charge.
- Aux psychiatres d'améliorer leur communication (courrier, compte-rendu) avec les autres spécialistes et le médecin traitant.
- Au médecin traitant d'adresser des courriers aux psychiatres sur son suivi somatique.
- De mettre en place des groupes de psychoéducation de suivi somatique pour les patients et leurs familles.

Annexe E. Prise en charge du risque cardio-vasculaire chez les patients ayant une pathologie psychiatrique sévère : algorithme décisionnel. Adapté de (122).



Entretien au sujet de la prescription précoce d'APAP dans la schizophrénie – recueil d'opinion

Réalisé dans le cadre de ma thèse, ce recueil d'opinion vise à s'interroger sur les habitudes de prescription des psychiatres, ainsi que leur opinion sur les APAP et la prescription précoce de ces derniers dans la schizophrénie débutante.

Les réponses obtenues dans le cadre de ce recueil d'opinion seront strictement anonymisées pour la présentation des résultats dans mon travail de thèse.

Abréviations utilisées :

- 1G : première génération
- 2G : deuxième génération
- AP : antipsychotique (1G ou 2G)
- AP1G : antipsychotique conventionnel (première génération)
- AP2G : antipsychotique atypique (deuxième génération)
- APAP : antipsychotique d'action prolongée (AP2G, forme retard)
- NAP : neuroleptique d'action prolongée (AP1G, forme retard)
- SL : soins libres
- SPDT : soins psychiatriques à la demande d'un tiers
- SPDRE : soins psychiatriques sur décision d'un représentant de l'Etat

A. Conditions sine qua non

	OUI	NON
accord pour participer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
prise en charge de schizophrènes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
prescription de NAP-APAP	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

B. Données sur le psychiatre

Hôpital *

Service *

Exercice en service de secteur, unité :

	OUI	NON
ouverte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
fermée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Année - Docteur en Psychiatrie

Tranche d'années d'exercice *

Ville d'internat / CES

C. Prise en charge des patients schizophrènes

1. Les patients schizophrènes que vous avez à prendre en charge sont-ils :

	OUI	NON
En phase de décompensation clinique ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stabilisés cliniquement ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hospitalisés ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vus en consultation ambulatoire ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
En soins libres ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
En soins sous contrainte SPDT ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
En soins sous contrainte SDRE ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. CONCERNANT LE PRESCRIPTEUR, selon votre expérience, quels sont :

2.a) les AVANTAGES d'un traitement antipsychotique d'action prolongée par voie injectable par rapport à une forme orale en prise quotidienne ?

2.b) les INCONVENIENTS d'un traitement antipsychotique d'action prolongée par voie injectable par rapport à une forme orale en prise quotidienne ?

3. CONCERNANT LE PATIENT, selon votre expérience, quels sont :

3.a) les AVANTAGES d'un traitement antipsychotique d'action prolongée par voie injectable par rapport à une forme orale en prise quotidienne ?

3.b) les INCONVENIENTS d'un traitement antipsychotique d'action prolongée par voie injectable par rapport à une forme orale en prise quotidienne ?

4. Au cours de la prise en charge d'un patient schizophrène, quels facteurs entrent en ligne de compte dans votre décision de privilégier une forme injectable d'action prolongée par rapport à une forme orale en prise quotidienne ?

	Systématiquement	Dans une majorité de cas	Dans une minorité de cas	Jamais
Tableau clinique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nombre des rechutes antérieures	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Qualité de l'adhésion antérieure aux soins	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Durée de Psychose non traitée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Modes de soins (sous contrainte ou libres) *	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Information récente sur le bénéfice d'un APAP par rapport à un AP per os	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*** si vous avez donné une réponse autre que "jamais", précisez, selon qu'il s'agit de SL / SPDT / SDRE :**

Y a-t-il d'autres facteurs entrant en ligne de compte dans votre décision de privilégier une forme injectable d'action prolongée par rapport à une forme orale en prise quotidienne ?

- OUI
 NON

Si oui, lesquels ?

5. A partir de quand, dans l'évolution d'une maladie schizophrénique, pensez-vous à l'introduction d'un traitement injectable (forme retard ou APAP) ?

[réponse libre, 1er épisode, 2ème.... Même rechute...]

6. Vous est-il arrivé de devoir arrêter un traitement par...

	OUI	NON
NAP ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
APAP ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

..... Si oui, pourquoi ? (préciser indépendamment pour le NAP et/ou l'APAP)

..... Le traitement était-il néanmoins efficace ? (rémission clinique)

	OUI	NON
cas du NAP	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
cas de l'APAP	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

D. Cas d'un premier épisode psychotique faisant évoquer une entrée dans une maladie schizophrénique

1. Chez un patient présentant un premier épisode psychotique faisant évoquer une schizophrénie débutante, quelle(s) molécule(s) antipsychotique(s) par voie orale introduisez-vous en traitement spécifique de la symptomatologie psychotique ?

Précisez les 3 molécules les plus utilisées, par ordre décroissant de fréquence de prescription.

..... Molécule la plus utilisée

..... 2ème molécule la plus utilisée

..... 3ème molécule la plus utilisée

2. Evoquez-vous au patient dès le premier épisode pris en charge (permettant d'évoquer le diagnostic de schizophrénie) l'existence d'une forme injectable d'action prolongée ?

OUI

NON

Réponse

..... Si oui, pourquoi ?

..... Si non, pourquoi ?

3. Avez-vous déjà prescrit un APAP dans un premier épisode psychotique évocateur d'une schizophrénie débutante ?

OUI

NON

Réponse

4. Vous décidez de prescrire une forme injectable d'action prolongée en relai de la forme orale de la molécule antipsychotique avec laquelle vous avez initié le traitement : quelle(s) molécule(s) prescrivez-vous ?

Précisez les 3 molécules les plus utilisées, par ordre décroissant de fréquence de prescription.

..... **Molécule la plus utilisée**

..... **2ème molécule la plus utilisée**

..... **3ème molécule la plus utilisée**

5. Pensez-vous qu'il existe un bénéfice, en termes d'amélioration clinique et de pronostic à long terme, en prescrivant de manière précoce un APAP devant un cas de schizophrénie débutante ?

- OUI
- NON
- Ne sais pas

Précisez votre réponse :

E. Pour terminer :

1. Votre avis sur la place des traitements retard en général (NAP et APAP confondus) dans la prise en charge de la schizophrénie a-t-il changé au fur et à mesure des années d'exercice ?

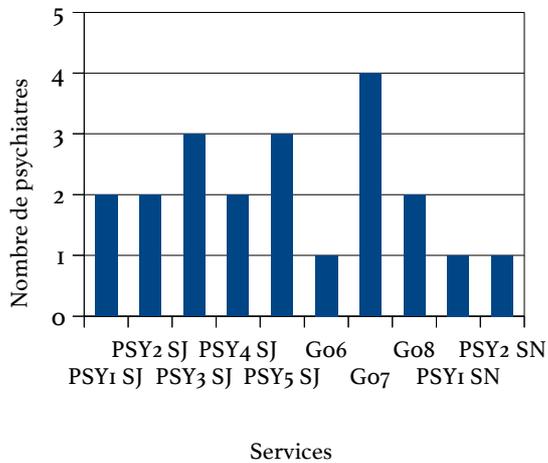
- OUI
- NON

Précisez votre réponse :

2. Que pensez-vous de la place des APAP dans le traitement des prodromes de la schizophrénie ?

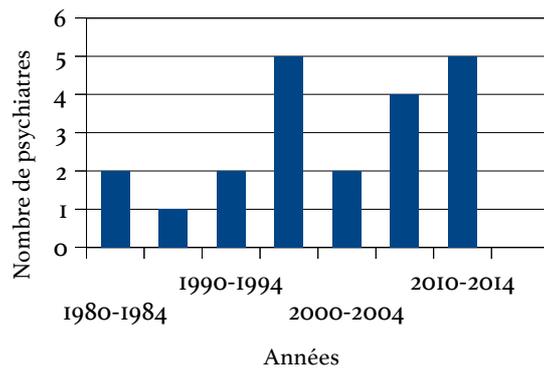
Annexe G. Autres caractéristiques de l'échantillon.

Service d'exercice

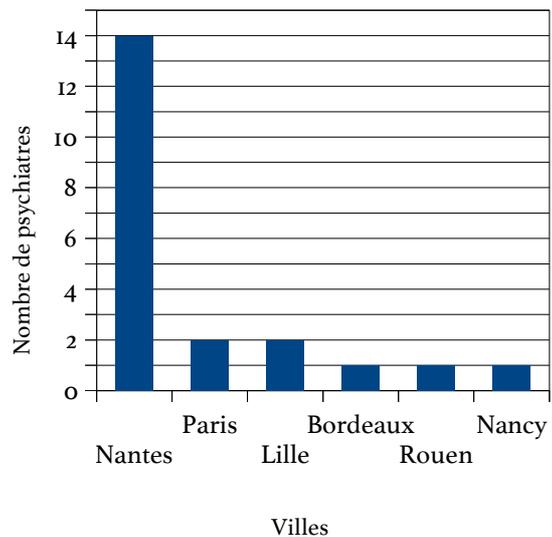


PSY1 SJ : Psychiatrie 1 – Hôpital Saint Jacques
 PSY2 SJ : Psychiatrie 2 – Hôpital Saint Jacques
 PSY3 SJ : Psychiatrie 3 - Hôpital Saint Jacques
 PSY4 SJ : Psychiatrie 4 - Hôpital Saint Jacques
 Psy5 SJ : Psychiatrie 5 - Hôpital Saint Jacques
 Go6 : secteur Go6 – Hôpital Georges Daumézon
 Go7 : secteur Go7 – Hôpital Georges Daumézon
 Go8 : secteur Go8 – Hôpital Georges Daumézon
 PSY1 SN : Psychiatrie 1 – Hôpital Saint Nazaire
 PSY2 SN : Psychiatrie 2 – Hôpital Saint Nazaire

Année d'obtention du Doctorat en Médecine dans la spécialité Psychiatrie



Ville d'internat



Annexe H. Antipsychotiques par voie orale : 2ème et 3ème molécules les plus utilisées en fonction de l'ancienneté d'exercice.

Cette question concernait la prise en charge d'un premier épisode psychotique faisant évoquer une entrée dans une maladie schizophrénique.

2ème molécule la plus utilisée	Ancienneté d'exercice		
	Moins de 10 ans	De 10 à 19 ans	20 ans et plus
Aripiprazole	2	1	4
Olanzapine	3	3	0
Risperidone	2	2	2
Haloperidol	0	1	1
Zuclophentixol	0	1	0
Aucune molécule	0	0	0
Amisulpride	0	0	0
Quetiapine	0	0	0

3ème molécule la plus utilisée	Ancienneté d'exercice		
	Moins de 10 ans	De 10 à 19 ans	20 ans et plus
Aripiprazole	3	4	1
Olanzapine	1	1	2
Risperidone	0	0	1
Haloperidol	0	0	1
Zuclophentixol	2	0	0
Aucune molécule	0	0	1
Amisulpride	0	0	1
Quetiapine	1	2	0

Annexe I. Antipsychotiques d'action prolongée : 2ème et 3ème molécules les plus utilisées en fonction de l'ancienneté d'exercice.

Cette question concernait la prise en charge d'un premier épisode psychotique faisant évoquer une entrée dans une maladie schizophrénique.

2ème molécule la plus utilisée	Ancienneté d'exercice		
	Moins de 10 ans	De 10 à 19 ans	20 ans et plus
Aripiprazole	4	1	3
Olanzapine	1	0	1
Risperidone	0	2	0
Paliperidone	1	2	2
Haloperidol	1	1	1
Zuclopenthixol	0	2	0
Aucune molécule	0	0	0

3ème molécule la plus utilisée	Ancienneté d'exercice		
	Moins de 10 ans	De 10 à 19 ans	20 ans et plus
Aripiprazole	1	3	0
Olanzapine	2	2	0
Risperidone	1	0	1
Paliperidone	0	1	2
Haloperidol	1	0	0
Zuclopenthixol	2	0	1
Aucune molécule	0	1	3

Bibliographie

1. Llorca P-M. Vécu subjectif du patient sur sa maladie et son traitement. *L'Encéphale*. sept 2013;39(Supplément 2):S99-104.
2. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med* [Internet]. mai 2005 [cité 13 févr 2016];2(5). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1140952/>
3. Demily C, Nicolas F, d'Amato T. Schizophrénie diagnostic et prise en charge. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013.
4. Krebs M-O, CPNLF. Signes précoces de schizophrénie. Paris: Dunod; 2015.
5. Dalery J, d'Amato T, Saoud M. Pathologies schizophréniques. Paris: Lavoisier; 2012.
6. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 23 nov 2002;325(7374):1212-3.
7. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life : an experience sampling test study. *Psychological Medecine*. 2003;33:23-32.
8. Krebs M-O, Goldberger C, Dervaux A. Est-il possible d'établir un lien de causalité entre abus de substances psychoactives et schizophrénie débutante ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 159-74.
9. Ey H, Bernard P, Brisset C. Manuel de Psychiatrie. 6ème éd. Masson; 1989.
10. Ey H. Schizophrénie. Etudes cliniques et psychopathologiques. Synthelabo; 1996.
11. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. oct 2013;150(1):3-10.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Elsevier Masson; 2015.
13. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, « just the facts » 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. mai 2009;110(1-3):1-23.
14. Guelfi J-D, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. Elsevier Masson; 2007.
15. Baud P. Contribution à l'histoire du concept de schizophrénie [Internet] [Thèse d'exercice de Médecine]. Université de Genève; 2003. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:205>
16. Haute Autorité de Santé. Guide - Affection de longue durée. Schizophrénie. 2007.
17. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2009. *Schizophr Bull*. janv 2010;36(1):94-103.
18. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. févr 2004;161(Supplément 2):S1-56.

19. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* mars 2009;108(1-3):11-24.
20. Lecardeur L. Thérapies cognitives et comportementales après les premiers épisodes psychotiques. *L'Encéphale.* sept 2013;39(Supplément 2):S115-20.
21. Bäuml J, Pitschel-Walz G, Volz A, Engel RR, Kessling W. Psychoeducation in schizophrenia: 7-year follow-up concerning rehospitalization and days in hospital in the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry.* juin 2007;68(6):854-61.
22. Hodé Y. Psychoéducation des patients et de leurs proches dans les épisodes psychotiques. *L'Encéphale.* sept 2013;39(Supplément 2):S110-114.
23. Amador X. Comment faire accepter son traitement au malade. Retz; 2007.
24. Pachoud B. Enjeu de la réinsertion sociale après un premier épisode psychotique. *L'Encéphale.* sept 2013;39(Supplément 2):S105-109.
25. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov.* juill 2016;15(7):485-515.
26. Delamillieure P, Dollfus S. Quelles sont les caractéristiques cliniques des formes de début insidieuses des schizophrénies ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 17-30.
27. Tournier M. Premiers épisodes psychotiques : actualités cliniques et épidémiologiques. *L'Encéphale.* sept 2013;39(Supplément 2):S74-8.
28. Llorca P-M. Quels sont les agents pharmacologiques les mieux adaptés au traitement des schizophrénies débutantes ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 247-74.
29. McGorry P, Goldstone S. 8. Prodromes psychotiques. In: Pathologies schizophréniques. Lavoisier; 2012. p. 75-87.
30. American Psychiatric Association. Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Elsevier Masson; 2015.
31. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: A systematic review. *Arch Gen Psychiatry.* 1 sept 2005;62(9):975-83.
32. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* oct 2005;162(10):1785-804.
33. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res.* mars 1992;6(3):209-23.
34. Azorin J-M. Comment peut-on caractériser les signes prodromiques des

- schizophrénies ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 51-60.
35. Krebs M-O. Les symptômes non spécifiques de la transition psychotique. *L'Encéphale*. 1 sept 2011;37(4, supplément 4):H10-4.
 36. Yon V, Loas G. Intérêt du concept de G. Huber dans le diagnostic précoce des schizophrénies. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. mai 2001;159(4):324-9.
 37. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2012;69(3):220-9.
 38. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. « Closing in » : what features predict the onset of first episode psychosis within an ultra-high risk group? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 61-78.
 39. Krebs M-O, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, et al. Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS. *L'Encéphale*. déc 2014;40(6):447-56.
 40. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*. 1 avr 2004;67(2-3):131-42.
 41. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW. Pre-onset detection and intervention research in schizophrenic psychoses : current estimates of benefit and risk. In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 339-48.
 42. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The Psychosis High-Risk State. *JAMA Psychiatry*. janv 2013;70(1):107-20.
 43. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical Staging of Psychiatric Disorders: A Heuristic Framework for Choosing Earlier, Safer and more Effective Interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 1 août 2006;40(8):616-22.
 44. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PloS One*. 2012;7(3):e31660.
 45. Kirkbride JB, Stubbins C, Jones PB. Psychosis incidence through the prism of early intervention services. *Br J Psychiatry*. févr 2012;200(2):156-7.
 46. Anderson KK, Fuhrer R, Abrahamowicz M, Malla AK. The incidence of first-episode schizophrenia-spectrum psychosis in adolescents and young adults in montreal: an estimate from an administrative claims database. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. oct 2012;57(10):626-33.
 47. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr Res Treat*. 8 avr 2012;2012:e916198.
 48. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M, et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc*

- Psychiatry Psychiatr Epidemiol. août 1998;33(8):380-6.
49. Casadebaig F, Bursztejn C. Quelles sont les données épidémiologiques actuelles sur les formes de début de la schizophrénie ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 151-8.
 50. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primer. 2015;1:15067.
 51. Mechri A, Slama H, Bourdel M-C, Chebel S, Mandhouj O, Krebs M-O, et al. Signes neurologiques mineurs chez les patients schizophrènes et leurs apparentés non malades. L'Encéphale. oct 2008;34(5):483-9.
 52. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 6 juin 2011;68(6):555-61.
 53. Dervaux A, Krebs M-O, Laqueille X. Is cannabis responsible for early onset psychotic illnesses ? Neuropsychiatry. 2011;1(3):203
 54. Krebs M-O, Gut A, Plaze M, Dervaux A. L'impact du cannabis à l'adolescence sur la transition psychotique de l'adulte. Neuropsychiatr Enfance Adolesc. juill 2013;61(4):224-30.
 55. Jardri R. Neuro-imagerie cérébrale des premiers épisodes psychotiques. L'Encéphale. sept 2013;39(Supplément 2):S93-8.
 56. Daléry J. Quelles sont les caractéristiques cliniques permettant d'évoquer une schizophrénie lors de l'apparition d'un premier épisode psychotique aigu ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 9-16.
 57. Galinowski A. Comment peut-on distinguer les formes de début de la schizophrénie des troubles de l'humeur ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 31-50.
 58. Kim JS, Baek JH, Choi JS, Lee D, Kwon JS, Hong KS. Diagnostic stability of first-episode psychosis and predictors of diagnostic shift from non-affective psychosis to bipolar disorder: A retrospective evaluation after recurrence. Psychiatry Res. 30 juin 2011;188(1):29-33.
 59. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Heslin M, Stahl D, Brittenden Z, et al. Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. Schizophr Bull. 15 mars 2016;sbwo20.
 60. Thomas P. Les rechutes : causes et conséquences. L'Encéphale. sept 2013;39(Supplément 2):S79-82.
 61. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry. mars 1999;56(3):241-7.
 62. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci. déc 2014;16(4):505-24.
 63. Chang WC, Chan TCW, Chen ESM, Hui CLM, Wong GHY, Chan SKW, et al. The

- concurrent and predictive validity of symptomatic remission criteria in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* janv 2013;143(1):107-15.
64. Álvarez-Jiménez M, Gleeson JF, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Killackey E, et al. Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychol Med.* mars 2012;42(3):595-606.
 65. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry.* avr 2007;68(4):546-57.
 66. Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet Lond Engl.* 24 nov 2007;370(9601):1746-8.
 67. Walker EF, Cornblatt BA, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, et al. The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression: a naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res.* nov 2009;115(1):50-7.
 68. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* févr 2010;67(2):146-54.
 69. National Collaborating Centre for Mental Health. *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014* [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248060/>
 70. Phillips LJ, McGorry PD, Yuen HP, Ward J, Donovan K, Kelly D, et al. Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res.* nov 2007;96(1-3):25-33.
 71. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry.* mai 2006;163(5):790-9.
 72. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn K-U, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B, et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* déc 2007;51:S88-95.
 73. Woods SW, Tully EM, Walsh BC, Hawkins KA, Callahan JL, Cohen SJ, et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study. *Br J Psychiatry Suppl.* déc 2007;51:S96-101.
 74. Canadian Psychiatric Association. *Clinical Practice Guidelines - Treatment of Schizophrenia.* *Can J Psychiatry - Rev Can Psychiatr.* nov 2005;50(13, Supplément 1):S1-56.
 75. Barnes TRE, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mai 2011;25(5):567-620.
 76. Olié J-P, Bouvet O, Gassab L. Quelles sont les modalités générales du programme

- thérapeutique à mettre en oeuvre dans les cas de schizophrénie débutante ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 225-30.
77. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, Harrigan S, Putzfeld V, Pukrop R, et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry*. 1 janv 2012;200(1):22-9.
 78. Hasan A, Falkai P, Wodbrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W. 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*. 2012;(13):318-78.
 79. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophr Bull*. janv 2010;36(1):71-93.
 80. Dollfus S. Les antipsychotiques lors d'un premier épisode psychotique. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. févr 2009;167(1):86-92.
 81. Thomas P. Les antipsychotiques. Paris: Médecine Sciences Publications; 2013.
 82. Vanelle J-M. Traitement chimiothérapeutique des schizophrénies. In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Elsevier Masson; 2000. p. 37-295-A-10.
 83. Franck N. Quels programmes de remédiation cognitive pour le premier épisode psychotique ? *L'Encéphale*. 2010;(Supplément 3):S58-65.
 84. Vidailhet P. Premier épisode psychotique, troubles cognitifs et remédiation. *L'Encéphale*. sept 2013;39(Supplément 2):S83-92.
 85. 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.
 86. Beaufils B. Quelles sont les interventions cognitivo-comportementales qui peuvent être mises en oeuvre dans le traitement des schizophrénies débutantes ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 291-302.
 87. Kapsambelis V. Quelles sont les approches psychothérapeutiques les mieux adaptées au traitement des schizophrénies débutantes ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 275-90.
 88. Conus P, Polari A, Bonsack C. Intervention dans la phase précoce des troubles psychotiques : objectifs et organisation du programme TIPP (Traitement et intervention dans la phase précoce des troubles psychotiques) à Lausanne. *Inf Psychiatr*. 1 févr 2010;Volume 86(2):145-51.
 89. Bantman P. Quel soutien apporter aux familles de sujets présentant des signes précoces de schizophrénie ? In: Conférence de consensus - Schizophrénie débutantes : Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 303-12.

90. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. Prescrire les psychotropes. Elsevier Masson; 2010.
91. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. nov 1999;40(6):407-14.
92. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatr*. nov 2005;2(4):300-39.
93. Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1 oct 2001;179(4):290-9.
94. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. avr 2011;127(1-3):83-92.
95. Bloch Y, Mendlovic S, Strupinsky S, Altshuler A, Fennig S, Ratzoni G. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? *J Clin Psychiatry*. nov 2001;62(11):855-9.
96. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry Suppl*. nov 2009;52:S13-19.
97. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatr*. nov 2005;2(4):282-99.
98. Bobon J, Bobon D, Pinchard A, Collard J, Ban T. A new comparative physiognomy of neuroleptics: a collaborative clinical report. *Acta Psychiatr Belg*. 1972;72(5):542-54.
99. Calanca A, Bryois C, Buclin T. *Vade-mecum de thérapeutique psychiatrique*. 10ème éd. Médecine & Hygiène; 2011.
100. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 2ème éd. Lavoisier; 2010.
101. Medori R, Mannaert E, Gründer G. Plasma antipsychotic concentration and receptor occupancy, with special focus on risperidone long-acting injectable. *Eur Neuropsychopharmacol*. mai 2006;16(4):233-40.
102. Gefvert O, Eriksson B, Persson P, Helldin L, Björner A, Mannaert E, et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. mars 2005;8(1):27-36.
103. Sansigne AJ, Yale HL, Hess SM, Burke JC, Horovitz ZP. New concept in phenothiazine therapy: fluphenazine enanthate and fluphenazine decanoate. *Agressologie*. avr 1968;9(2):309-13.
104. Esposito E, Vanelle J-M. Les neuroleptiques d'action prolongée : quelle actualité ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. sept 2003;161(7):522-7.
105. Dencker PSJ, Axelsson R. Optimising the Use of Depot Antipsychotics. *CNS Drugs*. 25 oct 2012;6(5):367-81.
106. Nayak RK, Doose DR, Nair NP. The bioavailability and pharmacokinetics of oral and depot intramuscular haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol*. févr 1987;27(2):144-50.

107. Johnson DAW. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry*. 1 nov 2009;195(52):S7-12.
108. Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Clozapine. *ACS Chem Neurosci*. 17 juill 2013;4(7):1018-25.
109. Limosin F, Azorin JM, Krebs MO, Millet B, Glikman J, Camus V, et al. Données actuelles et modalités d'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie. *L'Encéphale*. janv 2008;34(1):82-92.
110. ABILIFY MAINTENA 400 mg pdre/solv p susp inj à libération prolongée - Vidal.fr [Internet]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/abilify_maintena-136118-pharmacocinetique.htm
111. ZYPADHERA 300 mg pdre/solv p susp inj LP - Vidal.fr [Internet]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/zypadhera-90708-posologie_et_mode_d_administration.htm
112. Wang S-M, Han C, Lee S-J, Patkar AA, Masand PS, Pae C-U. Schizophrenia relapse and the clinical usefulness of once-monthly aripiprazole depot injection. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 30 août 2014;10:1605-11.
113. Bishara D. Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:561-72.
114. Chue P. Long-acting risperidone injection: efficacy, safety, and cost-effectiveness of the first long-acting atypical antipsychotic. *Neuropsychiatr Dis Treat*. févr 2007;3(1):13-39.
115. Turncliff R, Hard M, Du Y, Risinger R, Ehrich EW. Relative bioavailability and safety of aripiprazole lauroxil, a novel once-monthly, long-acting injectable atypical antipsychotic, following deltoid and gluteal administration in adult subjects with schizophrenia. *Schizophr Res*. nov 2014;159(2-3):404-10.
116. Meltzer HY, Risinger R, Nasrallah HA, Du Y, Zummo J, Corey L, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Aripiprazole Lauroxil in Acute Exacerbation of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 26 août 2015;1085-90.
117. Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, Samtani MN, Nuamah I, Chang C-T, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-I, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol*. mars 2016;56(3):330-9.
118. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A, et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. août 2015;72(8):830-9.
119. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 22 févr 2016;
120. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, et al. Cardiometabolic Risk in Patients With First-Episode Schizophrenia Spectrum

- Disorders: Baseline Results From the RAISE-ETP Study. *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2014;71(12):1350-63.
121. Fédération Française de Psychiatrie. Recommandation de bonne pratique en psychiatrie : Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique. 2015.
 122. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. sept 2009;24(6):412-24.
 123. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovitch-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011;10:138-51.
 124. Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale*. 2014; (39):189-203.
 125. Ginestet D, Mallet L. Indication des neuroleptiques d'action prolongée et leur place dans la stratégie thérapeutique. In: Conférence de consensus Stratégie thérapeutique à long terme dans les psychoses schizophréniques. Paris: Frison-Roche; 1994. p. 185-93.
 126. Naudin J, Dassa D, Cermolacce M. La compliance aux antipsychotiques d'action prolongée : d'un problème d'image à une question d'indication. *L'Encéphale*. sept 2009;35(4):315-20.
 127. Chéreau I, Gorwood P, Mouchabac S. Comment prendre la décision du recours à un APAP. *L'Encéphale*. janv 2009;35, Supplement 3:S97-100.
 128. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for AP long-acting injections. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;(195):S63-7.
 129. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry*. janv 2002;159(1):103-8.
 130. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):255-64.
 131. Benoit M, Pon J, Zimmermann M-A. Comment évaluer la qualité de l'observance ? *L'Encéphale*. 2009;(Supplément 3):S87-90.
 132. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 22 sept 2005;353(12):1209-23.
 133. Bonsack C, Pfister T, Conus P. Insertion dans les soins après une première hospitalisation dans un secteur pour psychose. *L'Encéphale*. oct 2006;32(5-C1):679-85.

134. Conus P, Lambert M, Cotton S, Bonsack C, McGorry PD, Schimmelmann BG. Rate and predictors of service disengagement in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *Schizophr Res.* mai 2010;118(1-3):256-63.
135. Cooper C, Bebbington P, King M, Brugha T, Meltzer H, Bhugra D, et al. Why people do not take their psychotropic drugs as prescribed: results of the 2000 National Psychiatric Morbidity Survey. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2007;116(1):47-53.
136. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* déc 2002;63(12):1121-8.
137. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD008016.
138. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res.* févr 2012;134(2-3):219-25.
139. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, Wilmsdorff M von, et al. Relapse Prevention in First-Episode Schizophrenia—Maintenance vs Intermittent Drug Treatment With Prodrome-Based Early Intervention: Results of a Randomized Controlled Trial Within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 29 juin 2010;72(2):205-18.
140. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res.* févr 2014;152(2-3):408-14.
141. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* mai 1995;152(5):698-703.
142. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl.* 1989;15:1-46.
143. Kane JM. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Supplément 14:S27-30.
144. Thornicroft G, Brohan E, Rose D, Sartorius N, Leese M, INDIGO Study Group. Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. *The Lancet.* 31 janv 2009;373(9661):408-15.
145. Harrison TS, Goa KL. Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2004;18(2):113-32.
146. Chue P, Eerdekens M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2005;15(1):111-7.
147. Keks NA, Ingham M, Khan A, Karcher K. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 2007;191:131-9.

148. Olivares JM, Rodriguez-Morales A, Diels J, Povey M, Jacobs A, Zhao Z, et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* juin 2009;24(5):287-96.
149. Lloyd K, Latif MA, Simpson S, Shrestha KL. Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: efficacy, quality of life and functional outcome. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1 avr 2010;25(3):243-52.
150. Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 15 janv 2011;35(1):218-26.
151. Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 juin 2011;35(4):1002-8.
152. Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* févr 2010;167(2):181-9.
153. Detke HC, Zhao F, Witte MM. Efficacy of olanzapine long-acting injection in patients with acutely exacerbated schizophrenia: an insight from effect size comparison with historical oral data. *BMC Psychiatry.* 2012;12:51.
154. Majer IM, Gaughran F, Sapin C, Beillat M, Treur M. Efficacy, tolerability, and safety of aripiprazole once-monthly versus other long-acting injectable antipsychotic therapies in the maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison of double-blind randomized clinical trials. *J Mark Access Health Policy [Internet].* 10 sept 2015;3.
Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802697/>
155. Crocq M-A. Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie. *L'Encéphale.* févr 2015;41(1):84-92.
156. Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *J Clin Psychiatry.* oct 2009;70(10):1397-406.
157. Kim B, Lee S-H, Choi TK, Suh S, Kim YW, Lee E, et al. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: In naturalistic setting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 juill 2008;32(5):1231-5.
158. Bitter I, Katona L, Zámboi J, Takács P, Fehér L, Diels J, et al. Comparative effectiveness of depot and oral second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: A nationwide study in Hungary. *Eur Neuropsychopharmacol.* nov 2013;23(11):1383-90.
159. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJH, Medori R, Rabinowitz J. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: Post hoc comparison of two studies. *Clin Ther.* 1 déc 2008;30(12):2378-86.

160. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, Benichou J, Falissard B, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). *Schizophr Res.* févr 2012;134(2-3):187-94.
161. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1 juin 2011;168(6):603-9.
162. Detke HC, Weiden PJ, Llorca P-M, Choukour M, Watson SB, Brunner E, et al. Comparison of olanzapine long-acting injection and oral olanzapine: a 2-year, randomized, open-label study in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* août 2014;34(4):426-34.
163. Kim CY, Chung S, Hahm B-J, Hong KS, Yoon J-S, Kim Y-H, et al. Effectiveness and tolerability of long-acting risperidone: A 9-month open-label extension of a 12-week switching study from oral antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2009;13(3):192-8.
164. Bossie CA, Fu D-J, Sliwa JK, Ma Y-W, Alphs L. Tolerability of initiation doses of once-monthly paliperidone palmitate in patients with recently diagnosed schizophrenia in an acute treatment trial. *Ther Adv Psychopharmacol.* août 2011;1(4):III-24.
165. Sliwa JK, Bossie CA, Fu D-J, Turkoz I, Alphs L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:375-85.
166. Fu D-J, Bossie CA, Sliwa JK, Ma Y-W, Alphs L. Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone long-acting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: a tolerability and efficacy comparison. *Int Clin Psychopharmacol.* janv 2014;29(1):45-55.
167. Hill AL, Sun B, McDonnell DP. Incidences of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia after treatment with long-acting injection (depot) or oral formulations of olanzapine. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* janv 2014;7(4):216-22.
168. Mannaert E, Vermeulen A, Remmerie B, Bouhours P, Levron JC. Pharmacokinetic profile of long-acting injectable risperidone at steady-state: comparison with oral administration. *L'Encéphale.* oct 2005;31(5):609-15.
169. Lindenmayer J-P, Jarboe K, Bossie CA, Zhu Y, Mehnert A, Lasser R. Minimal injection site pain and high patient satisfaction during treatment with long-acting risperidone. *Int Clin Psychopharmacol.* juill 2005;20(4):213-21.
170. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Baldessarini RJ. Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* sept 2005;8(3):427-438.
171. Patel MX, David AS. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Adv Psychiatr Treat.* 1 mai 2005;11(3):203-11.
172. Laux G, Heeg B, van Hout BA, Mehnert A. Costs and effects of long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany. *Pharmacoeconomics.* 2005;23 Suppl 1:S49-61.
173. Llorca PM, Miadi-Fargier H, Lançon C, JassoMosqueda G, Casadebaig F, Philippe

- A, et al. Analyse coût-efficacité des stratégies de prise en charge des patients schizophrènes : place d'un antipsychotique atypique sous forme injectable à libération prolongée. *L'Encéphale*. avr 2005;31(2):235-46.
174. Niaz OS, Haddad PM. Thirty-five months experience of risperidone long-acting injection in a UK psychiatric service including a mirror-image analysis of in-patient care. *Acta Psychiatr Scand*. juill 2007;116(1):36-46.
175. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MFT, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:75-89.
176. Dilla T, Möller J, O'Donohoe P, Álvarez M, Sacristán JA, Happich M, et al. Long-acting olanzapine versus long-acting risperidone for schizophrenia in Spain - a cost-effectiveness comparison. *BMC Psychiatry*. 2014;14:298.
177. Citrome L, Kamat SA, Sapin C, Baker RA, Eramo A, Ortendahl J, et al. Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Econ*. août 2014;17(8):567-76.
178. Mehnert A, Nicholl D, Pudas H, Martin M, McGuire A. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden. *J Med Econ*. 2012;15(5):844-61.
179. Kim B, Lee S-H, Yang YK, Park J-I, Chung Y-C, Kim B, et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics for First-Episode Schizophrenia: The Pros and Cons, Long-Acting Injectable Antipsychotics for First-Episode Schizophrenia: The Pros and Cons. *Schizophr Res Treat Schizophr Res Treat*. 14 août 2012;2012, 2012:e560836.
180. De Berardis D. Second Generation Long-acting injectable Antipsychotics as a First)line Treatment of First Episode Schizophrenia : « Lights » and « Shadows ». *J Neuropsychopharmacol Mental Health*. 2016;1(2):1-3.
181. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Gutierrez JLA, Brunello N, Fleischhacker W, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 1998;(8):55-66.
182. Argo T, Crismon M, Miller AL, Moore T, Bendele S, Suehs B. The Texas Medication Algorithm Projet. *Schizophrenia Treatment Algorithms*. Tex Dep State Health Serv. avr 2008.
183. Hasan A, Falkai P, Wodbrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2013;(14):2-44.
184. Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, Frcpc, Grignon S, Roy M-A. Les antipsychotiques injectables à action prolongée : avis d'experts de l'Association des médecins psychiatres du Québec. *Can J Psychiatry*. juin 2011;56(6).
185. Buis C, Gourion D, Vaiva G. État des lieux des recommandations pour l'utilisation des APAP. *Janv 2009;35(S3):S91-5*.

186. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia: management. mars 2009;
187. Malla A, Tibbo P, Chue P, Levy E, Manchanda R, Teehan M, et al. Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mai 2013;58(5 Suppl 1):30S-5S.
188. Glazer WM, Kane JM. Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry.* déc 1992;53(12):426-33.
189. Barnes TRE, Shingleton-Smith A, Paton C. Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl.* nov 2009;52:S37-42.
190. Fourrier A, Gasquet I, Allicar MP, Bouhassira M, Lépine JP, Bégaud B. Patterns of neuroleptic drug prescription: a national cross-sectional survey of a random sample of French psychiatrists. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2000;49(1):80-6.
191. West JC, Marcus SC, Wilk J, Countis LM, Regier DA, Olfson M. Use of Depot Antipsychotic Medications for Medication Nonadherence in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* sept 2008;34(5):995-1001.
192. Lambert T, Brennan A, Castle D, Kelly DL, Conley RR. Perception of depot antipsychotics by mental health professionals. *J Psychiatr Pract.* mai 2003;9(3):252-60.
193. Vacheron M-N. Recueil des pratiques d'utilisation des traitements à action prolongée à visée antipsychotique utilisés dans les psychoses. *Nervure J Psychiatr.* mai 2007;20(4):1;6-8.
194. Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, Llorca P-M. Clinicians' Attitudes Toward the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics: *J Nerv Ment Dis.* juill 2013;201(7):553-9.
195. Heres S, Hamann J, Mendel R, Wickelmaier F, Pajonk F-G, Leucht S, et al. Identifying the profile of optimal candidates for antipsychotic depot therapy: A cluster analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 12 déc 2008;32(8):1987-93.
196. Llorca P-M. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res.* 30 nov 2008;161(2):235-47.
197. Remington G, Kwon J, Collins A, Laporte D, Mann S, Christensen B. The use of electronic monitoring (MEMS®) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* févr 2007;90(1-3):229-37.
198. Patel MX, Nikolaou V, David AS. Psychiatrists' attitudes to maintenance medication for patients with schizophrenia. *Psychol Med.* janv 2003;33(1):83-9.
199. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, McLoughlin S, Husain N, David AS. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* oct 2010;24(10):1473-82.
200. Heres S, Reichhart T, Hamann J, Mendel R, Leucht S, Kissling W. Psychiatrists' attitude to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry.* juill 2011;26(5):297-301.

201. Canceil O, Limosin F, Passerieux C. Quels sont les facteurs limitant le recours à un APAP et comment les dépasser ? *L'Encéphale*. janv 2009;35, Supplement 3:51-71
202. Waddell L, Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl*. nov 2009;52:S43-50.
203. Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*. 1 oct 2001;179(4):300-7.
204. Millet B, Gourevitch R, Levoyer D, Parmentier G, Joly C. Étude sur la perception du traitement injectable dans le muscle deltoïde par les patients souffrant de troubles schizophréniques. *L'Encéphale*. févr 2012;38(1):97-103.
205. Caroli F, Raymondet P, Izard I, Plas J, Gall B, Delgado A. Opinions of French patients with schizophrenia regarding injectable medication. *Patient Prefer Adherence*. 21 mars 2011;5:165-71.
206. Naudin J, Dassa D, Cermolacce M. La compliance aux antipsychotiques d'action prolongée : d'un problème d'image à une question d'indication. *L'Encéphale*. sept 2009;35(4):315-20.
207. Patel MX, De Zoysa N, Baker D, David AS. Antipsychotic depot medication and attitudes of community psychiatric nurses. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 1 avr 2005;12(2):237-44.
208. Das AK, Malik A, Haddad PM. A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. *Ther Adv Psychopharmacol*. oct 2014;4(5):179-85.
209. Patel MX, de Zoysa N, Bernadt M, Bindman J, David AS. Are depot antipsychotics more coercive than tablets? The patient's perspective. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. oct 2010;24(10):1483-9.
210. Nandhra HS, Sule A. Oral depot antipsychotic drugs: time for a paradigm shift? *J Ment Health*. 4 juill 2015;24(4):181-2.
211. Kirschner M, Theodoridou A, Fusar-Poli P, Kaiser S, Jäger M. Patients' and clinicians' attitude towards long-acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol*. avr 2013;3(2):89-99.
212. Lecuyer F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques à action prolongée (A propos d'une enquête auprès des psychiatres de Loire-Atlantique) [Thèse d'exercice de Médecine]. Université de Nantes; 1988.
213. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: A survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res*. 30 janv 2010;175(1-2):58-62.
214. Heres S, Hamann J, Leucht S. Attitudes of Psychiatrists Toward Antipsychotic Depot Medication. *J Clin Psychiatry*. 15 déc 2006;67(12):1948-53.
215. Gray R, Spilling R, Burgess D, Newey T. Antipsychotic long-acting injections in clinical practice: medication management and patient choice. *Br J Psychiatry*. 1 nov 2009;195(52):S51-6.
216. Potkin S, Bera R, Zubek D, Lau G. Patient and prescriber perspectives on long-acting injectable (LAI) antipsychotics and analysis of in-office discussion regarding

- LAI treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013;13:261.
217. Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Pajonk F-G. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. sept 2007;22(5):275-82.
 218. Hamann J, Kissling W, Heres S. Checking the plausibility of psychiatrists' arguments for not prescribing depot medication. *Eur Neuropsychopharmacol*. sept 2014;24(9):1506-10.
 219. Dubeau M-C, Petitjean F. Les traitements d'action prolongée dans la schizophrénie. Le point de vue des patients. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. août 2007;165(6):458-62.
 220. Weiden PJ, Roma RS, Velligan DI, Alphs L, DiChiara M, Davidson B. The challenge of offering long-acting antipsychotic therapies: a preliminary discourse analysis of psychiatrist recommendations for injectable therapy to patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. juin 2015;76(6):684-90.
 221. Masson A, De Nayer A, Dubois V, Pirson O, Domken M, Floris M. Application de l'evidence-based medicine (EBM) dans la schizophrénie. *Neurone*. 2008;13(9).
 222. Velligan D, Mintz J, Maples N, Xueying L, Gajewski S, Carr H, et al. A Randomized Trial Comparing In Person and Electronic Interventions for Improving Adherence to Oral Medications in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. sept 2013;39(5):999-1007.
 223. Stroup TS. What is the role of long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia? *J Clin Psychiatry*. nov 2014;75(11):1261-2.
 224. Palazzolo J. Observance médicamenteuse et rechutes dans la schizophrénie : des neuroleptiques classiques aux APAP. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. mai 2009;167(4):308-17.
 225. Palazzolo J. APAP et relation médecin-malade : quelques éléments de réflexion. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. sept 2007;165(7):536-44.
 226. patient, patiente. In: Larousse. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/patient/58655>;
 227. usager. In: Larousse. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/usager/80761>;
 228. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press; 2001.
 229. Organisation mondiale de la santé. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes: CIM-10*. Organisation mondiale de la santé; 2007.
 230. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. American Psychiatric Association; 2000.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : BREUIL

PRENOM : Amandine

Titre de Thèse :

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES DANS LES SCHIZOPHRÉNIES
DÉBUTANTES :
Réflexion sur la place de l'introduction précoce
des antipsychotiques d'action prolongée

RESUME

La prise en charge des schizophrénies est globale, bio-psycho-sociale. Le traitement antipsychotique en constitue un des axes principaux. Son instauration doit être la plus précoce possible afin d'enrayer l'évolution du processus psychotique et de limiter la détérioration des capacités cognitives et socio-relationnelles des patients. L'observance du traitement est nécessaire à la prévention des rechutes et des réhospitalisations. Les antipsychotiques d'action prolongée représentent une option thérapeutique préconisée en première intention par les recommandations de bonnes pratiques les plus récentes. Nous avons réalisé une enquête auprès des psychiatres de Loire-Atlantique afin de connaître leurs habitudes de prescription concernant les antipsychotiques d'action prolongée. La majorité des psychiatres interrogés fournissent aux patients des informations sur ce type de traitement et l'ont déjà prescrit dans un premier épisode psychotique. Dans leur démarche, l'indication d'un traitement antipsychotique d'action prolongée s'articule avec le souci de construire une relation thérapeutique de qualité.

MOTS-CLES

Antipsychotiques, antipsychotiques d'action prolongée, schizophrénies, prodromes, premier épisode psychotique, recommandations, guidelines