



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de L'Enseignement Supérieur et  
De La Recherche Scientifique  
Université Constantine 3 Salah Boubnider  
Faculté de médecine Dr Belgacem Bensmail

THESE  
Pour l'Obtention du  
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales  
Spécialité Psychiatrie

**Intérêt clinique et socio-économique des antipsychotiques à action  
rapide versus à action prolongée chez les patients schizophrènes à l'EHS  
psychiatrique Mahmoud Belamri. Constantine**

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine Belgacem Bensmail le :19 Mai 2022

Par

**BOUSSA NEDJMA**  
**Maître-assistante en Psychiatrie**

Devant le Jury composé de :

<b>Bencharif Mohamed El Amine</b>	<b>Président</b>	<b>Professeur</b>	<b>Faculté de médecine Blida</b>
<b>Madoui née Mahboub Fatima Zohra</b>	<b>Directrice</b>	<b>Professeur</b>	<b>Faculté de médecine Constantine</b>
<b>Bensaida Messaouda</b>	<b>Membre</b>	<b>Professeur</b>	<b>Faculté de médecine Annaba</b>
<b>Roula Daoud</b>	<b>Membre</b>	<b>Professeur</b>	<b>Faculté de médecine Constantine</b>
<b>Boussouf Nadir</b>	<b>Membre</b>	<b>Professeur</b>	<b>Faculté de médecine Constantine</b>
<b>Seghir Ahmed Cherif</b>	<b>Membre</b>	<b>M.C.A</b>	<b>Faculté de médecine Constantine</b>

Année universitaire  
2021-2022

## REMERCIEMENTS

J'aimerais commencer par remercier **Mme MADOU F. Z** professeur en psychiatrie à l'université de Constantine en tant que directrice de thèse ; elle m'a guidé dans mon travail, aidé et conseillé tout au long de cette thèse et m'a fait partager ses brillantes intuitions. Elle n'a cessé de me soutenir dans cette tâche longue qu'est un travail de thèse. Qu'elle soit remerciée pour sa gentillesse, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'elle m'a prodigué

J'adresse mes sincères remerciements au professeur **Bencharif Mohamed El Amine**, président de jury, pour sa disponibilité, son aide et son amabilité ainsi que pour sa précieuse contribution à l'élaboration de ce travail.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance au **professeur Bensaida Messaouda** pour son aide à la réalisation de ce travail, pour avoir partagé son expérience, son orientation et ses conseils.

Je remercie le professeur **Roula Dawed** pour sa disponibilité, sa gentillesse et ses conseils qui n'ont pas manqué d'améliorer mon travail  
Merci à vous.

Je remercie le Professeur **Boussouf Nadir** pour avoir accepté de juger ma thèse, pour sa disponibilité et ses judicieuses recommandations qui ont contribué à enrichir ma réflexion.

Je remercie très spécialement le Professeur **Seghir Ahmed Cherif**, qui m'a aidé tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Qu'il soit remercié pour sa gentillesse, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'il m'a prodigué.

Sans oublier les épidémiologistes Pr **LEKHAL ABDELHAK** et Dr **Aissaoui Bouchera** qui ont été de grand apport dans la réalisation de ce travail Merci.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers mes amis et collègues, spécialement : Dr **Khellaf**, Dr **Bourbia** ; Dr **Kachkar**, Dr **Delliou**, tous les résidents et l'équipes du secrétariat qui m'ont apporté leur soutien et leur aide tout au long de ce travail

## **DEDICACES**

Avec l'aide de dieu le plus puissant et les personnes qui m'ont aidé , j'ai pu achever ce modeste travail ; un grand merci à l'ensemble de ma famille et plus particulièrement à mes parents ; mes frères et mes sœurs , mes beaux frères et mes belles sœurs et mes neveux et mes nièces, Yasmine, Adam, Islem, Abderrahman, Louai, Allaa, Mira, Oubai, et la petite Malak pour leur amour, leur confiance , leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel qui m'a permis de réaliser les études par lesquelles je me destine et par conséquent ce mémoire

## **SOMMAIRE :**

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	III
SOMMAIRE	IV
LISTES DES ABRIVIATIONS	VI
LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTES DES FIGURES	XII
LISTE DES ANNEXES	XIII

<b>INTRODUCTION- PROBLEMATIQUE</b>	1
------------------------------------	---

<b>REVUE DE LA LITERATURE</b>	4
-------------------------------	---

<b>LA SCHIZOPHRNIE</b>	5
------------------------	---

1. Définition	6
2. Epidémiologie	6
3. Hypothèses étiopathogéniques	8
4. La Clinique de la schizophrénie	10
5. Diagnostic Positif Selon Le DSMV	12
6. Schizophrénie et comorbidité	14

<b>ANTIPSYCHOTIQUES</b>	17
-------------------------	----

1. Introduction –Définition	18
2. Classification des neuroleptiques	18
3. Pharmacodynamique	24
4. Pharmacocinétique	25
5. Effets indésirables des antipsychotiques	27
6. Les indications des antipsychotiques	32
7. Origine de l’atypicité	33
8. Le développement des formes injectables retards	34
9. Le Passage D'un Antipsychotique A Un Autre(Switch) :	36
10. La prise en charge de la schizophrénie	38

<b>MATERIEL ET METHODES</b>	48
-----------------------------	----

1. Type d'étude	49
2. Population de l'étude	49
3. Critères d'éligibilités	49
4. Données à collecter	49
5. Outils d'évaluation	51

6. Saisie et analyse statistique	52
<b>RESULTATS</b>	55
1. Données de la population globale	56
2. Etude comparative voie orale versus voie retard	87
3. Comparative NAP versus APAP	109
<b>DISCUSSION</b>	115
1. Discussion des résultats la population globale	116
2. Etude comparative entre voie orale versus voie injectable retard	121
3. Comparative NAP versus APAP	126
4. Validité et les limites des résultats	130
<b>CONCLUSION</b>	131
<b>RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES</b>	133
<b>REFENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	135
<b>LISTE DES ANNEXES</b>	151
<b>RESUME</b>	176

## **Liste des abréviations :**

5-HT : 5-hydroxytryptamine

ACH : Acétylcholine

AMPA : A-amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole

APA : American psychiatric association

APAP : Antipsychotique à action prolongée

ASG : Antipsychotique seconde génération

CHU : Centre –hospitalo-universitaire

CIM-10 : Classification internationale des maladie, 10<sup>e</sup> révision

CISA : centre intermédiaire de soin en addictologie

CISM : Centre intermédiaire de santé mentale

CPF : cortex préfrontal

CPK : Créatinine phosphokinase

DA : Dopamine

DSMV : Diagnostic and statistical manuel of mental desorders, 5th Edition

ECA : Epidemiologic catchment area

EHS : Etablissement hospitalier spécialisé

EPH : Etablissement public hospitalier

EPSP : Etablissement hospitalier spécialisé

GABA : Acide  $\gamma$  amino-butyrique

GLU : Glutamate

HAS : Haute autorité de santé

IS- Markova : Insight scale de Markova

IRM : imagerie par raissonance magnétique

KA : Récepteur – kainate

LAI : long-acting antipsychotic

MARS : Medication adherence rating scale

NA : noradrénaline

NAP : Neuroleptique à action prolongée

NICE : national institue for health and clinical excellence

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation mondiale de la santé

PANSS : positive and négative syndrome Scale

PIB : Produit Intérieur Brut

PRACS : programme de renforcement de l'autonomie et des capacités sociales

PTSD : post traumatique stress disorder

SGLAI : second-generation long-acting antipsychotic

SMN : Syndrome malin des neuroleptiques

SNC : Système-nerveux central

S-Qol 18 : Schizophrenia quality of life

TOC : Trouble obsessionnel compulsif



## Liste des tableaux :

<b>Tableau I :</b>	Critères diagnostiques de la schizophrénie	12
<b>Tableau II :</b>	les neuroleptiques phénothiazines	23
<b>Tableau III :</b>	Les Butyrophénones	24
<b>Tableau IV :</b>	Les Benzamides	24
<b>Tableau V :</b>	Les Thioxanthènes	24
<b>Tableau VI :</b>	Les Dibenzodiazépines et les Dibenzothiazépines	25
<b>Tableau VII :</b>	Les Benzisoxazoles	25
<b>Tableau VIII :</b>	Les Dihydroquinolones	26
<b>Tableau IX :</b>	Caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques oraux classés selon leur demi-vie.	27
<b>Tableau X :</b>	Antipsychotiques de longue durée administrés sous forme IM, classés par durée d'action.	28
<b>Tableau XI :</b>	Fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques.	29
<b>Tableau XII :</b>	Principaux avantages des APAP/NAP par rapport à la forme orale	36
<b>Tableau XIII :</b>	Principaux désavantages des APAP/NAP par rapport à la forme orale.	37
<b>Tableau XIV :</b>	Coûts par individu (en % du produit intérieur brut [PIB] per capita).	37
<b>Tableau XV :</b>	Critères préférentiels à l'utilisation d'un NAP ou APAP	42
<b>Tableau XVI :</b>	Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Vie sentimentale	85
<b>Tableau XVII :</b>	Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Estime de soi	85
<b>Tableau XVIII :</b>	Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Relation famille	85
<b>Tableau XIX :</b>	Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Relation amis	86
<b>Tableau XX :</b>	Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Autonomie	86
<b>Tableau XXI :</b>	Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Bien être psychologique	86
<b>Tableau XXII :</b>	Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Bien-être physique	86
<b>Tableau XXIII :</b>	Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Résilience	87
<b>Tableau XXIV :</b>	Comparaison de la forme d'administration selon le score moyen de la S- QOL : Vie sentimentale	107
<b>Tableau XXV :</b>	Comparaison de la forme d'administration selon le score moyen de la S-QOL : Estime de soi	107

<b>Tableau XXVI</b> : comparaison de la forme d'administration selon le score moyen de la S- QOL : Relation famille	107
<b>Tableau XXVII</b> : Comparaison de la forme d'administration selon le score moyen de la S- QOL : Relation amis	107
<b>Tableau XXVIII</b> : Comparaison de la forme d'administration selon le score moyen de la S- QOL : Autonomie	108
<b>Tableau XXIX</b> : Comparaison de la forme d'administration selon le score moyen de la S- QOL : Bien être psychologique	108
<b>Tableau XXX</b> : Comparaison de la forme d'administration selon le score moyen de la S-QOL : Bien-être physique	108
<b>Tableau XXXI</b> : Comparaison de la forme d'administration selon le score moyen de la S- QOL : Résilience	108
<b>Tableau XXXII</b> : Résultats de l'analyse multivariée	109
<b>Tableau XXXIII</b> : Tableau comparative entre notre étude et d'autres études	129

## **Liste des figures :**

<b>Figure 1 :</b> Anatomie du cerveau et voies dopaminergiques	10
<b>Figure 2 :</b> classification de Lambert Revol, 1960.	20
<b>Figure 3 :</b> Histogramme d'action de DELAY et DENIKER, 1961	20
<b>Figure 4 :</b> Etoile de BOBON.	21
<b>Figure 5 :</b> Classification bipolaire de DENIKER et GINESTET 1973	21
<b>Figure 6 :</b> Stratégies pour la commutation d'antipsychotiques	39
<b>Figure 7 :</b> Arbre décisionnel de la schizophrénie d'après le Vidal recos	41
<b>Figure 8:</b> Modèle de résistance dans la schizophrénie	44
<b>Figure 9 :</b> Répartition de la population d'étude selon l'âge	57
<b>Figure 10 :</b> Répartition de la population d'étude par sexe	58
<b>Figure 11 :</b> Répartition selon le statut marital	59
<b>Figure 12 :</b> Répartition selon l'origine des patients	60
<b>Figure 13:</b> Répartition des patients selon la cohabitation	61
<b>Figure 14 :</b> Répartition des patients selon leur niveau d'instruction	62
<b>Figure 15 :</b> Répartition des patients selon la situation professionnelle	63
<b>Figure 16 :</b> Répartition des patients selon leur revenu mensuel	64
<b>Figure 17 :</b> Répartition des patients selon la couverture sociale	65
<b>Figure 18:</b> Répartition des patients selon les motifs d'hospitalisations	66
<b>Figure 19 :</b> Répartition selon le nombre d'hospitalisation	67
<b>Figure 20 :</b> Répartition selon la durée des hospitalisations	68
<b>Figure 21 :</b> Répartition selon l'intervalle moyen entre les hospitalisations	69
<b>Figure 22 :</b> Répartition selon l'antécédent toxique	70
<b>Figure 23 :</b> Répartition selon l'antécédent somatiques	71
<b>Figure 24 :</b> Répartition selon les antécédents familiaux psychiatriques	72
<b>Figure 25 :</b> Répartition selon les antécédents personnels de tentatives de suicide (TS)	73
<b>Figure 26 :</b> Répartition selon la forme d'administration du traitement	74
<b>Figure 27 :</b> Répartition selon la présence ou l'absence du médecin traitant	75
<b>Figure 28 :</b> Répartition selon le suivi	76
<b>Figure 29 :</b> Répartition selon l'arrêt du traitement	77

<b>Figure 30</b> : Répartition selon les causes d'arrêt	78
<b>Figure 31</b> : Répartition selon le type de l'antipsychotique	79
<b>Figure 32</b> : Répartition selon les effets secondaires	80
<b>Figure 33</b> : Répartition selon la psychothérapie	81
<b>Figure 34</b> : répartition selon résultats de la PANSS	82
<b>Figure 35</b> : répartition selon résultats de la MARS	83
<b>Figure 36</b> : répartition selon résultats de la INSIGHT	84
<b>Figure 37</b> : Répartition de la population selon la forme d'administration et le l'âge	88
<b>Figure 38</b> : Répartition de la forme d'administration selon le sexe	89
<b>Figure 39</b> : Répartition de la forme d'administration selon l'état maritale	90
<b>Figure 40</b> : Répartition de la forme d'administration selon la cohabitation	91
<b>Figure 41</b> : Répartition de la forme d'administration selon la couverture sociale	92
<b>Figure 42</b> : Répartition de la forme d'administration selon la situation professionnelle actuelle	93
<b>Figure 43</b> : Répartition de la forme d'administration selon le niveau d'instruction	94
<b>Figure 44</b> : Répartition de la forme d'administration selon le nombre d'hospitalisation	95
<b>Figure 45</b> : Répartition de la forme d'administration selon la durée d'hospitalisation	96
<b>Figure 46</b> : Répartition de forme d'administration selon l'intervalle d'hospitalisation	97
<b>Figure 47</b> : Répartition de la forme d'administration selon les antécédents toxiques	98
<b>Figure 48</b> : Répartition de la forme d'administration selon les antécédents somatiques	99
<b>Figure 49</b> : Répartition de la forme d'administration selon les antécédents suicidaires	100
<b>Figure 50</b> : Répartition de la forme d'administration selon les effets secondaire	101
<b>Figure 51</b> : Répartition de la forme d'administration selon le type de suivi	102
<b>Figure 52</b> : Répartition de la forme d'administration selon la présence et l'absence du médecin traitant	103
<b>Figure 53</b> : Répartition de la forme d'administration selon la PANSS	104
<b>Figure 54</b> : Répartition de la forme d'administration selon la MARSS	105
<b>Figure 55</b> : Répartition de la forme d'administration selon l'INSIGHT	106
<b>Figure 56</b> : Répartition du type de traitement dans la voie injectable retard selon le nombre d'hospitalisation	110

<b>Figure 57:</b> Répartition selon la durée d'hospitalisation	111
<b>Figure 58:</b> Répartition selon les effets secondaires	112
<b>Figure 59:</b> qui a décidé de la voie retard	113
<b>Figure 60 :</b> l'information du patient sur la voie retard	114
<b>Figure 61:</b> la perception de la voie retard par le patient	115

**Liste des annexes :**

**Annexe I :** Le questionnaire

**Annexe II :** La PANSS

**Annexe III :** La MARS

**Annexe IV :** La S-QOL 18

**Annexe V :** IS-MARKOVA

**Annexe VI :** IS-MARKOVA en arabe

**Annexe VII :** Consentement

# **INTRODUCTION- PROBLEMATIQUE**

## INTRODUCTION

La schizophrénie est une affection psychiatrique complexe du fait de l'hétérogénéité clinique. Elle engendre des complications à la fois pour le patient et son entourage. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Il s'agit de la huitième maladie la plus invalidante et elle affecte plus de 23 millions de personnes dans le monde ce qui a suscité l'intérêt du développement de l'arsenal thérapeutique (1). En France, on dénombre environ 600 000 personnes atteintes de schizophrénie avec 10 000 nouveaux cas par an. En termes de dépense de santé, c'est 1,1% de la dépense nationale et 12°/000 du Produit Intérieur Brut (PIB). Les soins hospitaliers constituent le principal coût pour le système sanitaire (médiane=67%), d'autres coûts sont associe tel que la perte du productivité (2). Une étude sur le coût de la schizophrénie a été mené en Algérie et les résultats sont en cours.

La prise en charge de la pathologie est alors un véritable enjeu de santé publique. Selon les dernières statistiques, l'Algérie compte 898 médecins psychiatres en exercice, 150 médecins généralistes affectés aux structures de santé mentale, 1368 psychologues, 2128 infirmiers et 95 ergothérapeutes. Les soins en santé mentale sont assurés dans différents structures à savoir : des structures hospitalières : CHU, EHS, EPH, et EPSP, des centres de proximité : centres intermédiaires de santé mentale (CISM) qui assurent des activités de consultation de psychiatrie et de psychologie, des centres intermédiaires de soins en addictologie (CISA).

Depuis la découverte de la chlorpromazine en 1952, première molécule neuroleptique, le développement des antipsychotiques a contribué à l'amélioration de la prise en charge des symptômes et de la qualité de vie, en modifiant l'aspect asilaire de l'hôpital psychiatrique en un lieu de soin.

Malgré que les causes et les mécanismes de survenue de la symptomatologie schizophrénique restent incomplètement connus, tous les auteurs s'accordent sur le fait que le maintien d'un traitement antipsychotique au long cours est le plus sûr moyen d'éviter les rechutes, de minimiser le risque de réhospitalisations (3, 4). La prise en charge des schizophrénies, nécessite une approche pragmatique et répondant si possible à des protocoles thérapeutiques. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de diminuer les symptômes, de réduire les hospitalisations, de prévenir les rechutes, de favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes. L'arrivée des neuroleptiques à action prolongée (NAP) dans les années 1960, et les antipsychotiques à action prolongée (APAP) dans les années 2000, a permis aux soignants, une meilleure prise en charge de leurs patients et des objectifs de soins de plus en plus ambitieux (5).

Il y a eu beaucoup de travaux sur l'intérêt de la voie injectable retard sur la prévention des rechutes et réhospitalisations mais peu d'étude qui ont comparé la voie orale et voie injectable retard.



## **PROBLEMATIQUE**

Les antipsychotiques par voie orale ont révolutionné la prise en charge médicamenteuse de la schizophrénie.

L'avènement des neuroleptiques à action longue (NAP) et les antipsychotiques à action prolongée (APAP) par la suite est venu améliorer cette prise en charge par l'amélioration de l'observance thérapeutique chez les patients schizophrènes (6).

On constate, cependant dans notre pratique hospitalière, que les patients schizophrènes sont traités par différents types d'antipsychotiques et sous différentes formes d'administrations et qui sont en permanence réhospitalisés pour rechute schizophrénique. A partir de ce constat et au vu des données de la littérature les plus récentes, nous nous sommes posées la question suivante : est-ce que la voie injectable retard offre un réel avantage thérapeutique par rapport à la voie orale c'est-à-dire : est-elle une condition suffisante de stabilisation au long cours ?

Pour répondre à ce questionnement nous avons voulu comparer les patients schizophrènes sous voie orale et les patients schizophrènes sous voie injectable retard, en se fixant comme objectif principal :

L'intérêt clinique et socio-économique des antipsychotiques par voie orale à action rapide versus injectable à action prolongée chez les patients schizophrènes.

Nous avons eu également comme objectif secondaire de :

Comparer l'impact des NAP et des APAP en terme d'avantage clinique (rechute et des réhospitalisations) et en terme des effets secondaires.

À travers ces objectifs, nous avons essayé d'établir un profil épidémiologique des patients schizophrènes traité par voie orale et des patients traités par voie injectable retard à l'EHS psychiatrique de Constantine, de voir est ce que la voie injectable retard offre un réel avantage thérapeutique dans le sens d'une stabilité durable c'est-à-dire que la voie injectable retard est une condition suffisante de stabilisation au long cours ou bien existe-il d'autres facteurs nécessaires à cette stabilisation.

Notre hypothèse de travail étant la suivante : est-ce que le traitement par NAP/APAP seul, n'est pas suffisant pour assurer une stabilisation au long cours de ces patients ou existe-il d'autres facteurs qui rentre en jeu dans ce processus ? Nous nous proposons à travers cette étude de décrire tous ces facteurs (7).

# **REVUE DE LA LITTÉRATURE**

# **SCHIZOPHRENIE**

## **1.DEFINITION :**

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique, qui appartient au trouble schizophrénique (8) et est caractérisée par un ensemble de symptômes très variables, complexes dont l'évolution est souvent déficitaire. Elle se traduit schématiquement par une perception perturbée de la réalité, des manifestations productives (idées délirantes et ou des hallucinations), des manifestations négatives (isolement social et relationnel, l'inertie, le repli sur soi et la stéréotypie de la pensée) et une dissociation de la personnalité, se manifestant principalement par la perte de contact avec le réel.

La sévérité des déficits cognitifs semble prédire le fonctionnement professionnel, social et personnel, plus que les autres symptômes (9).

## **2.EPIDEMIOLOGIE :**

Les fluctuations de la définition du concept de schizophrénie, depuis un siècle, n'ont que récemment permis à l'épidémiologie d'engager des études fiables sur cette entité nosographique, que ce soit l'évaluation de la prévalence ou l'identification des facteurs de risque.

### **2.1. Prévalence**

Il est désormais établi que la prévalence médiane de la schizophrénie est évaluée à 1 % de la population générale dans tous les pays (10).

Cela représente en Algérie environ 400 000 cas. L'étude des psychoses à travers l'est algérien concluait que 84% des patients étudiés souffraient de schizophrénie, avec une sex-ratio de 3 H/1F et que 75% des sujets étaient âgés de moins de 40 ans (11, 12).

### **2.2. Incidence**

Une étude multicentrique de l'OMS, révèle que le taux d'incidence annuelle de la schizophrénie (étude multicentrique de l'OMS) varie entre 0,1 et 0,7/1000 avec une valeur médiane pour l'Europe de 0,2/1000 (13). Cette étude, conclut en faveur d'une pathologie ubiquitaire (retrouvée dans toutes les populations).

### **2.3 Évolution**

L'évolution du trouble peut être analysée selon 3 périodes : l'accès initial, l'évolution à moyen terme (5 à 10 ans) et l'évolution à long terme (20 ans et plus).

#### **2.3.1 Études sur le court terme**

Ces études mettent l'accent sur l'évolution favorable du premier accès :

- Lee et al. (14) retrouvent 71 % d'évolution favorable après 1 an.
- Lieberman et al. (15) considèrent que plus de 85 % des premiers épisodes vont régresser, mais la plupart des patients vont rechuter dans les 3 ans. Ils estiment le taux de rechute entre 20 et 40 % dans l'année (pour des patients n'ayant pas interrompu leur traitement).

### **2.3.2 Les études sur le moyen terme :**

Il existe un manque de concordance dans les données, qui peut s'expliquer par l'hétérogénéité clinique de l'affection et/ou des niveaux d'exigence différents pour évoquer la "guérison" (allant de la simple amélioration symptomatique à la restitution ad integrum).

Selon les études, la proportion de pronostics favorables est le plus souvent entre 30 et 50 %. **(16)**. Une majorité de patients (50 à 75 %) vont avoir pour une longue durée une incapacité sociale et psychologique. Seuls 10 % des patients connaîtront une évolution leur permettant une bonne autonomie. 10 % des patients schizophrènes exercent une profession, 41 % reçoivent l'allocation d'handicapé et 13,5 % une pension d'invalidité. Son coût pour le système sanitaire, en France, représente 1,1 % de la dépense nationale de santé et 12 du produit intérieur brut (PIB) **(5)**.

### **2.3.3 Les études sur le long terme :**

L'évaluation des taux de rémission complète varie entre 20 et 29 %, et les troubles résiduels mineurs sont estimés entre 24 et 33 %. L'enquête de Lausanne souligne l'influence du vieillissement sur le trouble : les symptômes productifs s'atténuent ou disparaissent progressivement alors que les symptômes négatifs deviennent prédominants (émoussement affectif, pauvreté du discours, indifférence et passivité) **(17)**.

### **2.4 La mortalité :**

Les troubles schizophréniques sont une cause importante de surmortalité avec une espérance de vie abaissée globalement d'environ 10 ans. Cette surmortalité est maximale durant la période qui suit l'hospitalisation, mais elle a également été trouvée élevée à l'occasion d'études portant sur un suivi de 40 ans **(18)**.

Les causes de cette surmortalité sont représentées par : Le suicide, les comorbidités addictives (tabac 80 % des patients, alcool 50 %, autres drogues 30 %), les comorbidités somatiques (affections cardiovasculaires, infectieuses, etc.) et les causes iatrogènes (agranulocytose, trouble du rythme cardiaque, fausses routes, etc.) **(18)**.

### **2.5 Sexe et âge :**

Le sex-ratio pour la prévalence de la schizophrénie est égal à 1, on observe toutefois une différence dans l'âge d'apparition de la maladie qui est plus tardif chez les femmes, les études mettent en évidence un pic de premières admissions pour les hommes entre 15 et 25 ans, le pic ne survenant qu'après 25 ans chez les femmes. Quel que soit le sexe, environ 90 % des patients traités pour schizophrénie sont âgés de 15 à 55 ans **(19)**.

### **2.6 Statut marital :**

Aucune étude n'a montré un rôle protecteur du mariage sur le développement de la schizophrénie, la maladie peut en revanche représenter un obstacle au mariage et/ou augmenterait le risque de divorce.

## **2.7 Facteurs de vulnérabilité à la maladie :**

### **2.7.1 Facteurs génétiques :**

Les études d'épidémiologie génétique ont révélé qu'un patient schizophrène a un risque 5 à 10 fois de développer une schizophrénie. Le risque croît ; il atteint 46% lorsque les 2 parents sont atteints (20).

### **2.7.2 Facteurs environnementaux :**

#### **2.7.2.1 Stress sociaux :**

Le déclenchement de la maladie ou sa rechute font souvent suite à un ou des événements de vie particulièrement stressants ce qui a fait émettre l'hypothèse qu'ils pourraient déclencher le trouble qui serait survenu indépendamment mais plus tardivement (21).

#### **2.7.2.2 Utilisation et abus de substances psychoactives :**

Près de la moitié des patients schizophrènes abusent ou sont dépendant de substances psychoactives un jour ou l'autre au cours de leur vie (22). Parmi les substances psychoactives le cannabis a été l'objet de plusieurs travaux récents confirmant que cette drogue est un facteur de risque pour la schizophrénie (23).

## **3. HYPOTHESES ETIOPATHOGENIQUES :**

### **3.1 Facteurs génétiques :**

L'hypothèse génétique de la schizophrénie est admise, mais le mode de transmission des facteurs génétiques et leur nature, restent mal connus (24). Actuellement ; le modèle polygénique (de multiples gènes interviendraient et interagiraient entre eux, chacun d'entre eux n'étant ni nécessaire ni suffisant pour causer a eu seul la maladie) et multifactoriel (l'environnement interagirait également avec les gènes pour favoriser l'apparition de la maladie ou au contraire protéger le sujet contre celle-ci), sont ceux qui sont retenus. La maladie n'apparaît que lorsque l'interaction atteint un certain seuil (25).

### **3.2 Facteurs neurobiologique :**

#### **3.2.1 Dopamine (DA) :**

Les symptômes psychotiques sont en partie liés à une dysrégulation dopaminergique (26). Il existerait d'une part une Hyperdopaminergie sous-corticale méso limbique épisodique (responsable des symptômes positifs) et, d'autre part, une Hypodopaminergie méso corticale, en particulier au niveau du cortex préfrontal (CPF), responsable des symptômes négatifs et d'une partie des troubles cognitifs (27).

#### **3.2.2 Glutamate (GLU) :**

Le glutamate représente le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central. Des études Post mortem et in vivo ont révélé des altérations de ces récepteurs (NMDA, AMPA, KA) chez les patients schizophrènes (28). Les médicaments antipsychotiques (clozapine) inhibent les effets des antagonistes NMDA et réduisent ainsi les symptômes psychotiques (29).

### **3.2.3 GABA :**

L'acide  $\gamma$ -amino-butérique (GABA) est, à l'inverse du GLU, le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Des études Post mortem ont montré chez des patients schizophrènes une réduction de la concentration du GABA (30). Cette réduction pourrait donc conduire à une diminution de la concentration de GABA et c'est cette diminution qui pourrait expliquer l'excitation du système glutamatergique (31).

### **3.2.4 Noradrénaline (NA) :**

Une perturbation de la transmission noradrénergique entre le locus coeruleus et le CPF pourrait expliquer une partie des troubles cognitifs rencontrés dans la schizophrénie (32).

### **3.2.5 Acétylcholine (ACh) :**

L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur modulateur qui est impliqué dans les fonctions comportementales et cognitives. L'utilisation de médicaments anticholinergiques chez des schizophrènes augmente de 30 à 60%, l'intensité de leurs troubles cognitifs (33).

### **3.2.6 Sérotonine :**

La 5-hydroxytryptamine (5-HT) ou sérotonine module diverses fonctions biologiques contrôlées par le SNC : l'humeur, la prise alimentaire, le comportement sexuel, le contrôle moteur, les capacités d'apprentissage, le cycle veille-sommeil, l'agressivité, la douleur, et la thermorégulation. De nombreuses études post mortem ont montré une diminution importante de la densité des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> au niveau du cortex préfrontal de patients schizophrènes comparés à des témoins (34,35).

## **3.3 Facteurs neuropathologiques :**

### **3.3.1 Volume cérébral et aspect macroscopique :**

De multiples études ont mis en évidence l'existence d'une dilatation des ventricules cérébraux et d'une diminution du volume cérébral total moyen dans la schizophrénie (36,37).

### **3.3.2 Substance blanche :**

L'hypothèse proposée par les auteurs est celle d'une axonopathie étendue, causée par une altération des interactions entre oligodendrocytes et axones (38).

### **3.3.3 Connectivité synaptique et développement cérébral :**

L'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie lie les troubles synaptiques à des anomalies du développement à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte, avec une augmentation de la myélinogenèse et de l'élagage synaptique (39).

### **3.3.4 Microglie et inflammation :**

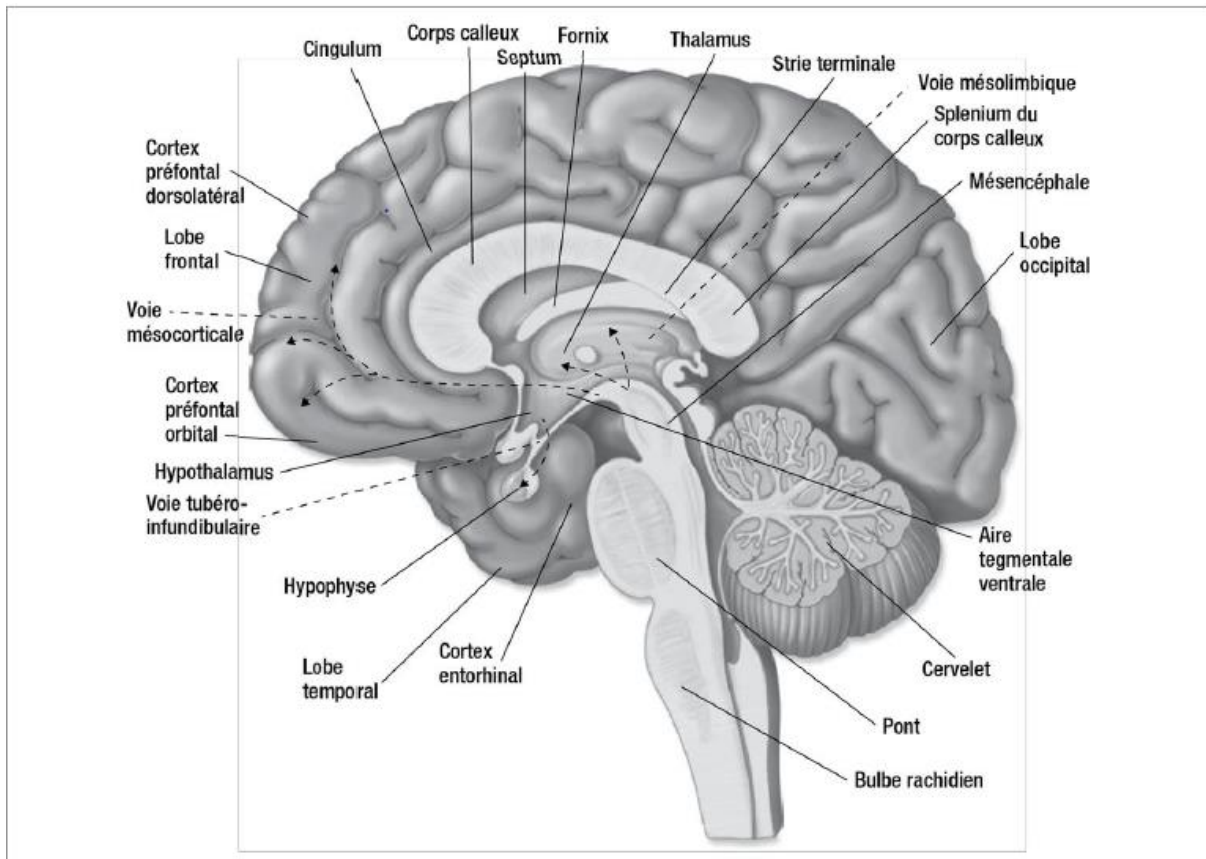
Les cellules microgliales jouent un rôle dans les processus infectieux et inflammatoires en contribuant à la dégénérescence neuronale et synaptique, par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires et de radicaux libres. Dans la schizophrénie, une sur activation de la microglie a été mise en évidence en particulier dans les cortex préfrontaux et visuels (41).

### **3.3.5 Cortex frontal :**

On décrit une diminution du volume de la substance blanche et grise, majoritairement dans le CPF médian, dorsomédial, ainsi que de la région orbitofrontale (38).

### **3.3.6 Hippocampe :**

Le volume de la région hippocampique est réduit en moyenne de 4 à 5 % selon les études en IRM. L'atteinte de cette région peut générer des symptômes apparentés à ceux de la schizophrénie (38).



**FIGURE 1 : Anatomie du cerveau et voies dopaminergiques**

## **4. LA CLINIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE :**

La description contemporaine des symptômes de la schizophrénie du DSM-5 et de la CIM-10 a fait l'objet de larges consensus. L'expression clinique de la schizophrénie est conçue de quatre ensembles dimensionnels : trois dimensions symptomatiques essentielle au diagnostic (positive, négative et désorganisation) et une quatrième dimension cognitive (déficit neurocognitif), qui n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic dans les classifications internationales (8).



## **4.1. Les dimensions de la Schizophrénie :**

### **4.1.1. La dimension positive :**

Les symptômes les plus caractéristiques de la maladie sont ceux dits positifs car c'est ceux qui apparaissent en premier lors de la phase aiguë de la maladie et font le plus de bruit. Des idées délirantes : fausses croyances tenues qui ne sont pas partagées par la majorité des personnes avec différents thèmes comme la persécution, mégalomanie, jalousie. Des hallucinations ou des perceptions pathologiques de faits, d'objets qui n'existent pas, de sensations en l'absence de stimulus extérieur, le tout réalisant une perturbation de la relation avec l'environnement et son propre corps.

Les Mécanismes sous-jacents (cérébraux et cognitifs) sont une Hyperdopaminergie sous-corticale avec troubles de la connectivité cortico-sous-corticale, troubles de l'attribution des actions et troubles de la cognition sociale (42,24).

### **4.1.2. La dimension négative :**

Les symptômes dits négatifs sont plus difficiles à déceler car ils traduisent un déclin des aptitudes habituelles : aboulie, apathie, incapacité à agir et à manifester des émotions. Ils apparaissent généralement avant les symptômes positifs et peuvent persister après la phase aiguë de la maladie alors même que la personne est stabilisée (signe résiduel) (42, 24).

Les mécanismes sous-jacents (cérébraux et cognitifs) sont une hypodopaminergie frontale avec trouble du fonctionnement préfrontal, troubles de la cognition sociale et troubles de l'initiation des actions (troubles des fonctions exécutives).

### **4.1.3. La dimension de désorganisation :**

La perte de l'unité psychique peut se manifester par des signes discrets : maniérisme gestuel ou verbal (incohérence des actions et du discours) (43).

Les mécanismes sous-jacents (cérébraux et cognitifs) sont : trouble de la connectivité au sein du cortex préfrontal et troubles des fonctions exécutives (24).

### **4.1.4. La dimension cognitive :**

La maladie est caractérisée par des symptômes cognitifs qui sont les plus durs à prendre en charge. Ils affectent le fonctionnement normal du cerveau des personnes atteintes en touchant la plupart des processus mentaux nécessaires au quotidien. On retrouve souvent une altération à différents niveaux : l'habileté, le raisonnement, l'analyse, la mémoire, l'apprentissage et la motivation (43,44).

Les mécanismes sous-jacents (cérébraux et cognitifs) sont : des troubles du fonctionnement préfrontal, des troubles de la connectivité cortico-sous-corticale, des troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives (24,43,44,45,46).

## **4.2. Autres symptômes : (45,46)**

### **4.2.1. Les troubles de l'humeur :**

Près de 80 % des patients font l'expérience de perturbations thymiques lors d'un premier épisode de schizophrénie.

#### **4.2.2. Les symptômes anxieux :**

Une anxiété anidémique parfois massive a été décrite, soit sous forme d'une anxiété permanente ou d'attaques de panique.

#### **4.2.3. Les troubles du sommeil :**

On trouve une insomnie liée à la symptomatologie positive et à l'anxiété, avec inversion du rythme nyctéméral.

#### **4.2.4. Les troubles du comportement alimentaire :**

Il s'agit de conduite anorexique ou hyperphagique Soit liées au mode de vie, soit à des conduites alimentaires bizarres.

#### **4.2.5. Les dysfonctions sexuelles :**

Les signes négatifs y jouent un rôle important, de même que certaines thématiques délirantes ou hallucinatoires mais l'essentiel reste imputable aux effets secondaires des antipsychotiques.

#### **4.2.6. L'absence d'insight :**

La schizophrénie est l'affection psychiatrique dans laquelle la conscience des troubles (insight) est la plus fréquemment altérée avec une proportion estimée entre 50-80% (47).

### **5. DIAGNOSTIC POSITIF SELON LE DSMV :**

Le diagnostic de schizophrénie est purement clinique. Il est établi lorsque l'individu présente deux symptômes ou plus parmi les suivants : hallucinations, idées délirantes, comportement désorganisé ou catatonique, discours désorganisé et symptômes négatifs. Ces symptômes doivent être présents depuis au moins un mois. Cette perturbation doit conduire à un dysfonctionnement social important perturbant un ou plusieurs domaines de sa vie. Ce trouble doit aussi être caractérisé par une évolution chronique (durée minimum de six mois ou un mois si le patient répond favorablement à l'ajout de neuroleptiques). Les critères de la Classification internationale des maladies 10 (CIM-10) et du DSM-5 ont pour objectif d'envisager les troubles psychiatriques de manière homogène.

**Tableau I : Critères diagnostiques de la schizophrénie (8).**

DSM-5
295.90 (F20.9) Schizophrénie
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 (p. ex. 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.-à-d.- d., 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 (p. ex. des croyances étranges ou expériences de perceptions inhabituelles).
D. Un trouble schizoaffectif, 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 trouble 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 d'une substance (p. ex. une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie 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 : Les spécifications de l'évolution qui suivent ne doivent être utilisées qu'après une durée d'un an du trouble et si elles ne sont pas en contradiction avec les critères évolutifs propres au diagnostic : Premier épisode, actuellement en épisode aigu : Première manifestation du trouble remplissant les critères diagnostiques de définition et les critères de durée. Un épisode aigu est une période de temps durant laquelle les critères symptomatiques sont remplis. Premier épisode, actuellement en rémission partielle : Une rémission partielle après un épisode antérieur est une période de temps durant laquelle se maintient une amélioration et où les critères diagnostiques du trouble ne sont que partiellement remplis. Premier épisode, actuellement en rémission complète : Une rémission complète après un épisode antérieur est une période de temps durant laquelle aucun symptôme spécifique de la maladie n'est présent.
Épisodes multiples, actuellement épisode aigu : Des épisodes multiples ne peuvent être établis qu'après un minimum de deux épisodes (un épisode, une rémission, et un minimum d'une rechute). Épisodes multiples, actuellement en rémission partielle Épisodes multiples, actuellement en rémission complète Continu : Les symptômes remplissant les critères symptomatiques diagnostiques du trouble sont présents la majorité du temps de la maladie, les périodes de symptômes subliminaux étant très brefs au regard de l'ensemble de l'évolution. Non spécifié
Spécifier si : Avec catatonie

Spécifier la sévérité actuelle :

La sévérité est cotée par une évaluation quantitative des symptômes psychotiques primaires, dont les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation du discours, les comportements psychomoteurs anormaux, et les symptômes négatifs. Chacun de ces symptômes peut être coté pour sa sévérité actuelle (le plus sévère au cours des 7 derniers jours) sur une échelle à 5 points, allant de 0 (absent) à 4 (présent et grave).

## **6. SCHIZOPHRENIE ET COMORBIDITE :**

La comorbidité est par définition l'existence ou l'apparition d'un autre trouble quel qu'il soit, au cours de l'évolution de celui pour lequel un patient consulte ou est hospitalisé (48).

C'est une pathologie qu'est fréquemment Co morbide soit à d'autres troubles psychiatriques (anxiété, dépression...), soit aux addictions (alcool, tabac...), soit à des troubles somatiques (maladies cardiovasculaires, cancers...). Cette comorbidité est sous-évaluée et peu pris en charge (49).

### **6.1 Comorbidité psychiatrique :**

#### **6.1.1 Les troubles thymiques :**

Les troubles anxiodépressifs sont une association fréquente avec une prévalence estimée (entre 10 et 70 %) par la grande majorité des études épidémiologiques (50). Lors des phases processuelles de la maladie, les manifestations dépressives et anxieuses apparaissent souvent avant l'émergence de manifestations psychotiques. L'apparition d'une dépression post psychotique semble avoir un impact négatif sur l'évolution des troubles schizophréniques et ne paraît pas liée à la présence de troubles thymiques lors des phases processuelles de la maladie. Cette dépression post psychotique, doit être distinguée des symptômes négatifs, de la dysphorie induite par les neuroleptiques, de l'akinésie du syndrome parkinsonien causé par les neuroleptiques et des fluctuations thymiques associées aux épisodes psychotiques aigus (50).

#### **6.1.2 L'état de stress post-traumatique (PTSD, post traumatic stress disorder) :**

La prévalence du PTSD chez les patients schizophrènes est estimée à plus de 30 %. Généralement les manifestations psychotiques sont plus sévères avec un risque suicidaire élevé, une qualité de vie subjective faible et un recours plus important au système de soins. L'impact de l'expérience psychotique est négatif sur l'évolution des troubles au travers de l'abandon des soins qu'elles peuvent entraîner (51).

#### **6.1.3 Trouble obsessionnel compulsif (TOC) :**

Des études plus récentes utilisant des critères standardisés pour évaluer à la fois les TOC et les schizophrénies retrouvent des prévalences de 10 à 45 % pour le TOC dans cette population (Bottas A, Cooke RG, Richter MA (52). La présence d'un trouble obsessionnel compulsif (TOC) chez les personnes souffrant de schizophrénie peut être considérée comme un phénomène associé avec une évolution moins détériorante des troubles (52).

Par ailleurs, lors de l'utilisation de neuroleptiques atypiques comme la clozapine, il a été constaté l'émergence de manifestations obsessionnelles compulsives (53).

## **6.2 Comorbidité somatique :**

Il semble exister quatre causes d'augmentation de la fréquence des comorbidités somatiques chez les patients schizophrènes : les facteurs se rapportant à la maladie elle-même, les facteurs secondaires aux traitements, les facteurs inhérents à la perception de la maladie, incluant la stigmatisation de la maladie mentale, et enfin les facteurs physiques (43).

Le retentissement de ces comorbidités participe à la diminution de l'espérance de vie de 20 % par rapport à la population générale (54).

### **6.2.1 Le diabète :**

Il s'agit essentiellement du diabète de type II. Plusieurs études ont montré une augmentation de la prévalence du diabète (9-14 %) chez les schizophrènes par rapport à la population générale (4 %), le risque relatif de développer un diabète étant ainsi deux à trois fois plus élevé (55). Cette augmentation pourrait être expliquée par des facteurs génétiques, par une hygiène de vie défectueuse (sédentarité, régime alimentaire déséquilibré), par l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les patients schizophrènes, et par le traitement antipsychotique (43).

### **6.2.2 Les maladies cardiovasculaires :**

Les patients souffrant de schizophrénie ont un risque de décès par cause cardiovasculaire, deux à trois fois plus élevé que dans la population générale.

Il existe des facteurs de risque dits « non modifiables » que sont : l'âge, le sexe, les facteurs génétiques et des facteurs de risque « modifiables » qui comprennent : l'obésité, le tabagisme, le diabète, l'hyperlipidémie, la sédentarité, les facteurs nutritionnels, l'alcool et les traitements psychotropes (antipsychotiques ont une action directe sur l'électrophysiologie cardiaque) (43).

### **6.2.3 Les maladies infectieuses :**

#### **6.2.3.1 Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) :**

Le taux d'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) chez les sujets souffrant de schizophrénie est supérieur à celui de la population générale (jusqu'à 20 % contre 1-3 % dans la population générale). Ceci est peut-être dû à l'abus de substances injectables, les rapports sexuels non protégés avec des personnes à risque et la multiplicité des partenaires (43).

#### **6.2.3.2 Hépatite C :**

Le taux est estimé à environ 20 %. Les principaux facteurs de risque de contracter l'hépatite C sont l'utilisation de drogue par voie intraveineuse et les conduites sexuelles à risque (43).

### **6.2.4 Les troubles neurologiques :**

Certaines manifestations neurologiques coexistent avec la maladie ou sont l'une des expressions cliniques de celle-ci, d'autres sont la conséquence de son traitement. Les symptômes neurologiques liés aux traitements antipsychotiques sont l'état d'indifférence psychomotrice, les effets extrapyramidaux, les dystonies aiguës, les dyskinésies tardives et l'akathisie-tasikinésie (43).

### **6.2.5 Les troubles digestifs :**

La constipation liée aux effets anticholinergiques des antipsychotiques est fréquente, 20 % des patients traités par des antipsychotiques. Des complications sévères peuvent se voir, surtout l'iléus paralytique ou l'occlusion intestinale (43).

### **6.3 Schizophrénie et troubles addictifs :**

Aux États-Unis, les enquêtes en population générale montrent qu'environ deux personnes dépendantes sur cinq ont un trouble mental. Plus les troubles addictifs sont importants, plus élevé est le risque de diagnostiquer un trouble mental. Selon l'étude Epidemiologic catchment area (ECA), près d'un patient schizophrène sur deux aurait présenté des troubles des conduites addictives au cours de sa vie.

#### **6.3.1 Le Cannabis :**

Dans une méta-analyse de 53 études a montré que, parmi les patients psychotiques, 42,2 % ont consommé au cours de leur vie. De nombreuses raisons semblent motiver la consommation du cannabis chez les patients schizophrènes. Les motifs les plus cités sont : l'insertion sociale (le cannabis aide à s'intégrer dans un groupe de pairs), l'envie de s'énerver, pour un effet euphorisant et le besoin de lutter contre les signes dysphoriques (l'ennui, l'angoisse...) (56).

#### **6.3.2 Le Tabac :**

Les études américaines montrent une prévalence du tabagisme oscillant entre 65 et 90 % chez les schizophrènes (57). L'évolution de la schizophrénie est influencée par le tabagisme, en l'occurrence par son effet sur le métabolisme des médicaments. Certains constituants du tabac accélèrent le métabolisme des antipsychotiques par la voie du cytochrome P450 CYP1A2. Ainsi, le taux plasmatique des antipsychotiques métabolisés est diminué, comme l'halopéridol, la chlorpromazine, la fluphénazine, la clozapine et l'olanzapine.

Une consommation de cinq cigarettes par jour peut réduire les taux plasmatiques d'olanzapine de plus de 50 %. Inversement, les antipsychotiques peuvent avoir un impact sur l'arrêt du tabac. Ainsi, les patients souffrant de schizophrénie augmentent leur tabagisme après l'introduction de l'halopéridol et au contraire réduisent leur consommation de tabac lors d'un traitement par clozapine, olanzapine ou rispéridone (58).

#### **6.3.3 L'Alcool :**

La consommation d'alcool des patients souffrant de schizophrénie est en lien avec un comportement global de surconsommation de substances psychoactives associée à une morbidité élevée. Le taux durant toute la vie d'abus et/ou de dépendance à l'alcool chez les schizophrènes est de 12,3 à plus de 50 % (59). En cas de pathologie psychiatrique, l'alcool majore les symptômes préexistants (anxieux, dépressifs ou psychotiques). Sur le plan évolutif, ces patients sont plus souvent hospitalisés avec une compliance au traitement qui est moins bonne et donc un pronostic plus sévère (43).

#### **6.3.4 La Cocaïne :**

Les schizophrènes ont un taux de prévalence de l'abus et de la dépendance à la cocaïne trois fois plus élevé qu'en population générale, variant entre 15 et 70 % (93). Les sujets avec

schizophrénie et dépendants à la cocaïne expriment plus de symptômes positifs et négatifs récents que les non consommateurs (43).

# ANTIPSYCHOTIQUE



## **1-INTRODUCTION -DEFINITION**

La découverte du premier neuroleptique, la chlorpromazine dans les années 50 a été la première étape déterminante dans l'histoire de la psychiatrie. Son utilisation par DENIKER et DELAY en monothérapie, a marqué le début de la psychopharmacologie et à radicalement modifie la clinique, l'évolution, le pronostic et le traitement de la schizophrénie (43).

Ces derniers ont été définis selon DELAY et DENIKER selon cinq critères

1. création d'un état d'indifférence
2. efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
3. Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques
4. production de syndromes extrapyramidaux
5. effets sous-corticaux dominants.

Par la suite, d'autres molécules ont été développées enrichissant la classe d'antipsychotiques appelé atypiques (notion que nous traiterons plus loin) ou deuxième génération, les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération ont été définis par leur d'action sur les récepteurs de la dopamine qui est plus sélective que celle des antipsychotiques conventionnels, diminuant ainsi la probabilité d'effets indésirables extrapyramidaux (moteurs).

## **2-CLASSIFICATION DES ANTIPSYCHOTIQUES :**

On peut classer les antipsychotiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique.

### **2.1-CLASSEMENT SELON L'EFFET THERAPEUTIQUE :**

Il existe plusieurs classifications des neuroleptiques selon leurs effets cliniques :

-En 1960 Lambert et Revol ont opposé les effets sédatif et incisif de ces médicaments sur un axe allant de la gauche à la droite, ils ont ainsi situé effets sédatifs (côté gauche de l'axe) et incisif (côté droit) (60).

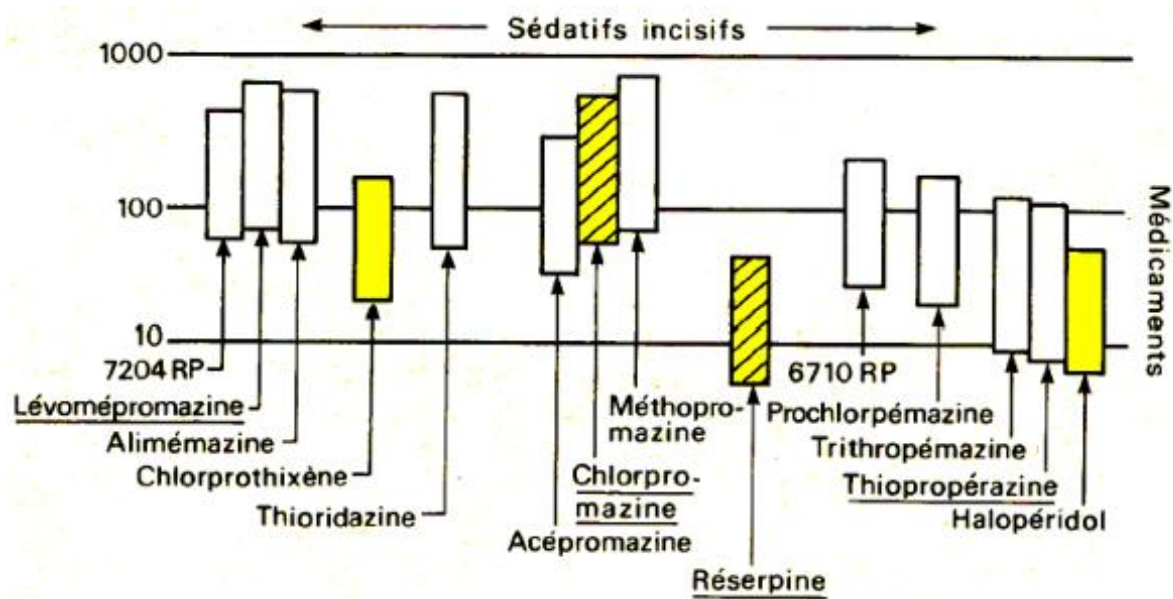


FIGURE 2 : classification de Lambert Revol, 1960 (60)

-En 1961 Delay et Deniker ont classer les neuroleptiques sur un histogramme selon 3 types d'action : sur l'excitation (effet sédatif, associé à des effets secondaires végétatifs et somnolence), sur le délire et les hallucinations (effet antipsychotique, associé à des effets secondaires tels que l'akinésie, l'hypertonie, l'asthénie) et sur l'inertie (effet secondaire : hyperkinésie). (61)

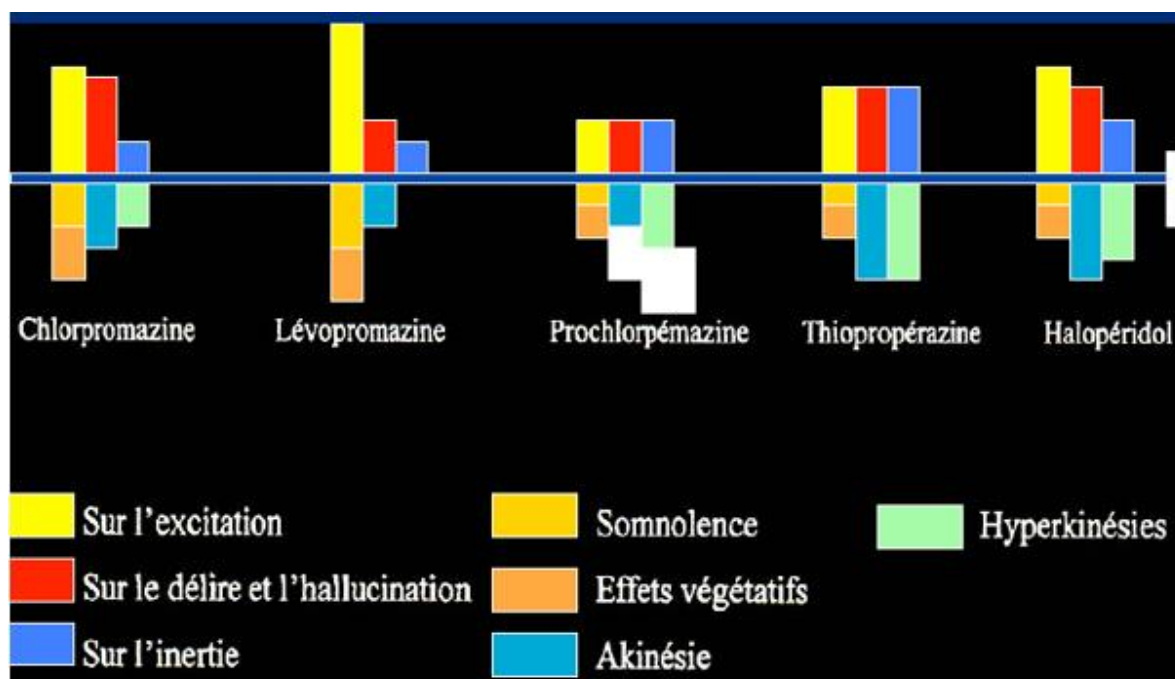
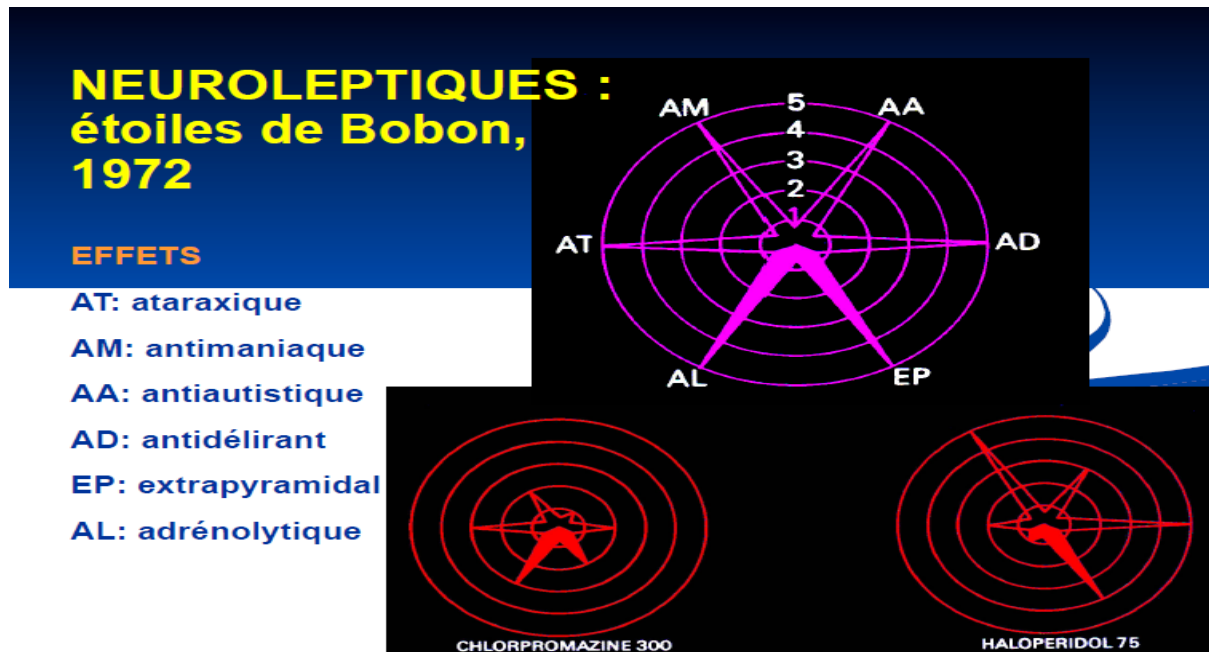


FIGURE 3 : Histogramme d'action de DELAY et DENIKER, 1961(61)

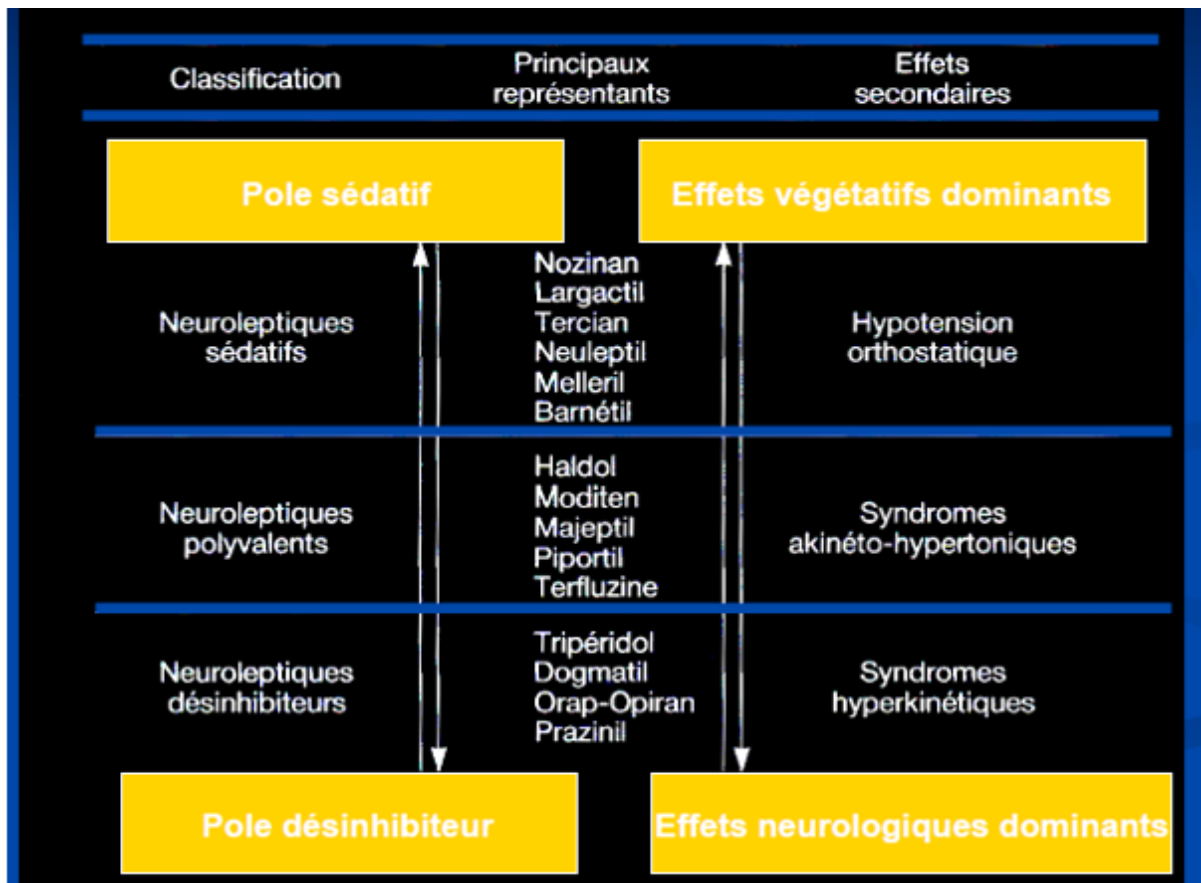
-En 1972 Bobon et coll, proposent une classification de l'action des neuroleptiques conventionnels et leurs effets secondaires sous la forme d'une étoile à 06 branches (l'étoile de Liège). Les effets pharmacodynamiques d'un neuroleptique classique sont repartis en 04 catégories ou dimension ataraxique (ou sédatif), antimaniaque, anti-autistique (ou antidéficitaire) et antidélicirant et selon leurs effets indésirables sur deux dimensions (effet adrénohytique et extrapyramidaux) (62).



**FIGURE 4 : Etoile de BOBON. (62)**

-En 1976 Deniker et Ginestet : proposa une classification qui distingue quatre catégories de neuroleptiques, qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur : (63)

- 1-Sédatifs : effets végétatifs importants (lévomépromazine)
- 2-Polyvalents : actions sédatif, réductrice ou désinhibitrice selon posologie (halopéridol)
- 3-Désinhibiteurs : avec effets neurologiques puissants (sulpiride)
- 4-Moyens : (thioridazine)



**FIGURE 5 : Classification bipolaire de DENIKER et GINESTET 1973 (63)**

-Petit et Colonna, leur classification est basée sur la posologie du neuroleptique ainsi on deux types des neuroleptiques mono polaires, qui se caractérisent par des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée (exemple cyamémazine), et des neuroleptiques bipolaires, qui sont stimulants ou désinhibiteurs à faibles doses, alors qu'ils sont incisifs et sédatifs à fortes doses (exemples halopéridol, fluphénazine, pipotiazine) (64).

-Enfin d'autres auteurs américains ont comparé les neuroleptiques en fonction d'un « équivalent chlorpromazine ». Aujourd'hui, le profil d'un antipsychotique est déterminé par son effet quantifié à l'aide des sous-scores factoriels de l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale): signes positifs, signes négatifs, facteur désorganisation, facteur anxiodépressifs et facteur hostilité-excitation (65).

## **2.2 Classification selon la structure chimique :**

### **2.1. Antipsychotiques de premières générations (66).**

La découverte des neuroleptiques dans les années 50 par DELAY et DENIKER a permis d'élaborer une définition qui repose sur 05 critères regroupant toutes les molécules douées de ces derniers.

La première génération de traitement compte quatre grandes familles chimiques :

- les Phénothiazines
- les Butyrophénones
- les Benzamides
- les Thioxanthènes

Il existe une cinquième classe de structure proche de certains antipsychotiques atypiques, la famille des dibenzoxazépines : elle comporte la loxapine (Loxapac®).

#### **2.1.1 Les phénothiazines :**

Cette classe est représentée par les molécules suivantes : la chlorpromazine (Largactil®), la lévomépromazine (Nozinan®), la cyamémazine (Tercian®), la fluphénazine (Modécate®), la propériciazine (Neuleptil®) et la pipotiazine (Piportil®).

**Tableau II : les neuroleptiques phénothiazines**

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Chlorpromazine	Largactil®	1952
Lévomépromazine	Nozinan®	1956
Cyamémazine	Tercian®	1971
Fluphénazine	Modécate®, Moditen®	1971
Propériciazine	Neuleptil®	1963
Pipotiazine	Piportil®	1972

#### **2.1.2 Les Butyrophénones :**

Ces molécules dont le chef de file est l'halopéridol découvert en 1957, sont des dérivés tricycliques où l'azote aminé tertiaire est engagé dans un cycle pipéridiné ou pipéraziné.

**Tableau III : Les Butyrophénones**

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Halopéridol	Haldol®	1960
Dropéridol	Droleptan®	1998
Pipampérone	Dipipéron®	1965
Pimozide	Orap®	1971

**2.1.3 Les Benzamides :**

Nous retrouvons trois molécules : le sulpiride (Dogmatil®), l'amisulpride (Solian®) et le tiapride (Tiapridal®). Cependant, l'amisulpride est considéré comme un médicament de deuxième génération.

**Tableau IV : Les Benzamides**

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Sulpiride	Dogmatil®	1968
Amisulpride	Solian®	1986
Tiapride	Tiapridal®	1974

**2.1.4 Les thioxanthènes :**

Cette classe comporte deux molécules : le flupenthixol (Fluanxol®) et le zuclophenthixol (Clopixol®).

**Tableau V : Les Thioxanthènes**

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Flupenthixol	Fluanxol®	1983
Zuclophenthixol	Clopixol®	1987

**Délai d'apparition des effets recherchés (65)**

Les neuroleptiques sont dotés de plusieurs effets thérapeutiques avec des délais d'apparition différents :

- 1-L'effet sédatif apparaît, dans les premières heures ou les premiers jours du traitement.
- 2-L'effet antipsychotique qui est plus long à survenir, il est observé quelques semaines après le début et cet effet est maintenu uniquement grâce à l'observance du traitement.
- 3-L'effet, celui désinhibiteur apparaît seulement après plusieurs mois de traitement.

**2.2 Antipsychotiques de deuxième génération (67) :**

Les médicaments de deuxième génération sont appelés les antipsychotiques atypiques cinq critères cliniques permettent de les définir :

- 1- Faible incidence d'effets extrapyramidaux
- 2- Faible incidence d'effets endocriniens
- 3- Bonne tolérance hématologique
- 4- Intérêt clinique dans les formes déficitaires de la schizophrénie
- 5- Intérêt clinique dans les formes dites résistantes de la schizophrénie.

Il existe trois familles chimiques au sein des médicaments de deuxième génération. Il ne faut cependant pas oublier l'Amisulpride faisant partie des Benzamides (classe chimique de première génération).

### **2.2.1 Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines :**

La classe des dibenzodiazépines compte le chef de file des antipsychotiques de deuxième génération : la clozapine (Leponex®). Possèdent une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines : noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal.

**Tableau VI : Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines**

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Clozapine	Léponex®	1991
Olanzapine	Zyprexa®, Zypadhéra®	1996
Quétiapine	Xéroquel®	2010

### **2.2.2 Les benzisoxazoles :**

Elles possèdent une structure bicyclique. Elles sont apparentées aux butyrophénones et en particulier au Dropéridol.

**Tableau VII : Les benzisoxazoles**

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Rispéridone	Risperdal®, Risperdal Consta®	1995

### **2.2.3 Les dihydroquinolones :**

Une seule molécule est retrouvée dans cette classe : l'aripiprazole (Abilify®). Un médicament appartenant à la classe des Quinolinones, proche de celle des Diphénylbutylpipérazines. Certains le considèrent comme un neuroleptique de troisième génération.

**Tableau VIII : Les dihydroquinolones (66)**

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Aripiprazole	Abilify®, Abilify maintena®	2004

### **3. PHAMACODYNAMIQUE :**

#### **3.1 Mode d'action des antipsychotique de premier génération (68, 69) :**

La propriété pharmacodynamique clef des neuroleptiques est l'antagonisme des récepteurs D2 sur la voie dopaminergique mésolimbique, principalement au niveau du noyau accumbens dont l'hyperfonctionnement provoquent l'apparition de délires, hallucinations et pensées erronées. C'est donc cette action qui est responsable des effets bénéfiques sur la symptomatologie positive. En revanche, l'antagonisme n'est pas sélectif de la voie mésolimbique. Le blocage est retrouvé aux niveaux des voies dopaminergiques nigrostriée, méso-corticale et tubéroinfundibulaire, ainsi que sur d'autres récepteurs cérébraux et c'est ce qui conduit aux divers effets indésirables.

#### **3.2 Mode d'action des antipsychotique de seconde génération (70) :**

Les nouvelles molécules de secondes générations se distinguent des premières générations grâce à leur profil de liaison privilégiant d'autres récepteurs que les récepteurs D2 et permettant une action antipsychotique en s'affranchissant des effets latéraux neurologiques liés au blocage D2 sur la voie nigrostriatale. C'est pour cette raison que la terminologie des neuroleptiques change et les anciennes molécules sont ainsi qualifiées de neuroleptiques classiques et les suivantes d'atypiques ou encore d'antipsychotique de seconde génération (ASG). Cette nouvelle dénomination repose sur de nouvelles propriétés pharmacologiques dont :

- ✓ Un agonisme partiel D2 : agit comme un agonisme sans présence du ligand naturel et comme un antagoniste en sa présence
- ✓ Une dissociation rapide de la liaison au récepteur D2 : l'agent chimique se lie au récepteur de façon transitoire ce qui réduit les symptômes positifs tout en limitant les effets secondaires neurologiques
- ✓ Un antagonisme des récepteurs D3 ou D4 ce qui augmenterait l'action sur les symptômes négatifs (observé particulièrement avec la clozapine)
- ✓ Un antagonisme des récepteurs 5-HT2 ou 5-HT3 (beaucoup plus important que pour les 1ères génération) qui a pour conséquence l'augmentation de la libération dopaminergique par diminution de l'antagonisme D2 ce qui limite les effets secondaires liés au niveau nigro-striatal et améliore les symptômes cognitifs et déficitaires
- ✓ Un agonisme 5HT1A qui a pour conséquence l'augmentation de la libération de dopamine et de glutamate et produit des effets similaires à l'antagonisme 5HT2



## **4. PHARMACOCINETIQUE :(71)**

### **4.1. Absorption :**

Bonne résorption per os (70 à 90%), mais pour certains antipsychotiques, biodisponibilité est réduite du fait d'un effet de 1er passage hépatique important (seulement 30 à 40% des doses de chlorpromazine (CPZ) et 65% de celles d'halopéridol atteignent la circulation systémique sous forme inchangée).

- Après injection intramusculaire en solution aqueuse, résorption complète en 3h.
- Fixation aux protéines plasmatiques élevée (> 90%).
- Les neuroleptiques les plus liposolubles se fixent également dans les tissus adipeux. Ils passent la barrière foeto-placentaire ainsi que la barrière hémato-encéphalique : leur taux dans le liquide céphalo-rachidien sont corrélés à la fraction libre du plasma.
- Excrétion dans le lait maternel.
- Les antipsychotiques font partie des médicaments à concentration tissulaire.

### **4.2. Métabolisme et élimination :**

- Métabolisme hépatique prédominant ; certains NL ont de nombreux métabolites parmi lesquels plusieurs sont pharmacologiquement actifs (CPZ, thioridazine).
- La demi-vie plasmatique de la plupart des NL est de 15 h à 30 h.
- Elimination rénale des métabolites.

La caractéristique essentielle de la fixation tissulaire des neuroleptiques est sa très grande stabilité. Elle se réalise avec une très grande affinité, ce qui se traduit par un stockage prolongé du médicament dans les tissus. Il n'est pas rare de retrouver des traces de médicaments dans les urines plusieurs semaines après administration d'une seule dose : dans certains cas, pour la chlorpromazine on a signalé la présence de ses métabolites dans les urines deux ans après l'arrêt du traitement.

Certains neuroleptiques sont utilisés pour leur action prolongée pendant 3 à 6 semaines. La plupart résultent de l'estérification par un acide gras à longue chaîne d'un neuroleptique classique. Ces neuroleptiques sont administrés par voie IM et une hydrolyse de l'ester libère progressivement le neuroleptique lui-même.

Les posologies équivalentes par rapport aux mêmes neuroleptiques non retardés sont plus faibles.

**Tableau IX : Caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques oraux classés selon leur demi-vie.**

Nom générique	Nom commercial	Présentation(mg)	Demi-vie	Taux plasmatique maximal	Biodisponibilité	Métabolisé par les enzymes hépatiques
Antipsychotiques de 1re génération (A1G)						
Loxapine	Loxapac <sup>MD</sup>	2,5- 5 - 10 -25 -50 Solution orale 25 mg/ml	1 à 14 h	1 à 2 h	33%	1A2, 2D6, 3A4
Trifluopérazine	Stelazine <sup>MD</sup>	1 - 2 -5 - 10 - 20	7 à 8 h	2 à 4 h	Inconnue	1A2, UGT-1A4
Perphénazine	Trilafon <sup>MD</sup>	2- 4- 8 -16 Solution orale 3,2 mg/ml	9 à 21 h	1 à 4 h	25%	2D6
Zuclopenthixol	Clopixol <sup>MD</sup>	10 - 25	12 à 28 h	2 à 4 h	44%	2D6
Halopéridol	Haldol <sup>MD</sup>	0,5 - 1 - 2 - 5 - 10 - 20	12 à 36 h	0,5 à 3 h	40 à 80 %	3A4

		Solution orale 2 mg/ml				
Fluphénazine	Moditen <sup>MD</sup>	1 -2 -2,5 -5 - 10	13 à 58 h	0,5 h	1 à 50 %	1A2, 2D6
Chlorpromazine	Largactil <sup>MD</sup>	25- 50 - 100	16 à 30 h	0,5 h	25 à 65 %	2D6, UGT-1A4
Flupenthixol	Fluanxol <sup>MD</sup>	0,5- 3	26 à 36 h	3 à 8 h	30 à 70 %	Inconnu
Pimozide	Orap <sup>MD</sup>	2- 4	29 à 55 h	6 à 8 h	15 à 50 %	3A4
<b>Antipsychotiques de 2e génération (A2G)</b>						
Risperidone	Risperdal <sup>MD</sup> Risperdal MTab <sup>MD</sup>	0,25 - 0,5- 1 -2 - 3 – 4 0,5 - 1 - 2 -3 -4 Solution orale 1 mg/ml	3 à 20 h	1 à 1,5 h	70%	2D6, 3A4
Ziprasidone	Zeldox <sup>MD</sup>	20 -40 - 60 - 80	4 à 10 h	6 à 8 h	30% (60 % avec repas)	3A4
Quetiapine	Seroquel <sup>MD</sup> Seroquel <sup>XRMD</sup>	25 -100- 200 -300 – 400 25 -50 - 100 - 200	6 à 7 h	0,5 à 3 h 6 h (forme XR)	73%	3A4
Clozapine	Clozaril <sup>MD</sup>	25- 100	6 à 33 h	1 à 6 h	90%	UGT-1A4
Paliperidone	Invega <sup>MD</sup>	3 - 6- 9 -12	18 à 33 h	24 h	28%	Métabolisme rénal
Lurasidone	Latuda <sup>MD</sup>	20 - 40 -60 -80-120	18 à 37 h	1 à 3 h	9 à 19 %	3A4
Olanzapine	Zyprexa <sup>MD</sup> Zydis <sup>MD</sup>	2,5 -5 - 7,5 -10 - 15 -20 5 – 10- 15 -20	21 à 54 h	5 à 8 h	57 à 80 %	1A2, UGT-1A4
Asénapine	Saphris <sup>MD</sup>	5 - 10	24 h	0,5 à 1 h	35%	1A2, UGT-1A4
<b>Antipsychotique de 3e génération (A3G)</b>						
Aripiprazole	Abilify <sup>MD</sup>	2 -5- 10 - 15 - 20 - 30	75 à 146 h	3 à 5 h	87%	2D6, 3A4

Source : (72)

**Tableau X : Antipsychotiques de longue durée administrés sous forme IM, classés par durée d'action.**

Nom générique	Nom commercial	Dose	Taux plasmatique maximal	Durée d'action
<b>Antipsychotiques de 1<sup>re</sup> génération (A1G)</b>				
Flupenthixol décanoate	Fluanxol Depot <sup>MD</sup>	20 à 80 mg	3 à 7 jours	2, 3 ou 4 sem.
Fluphénazine décanoate	Modecate <sup>MD</sup>	12,5 à 50 mg	8 à 12 jours	2, 3 ou 4 sem.
Zuclopenthixol décanoate	Clopixol Depot <sup>MD</sup>	100 à 400 mg	3 à 7 jours	2, 3 ou 4 sem.
Halopéridol décanoate	Haldol LA <sup>MD</sup>	50 à 300 mg	3 à 9 jours	4 sem.
Pipotiazine palmitate	Piportil L4 <sup>MD</sup>	50 à 250 mg	12 à 24 h	4 sem.
<b>Antipsychotiques de 2<sup>e</sup> génération (A2G)</b>				
Rispéridone longue action	Risperdal Consta <sup>MD</sup>	12,5 à 50 mg	30 jours	2 sem.
Palipéridone palmitate	Invega Sustenna <sup>MD</sup>	50 à 150 mg	13 jours	4 sem.
<b>Antipsychotique de 3<sup>e</sup> génération (A3G)</b>				
Aripiprazole	Abilify Maintena <sup>MD</sup>	160 à 400 mg	5 à 7 jours	4 sem.

Source : (72)

## **5. EFFETS INDESIRABLES DES ANTIPSYCHOTIQUES : (69)**

Le passage de la première génération à la seconde génération a permis d'augmenter le confort (diminution des effets secondaires neurologiques) mais les effets métaboliques sont devenus une préoccupation

Le rapport bénéfice/risque de ces neuroleptiques doit donc être évalué en tenant compte de ces effets. Le Tableau XI présente une synthèse des effets indésirables des principaux neuroleptiques.

**Tableau X1 : Fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques.**

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

Source : (67)

## **5.1. Les effets indésirables neurologiques :**

C'est avec les traitements de première génération et notamment l'halopéridol que les troubles extrapyramidaux sont les plus susceptibles de se produire. Le rapport de la commission de transparence de l'HAS (73) conclut à une moindre survenue de symptômes extrapyramidaux, akathisie ou mouvements anormaux concernant les ASG. On distingue trois catégories d'effets indésirables neurologiques

### **5.1.1. Les effets extrapyramidaux précoces :**

Ils sont dus à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses sites récepteurs au niveau de la voie nigrostriée.

#### **5.1.1.1. Les dyskinésies aiguës (74) :**

Appelée aussi dystonies aiguës, elles sont souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haldol®) ou d'une phénothiazine pipérazinée. Elles sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une protrusion de la langue, mais parfois d'autres parties du corps. Le traitement des dyskinésies aiguës repose sur l'emploi curatif des anticholinergiques.

#### **5.1.1.2. Le syndrome parkinsonien (75) :**

Il se caractérise par l'association de symptômes suivants : une hypertonie plastique (à l'origine du phénomène de la roue dentée), une akinésie (se manifestant par une difficulté à initier des

actions, une rareté des mouvements, une amimie, une réduction du balancement des bras lors de la marche), un tremblement de 4-8 Hz (qui n'est pas toujours identique à celui que l'on observe dans la maladie de Parkinson pour les raisons suivantes : il se manifeste au repos mais peut également être intentionnel ; il peut prédominer aux membres inférieurs ; enfin il est réversible à l'arrêt du traitement) et une abolition du réflexe nasopalpebral.

Le traitement du syndrome parkinsonien nécessite le recours aux anticholinergiques quand une diminution posologique n'est pas envisageable. Ces médicaments sont alors essentiellement efficaces sur les tremblements et l'hypertonie.

### **5.1.1.3. L'akathisie : (76)**

Est l'incapacité de garder une position. Ce symptôme peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse. Cette dernière peut prendre la forme d'une tasinésie déambulation impérieuse), d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis.

Les anticholinergiques sont inefficaces quel que soit l'attitude, face à ce symptôme, on peut avoir recours soit à un changement de neuroleptiques, soit à l'utilisation de b-bloquants (propranolol ou Avlocardyl®, à la posologie de 40 à 120 mg/j), en prenant garde aux contre-indications que constituent en particulier l'asthme, l'insuffisance cardiaque, les troubles de la conduction et la maladie de Raynaud.

### **5.1.2. Les effets extrapyramidaux tardifs ou Dyskinésies tardives : (77)**

Se présentent sous la forme de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face (syndrome orofacial de type bucco-linguo-masticateur : protrusion de la langue, mouvements latéraux de la mandibule, mouvements des lèvres, etc.) ou, plus rarement, le tronc et les membres (déhanchements, balancements, mouvements choréoathétosiques). Des troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée) ont également été décrits. Les dyskinésies tardives peuvent être permanentes ou entrecoupées de périodes de rémission. Il n'existe aucun traitement curatif des dyskinésies tardives. La seule stratégie possible consiste alors à arrêter le neuroleptique causal et à lui substituer un atypique, potentiellement moins pourvoyeur de cet effet indésirable.

### **5.1.3. L'épilepsie (78) :**

Tous les neuroleptiques sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène. Toutefois, l'expression clinique de cette modification électrophysiologique est rare en pratique, sauf avec la clozapine (qui entraîne des crises d'épilepsie dans 5 % des cas lorsque sa posologie est comprise entre 600 et 900 mg/j). Il existe peu d'études contrôlées dans ce domaine.

## **5.2. Les effets indésirables métaboliques et endocriniens :**

### **5.2.1. La prise de poids (79) :**

Elle est retrouvée avec de nombreux neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de seconde génération. Toutefois, d'importantes différences existent entre les différents neuroleptiques et deux produits de seconde génération sont particulièrement iatrogènes dans ce domaine : la clozapine et l'olanzapine. Les patients qui reçoivent l'un de ces deux médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de leur poids.

### **5.2.2. Le diabète (79) :**

Les neuroleptiques, en particulier de seconde génération, ont été incriminés dans le développement d'un diabète (majoritairement de type 2, non insulino-dépendant) chez les patients psychotiques. Le rôle diabéto-gène des neuroleptiques pourrait s'exercer à plusieurs niveaux. Les neuroleptiques de seconde génération soient ils induisent une résistance périphérique à l'insuline soient ils inhibent le fonctionnement des cellules b des îlots de Langerhans. Enfin, de possibles effets toxiques directs des neuroleptiques sur les îlots de Langerhans ont été évoqués. Plus simplement, les neuroleptiques pourraient ne pas exercer d'influence spécifique sur le pancréas, mais seulement révéler une vulnérabilité au diabète propre à la psychose. Une fois le traitement en place, il faut exercer une surveillance glycémique. La prévention du développement d'un diabète repose sur la recherche des antécédents personnels et familiaux, le contrôle de la ration calorique, la limitation du tabagisme (inducteur d'hyperinsulinisme), la réduction de la sédation iatrogène et la mise en œuvre d'exercice physique. Une intolérance au glucose ou un diabète représentent une contre-indication relative à la prise de clozapine, d'olanzapine et éventuellement de quétiapine.

### **5.2.3. Les dyslipidémies (80) :**

Des études réalisées à partir des années 1970 ont mis en évidence le rôle iatrogène des phénothiazines (dont la chlorpromazine et la lévomépromazine) sur le bilan lipidique et parmi les neuroleptiques de seconde génération, seules les dibenzodiazépines sont associées à des effets notables sur les lipides sanguins.

### **5.2.4. Les effets endocriniens (81) :**

#### **5.2.4.1. L'hyperprolactinémie :**

Les neuroleptiques peuvent ainsi induire une hyperprolactinémie (qui reste en général inférieure à la valeur de 100 ng/ml). Celle-ci peut être responsable d'une galactorrhée et d'une aménorrhée (même si celle-ci résulterait plutôt des effets inhibiteurs des neuroleptiques sur la FSH et la LH). Ces effets dépendent de la posologie, de la durée du traitement, du type de neuroleptique (cet effet est plus fréquemment observé avec la thioridazine, la rispéridone, ou encore l'amisulpride).

#### **5.2.4.2. Les effets secondaires sexuels :**

Une diminution de l'intérêt sexuel est fréquemment observée avec les phénothiazines et les butyrophénones.

#### **5.2.4.3. Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique :**

Ce syndrome peut entraîner une hyponatrémie de dilution et des symptômes d'intoxication à l'eau (asthénie, nausées, anorexie et signes d'œdème cérébral : céphalées, syndrome confusionnel, troubles de la vigilance, crises convulsives, voire coma), en particulier lorsqu'il s'accompagne d'une polydipsie. La prise en charge repose sur l'interruption du neuroleptique incriminé et sur la restriction des apports hydriques.

### **5.3. Les effets indésirables psychiques et cognitifs :**

#### **5.3.1. Les effets indésirables psychique (82) :**

La prescription de neuroleptiques de première génération peut provoquer l'apparition d'un tableau dépressif ou anxieux (l'anxiété pouvant s'instaurer sous forme permanente ou évoluer sous la forme de crises aiguës, parfois dépendantes de la posologie employée).

Contrairement aux neuroleptiques de première génération, les neuroleptiques de seconde génération ont été associés à des effets bénéfiques sur l'humeur et l'anxiété.

#### **5.3.2. Les effets cognitifs (83) :**

Les effets des neuroleptiques sur la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et l'apprentissage doivent être considérés dans le contexte des troubles cognitifs liés à la maladie mentale elle-même. Les neuroleptiques de première génération diminuent les performances motrices et ont des effets négatifs sur l'apprentissage.

L'utilisation des neuroleptiques de seconde génération n'a pas les mêmes inconvénients puisqu'une méta-analyse ayant inclus les études répondant à des critères méthodologiques précis montre que ces médicaments entraînent globalement une amélioration significative de la fluence verbale, des performances motrices fines, des fonctions exécutives et des différentes formes d'attention. L'apprentissage et les fonctions mnésiques sont moins améliorés par ces médicaments.

### **5.4. Les effets indésirables neurovégétatifs (76) :**

#### **5.4.1. Les effets anticholinergiques :**

##### **5.4.1.1. Les effets anticholinergiques centraux :**

Ces effets comprennent l'aggravation ou la production de symptômes confusionnels ou encore des modifications de l'humeur (euphorie).

#### **5.4.1.2. Les effets anticholinergiques périphériques :**

Ils se caractérisent en particulier par les effets suivants : sécheresse buccale (associée à un risque accru de caries dentaires), constipation, troubles de la miction (voire rétention aiguë d'urines), troubles de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle iridocornéen. Les neuroleptiques ayant des propriétés anticholinergiques sont donc contre-indiqués en cas de glaucome aigu à angle fermé et d'hypertrophie bénigne de la prostate associée à une dysurie.

#### **5.4.2. Les autres effets neurovégétatifs (84) :**

##### **5.4.2.1. Les effets antagonistes du système adrénergique :**

Les principaux effets indésirables dus à une action sur les récepteurs  $\alpha$ -1 sont les suivants : sédation, hypotension orthostatique (l'importance de celle-ci n'étant pas corrélée à l'affinité d'un neuroleptique pour les récepteurs- $\alpha$ -1), palpitations et parfois sialorrhée (ce dernier effet est en particulier observé chez environ 25-30 % des patients recevant de la clozapine, du fait des propriétés anti- $\alpha$ -1 et anti- $\alpha$ -2 de ce médicament qui s'opposent à ses effets anticholinergiques).

##### **5.4.2.2. Syndrome malin des neuroleptiques (84) :**

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une complication potentiellement létale des neuroleptiques. Ce syndrome a été observé avec tous les neuroleptiques sauf avec l'aripiprazole, mais le recul pour ce dernier est probablement insuffisant. Il est caractérisé par une rigidité musculaire, qui se traduit par une élévation des créatines phosphokinases (CPK), parfois majeure, et une hyperthermie (le SMN étant d'autant plus sévère que la température dépasse 38,5 °C) qui sont les trois critères majeurs pour le diagnostic. Une dysrégulation neurovégétative (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnée, pression artérielle variable) et des troubles de conscience peuvent survenir. Le tableau peut conduire, en l'absence de traitement, au décès en 24 à 48 heures (20 % de mortalité). Une hyperleucocytose est souvent associée. La déshydratation, qui est fréquente, doit être corrigée.

#### **5.5. Les effets indésirables cardiaques (85, 86) :**

Les effets indésirables cardiaques des neuroleptiques sont connus depuis de nombreuses années. Les neuroleptiques induisent un allongement de l'intervalle QT qui expose à un risque de torsade de pointes (à l'origine de sensations vertigineuses ou de syncopes) qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire, voire de mort subite.

Ces effets avaient été rapportés initialement avec la chlorpromazine utilisée à doses élevées, également été observés avec l'halopéridol utilisé à forte dose (plus de 35 mg/j), rapidement ou par voie intraveineuse. En ce qui concerne les neuroleptiques atypiques, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés avec l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, la ziprasidone et, plus rarement, avec la quétiapine.

## **5.6. Les effets hématologiques : (84)**

L'effet hématologique le plus sévère est l'agranulocytose observée chez 0,4 % (jusqu'à 1 % par an) des patients traités par clozapine et bénéficiant d'une surveillance hebdomadaire de leur numération-formule sanguine (NFS)

## **6. LES INDICATIONS DES ANTIPSYCHOTIQUES :**

La principale indication des antipsychotiques est la schizophrénie et leurs efficacités a été démontré par la suite.

### **6.1 Antipsychotiques de première génération :**

Les neuroleptiques de première génération ont révolutionné la prise en charge de la schizophrénie dès leurs introduction et commercialisation, comme en témoigne, la diminution progressive du nombre des hospitalisations pour troubles mentaux. (87).

L'appréciation initiale de l'efficacité des neuroleptiques est fondée sur des études comparant ceux-ci à un placebo ou à une substance sédatrice telle que le phénobarbital. Dans ces études, 75 % des patients recevant un neuroleptique classique, contre 23 % des patients recevant du placebo, présentaient une rémission complète ou quasi complète après 6 semaines de traitement, mais leurs effets secondaires a limité leur utilisation (88).

Les études les plus récentes concernant les neuroleptiques de première génération se sont intéressées au compromis efficacité/ effets indésirables en rapport avec la posologie utilisée. Elles ont permis de mettre en évidence le fait que, dans le traitement d'un épisode psychotique aigu, l'utilisation de doses modérées (c'est-à-dire équivalentes à moins de 10 mg/j d'halopéridol, soit des taux plasmatiques inférieurs à 18 ng/ml) était au moins aussi efficace que celle de posologies plus élevées (89).

### **6.2 Antipsychotiques de deuxième génération :**

Dès leur apparitions leur efficacité a été comparé avec celle des neuroleptiques de première générations. L'amélioration clinique s'est révélée très hétérogènes d'une étude à l'autre, même lorsqu'il s'agissait de comparer deux antipsychotiques de la même famille.

La méta-analyse de régression effectuée par ces auteurs a permis d'attribuer cette hétérogénéité aux posologies employées pour les neuroleptiques de première génération. Une posologie inférieure ou égale à 12 mg/j d'halopéridol (ou équivalent) était associée à une efficacité et à une tolérance proche de celles procurées par l'utilisation des neuroleptiques de seconde génération, sauf en termes d'effets extrapyramidaux. (90).

Une autre méta-analyse récente s'est attachée à comparer non seulement l'efficacité des neuroleptiques de première génération à celle des neuroleptiques de seconde génération, mais aussi celle des différents neuroleptiques de seconde génération entre eux. Les résultats obtenus montrent que certains neuroleptiques de seconde génération sont plus efficaces que les



neuroleptiques de première génération et que, d'autre part, le groupe des neuroleptiques de seconde génération n'est pas homogène.

En outre, la supériorité de l'efficacité (versus neuroleptiques classiques) de l'olanzapine et de la rispéridone est surtout évidente pour la symptomatologie positive, les résultats sont plus nuancés en ce qui concerne les symptômes négatifs primaires et les troubles cognitifs. Cette méta-analyse n'a mis en évidence aucune différence d'efficacité statistiquement significative entre les neuroleptiques de première génération et l'aripiprazole, la quétiapine, le sertindole et la ziprasidone. La comparaison de l'efficacité de la clozapine avec celle de l'olanzapine n'a pas montré de résultat significatif. La clozapine tendrait en revanche à être plus efficace que la rispéridone dans les études utilisant les plus fortes doses de clozapine. Les six études comparant l'efficacité de l'olanzapine à celle de la rispéridone n'ont pas mis en évidence de différence significative. L'amisulpride aurait une efficacité équivalente à celle de la rispéridone, selon deux études. Enfin, les comparaisons suivantes n'ont pas mis en évidence de résultat significatif : olanzapine versus amisulpride, rispéridone versus aripiprazole (91). Par ailleurs, les résultats d'une étude indépendante de l'industrie pharmaceutique sont attendus, que leur supériorité est encore discutée ; il s'agit d'une étude coordonnée par le National Institute of Mental Health (NIMH) et appelée CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (92).

## **7. ORIGINE DE L'ATYPICITE (93) :**

Les antipsychotiques représentent une classe pharmacologique dont le plus petit dénominateur commun est d'être des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. Le terme d'atypicité est employé pour marquer une différence entre les deux générations de médicaments (première et seconde génération).

Les antipsychotiques atypiques constituent une famille médicamenteuse à la fois complexe et diversifiée. En effet, une spécificité pharmacologique n'est souvent valable que pour une molécule ou un faible nombre de molécules. Les différentes hypothèses qui ont été avancées pour essayer de comprendre ce qui rend un antipsychotique atypique sont :

### **7.1 Hypothèse 1 :**

D'un point de vue pharmacologique les antipsychotiques de secondes générations possèdent un double antagonisme dopaminergique D2 et sérotoninergique 5HT2A, ce qui les différencie des neuroleptiques de première génération. Plus précisément, Meltzer (93), définit un rapport entre le taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et ceux dopaminergiques D2 qui permet de différencier la première de la deuxième génération de neuroleptiques/antipsychotiques. Lorsque le taux est inférieur à 1, le médicament a plus d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques, ce qui le classe dans la première génération de traitement. Lorsque le rapport est supérieur à 1, l'affinité du médicament est supérieure pour les récepteurs 5HT2A. Cette propriété fait partie de la définition de l'atypicité d'une molécule.

### **7.2 Hypothèse 2 :**

Un autre mécanisme pouvant expliquer l'origine de l'atypicité repose sur le fait que les antipsychotiques atypiques ont une affinité moindre pour les récepteurs D2 (93).

### **7.3 Hypothèse 3 :**

Elle se base sur la vitesse de dissociation plus ou moins élevée entre une molécule antagoniste et le récepteur D2. Les neuroleptiques de première génération possèdent des liaisons fortes et permanentes avec le récepteur D2 alors que pour les antipsychotiques de deuxième génération, cette dernière semble moins forte et moins durable (94).

### **7.4 Hypothèse 4 :**

L'agonisme partiel D2 c'est à dire la capacité, en se fixant au récepteur, de déclencher une transduction du signal intermédiaire entre un influx total (agoniste complet) et l'absence d'influx (antagoniste complet). C'est le cas de l'aripiprazole (95).

### **7.5 Hypothèse 5 :**

Un hypofonctionnement de l'activité des récepteurs glutamatergique NMDA dans la schizophrénie (94).

## **8. LE DEVELOPPEMENT DES FORMES INJECTABLES RETARDS :**

L'un des enjeux de taille pour tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge d'un patient atteint de troubles schizophréniques est d'obtenir une bonne observance médicamenteuse. L'adhérence médicamenteuse ne répond pas à la loi du tout ou rien. Il semblerait en fait que seulement un tiers des patients atteints de schizophrénie soit entièrement adhérent au traitement médicamenteux, un tiers partiellement adhérent et un tiers non adhérent (96).

Les conséquences d'une mauvaise adhésion au traitement antipsychotique chez le patient atteint de schizophrénie peuvent aller d'un plus mauvais contrôle des symptômes, leur exacerbation et à long cours d'autres difficultés telles que la perte de l'autonomie, de l'insertion professionnelle ou scolaire, du domicile à un arrêt complet des soins voire la rechute (97).

Il y a un réel bénéfice clinique et économique à trouver des moyens pour améliorer l'adhésion des patients schizophrènes aux antipsychotiques et c'est ainsi que la prescription d'antipsychotiques d'action prolongée (APAP/NAP) s'est présentée comme une solution éventuelle pouvant pallier à ce problème.

### **8.1 Les avantages et les inconvénients de la voie injectable retard(NAP/APAP) versus voie orale (98, 99) :**

#### **8.1.1 Les avantages :**

**Tableau XII : Principaux avantages des APAP/NAP par rapport à la forme orale.**

Meilleure observance
Pas d'administration de manière journalière
Contrôle de la prise
Discrimination entre non-observance et manque de réponse
Diminution des rechutes
Diminution du risque d'overdose délibérée
Réduction de la posologie globale délivrée
Amélioration de la biodisponibilité
Concentrations plasmatiques plus stables
Meilleur contact avec le personnel soignant

### **8.1.2 Les inconvénients :**

**Tableau XIII : Principaux désavantages des APAP/NAP par rapport à la forme orale.**

Mauvaise tolérance
Moins de flexibilité dans l'ajustement posologique
Plus de temps pour atteindre les concentrations d'équilibre
Disparition des effets indésirables plus lente
Sentiment de perte de liberté
Trajets fréquents pour la réalisation de l'injection ; stigmatisation
Il existe moins d'APAP que de formes orales disponibles

### **8.2 Le coût de la schizophrénie :**

La schizophrénie affecte près de 24 millions de personnes dans le monde et est, selon l'OMS, la huitième cause de handicap chez les 15 à 44 ans en termes d'années de vies ajustées sur l'incapacité (1). Cette pathologie débute généralement chez des individus jeunes et s'installe de façon chronique ou récurrente avec des répercussions économiques importantes pour les individus porteurs de la maladie et leurs proches, pour les systèmes sanitaire, social et médicosocial (100).

Le fardeau de santé publique associé à la schizophrénie est caractérisé par la Haute Autorité de santé (HAS) d'important, et l'amélioration de sa prise en charge est devenue une priorité établie par la loi de la Santé publique de 2004 (101). Ceci s'explique notamment par le fort taux de mortalité associé à la maladie (taux de suicide estimé entre 10 % et 20 %, la fréquence des comorbidités (obésité, addiction tabagique), l'impact sur la qualité de vie et sur l'autonomie des patients, le nombre d'hospitalisations engendrées (un tiers des patients hospitalisés en France sont atteints de schizophrénie) et les conséquences socio-économiques (seulement 10 % des personnes atteintes de schizophrénie exercent une activité professionnelle) (102).

Les coûts par individu identifiés dans la littérature sont le coût pour le système sanitaire et le coût des établissements sociaux et médicosociaux. Ils sont rapportés en proportion du PIB per capita dans le tableau xiv. Les autres catégories de coûts ne sont pas documentées.

En dépit de cela, une partie de l'information concernant l'impact global des différentes stratégies thérapeutiques actuelles sur la prise en charge de la pathologie demeure incertaine. Ainsi, le manque d'observance bien que commun chez les patients souffrant de schizophrénie et ayant des conséquences notables sur le nombre de rechutes et d'hospitalisations, reste difficile à évaluer avec précision (103).

**Tableau XIV : Coûts par individu (en % du produit intérieur brut [PIB] per capita).**

Postes de coût	États-Unis [4]	Australie [7]	Belgique [9]	France [12]	Allemagne [12]	Royaume-Uni [12]	Médiane
Système sanitaire	27,75	44,38	49,10	28,56	21,98	25,75	28,16
Établissements sociaux et médicosociaux hors hébergement SDF	14,98	—	1,36	—	—	—	—

Source : (103)

## **9. LE PASSAGE D'UN ANTIPSYCHOTIQUE A UN AUTRE (SWITCH) :**

Le passage d'un antipsychotique à un autre, appelé également commutation d'antipsychotique, est de plus en plus courant dans notre pratique clinique. En effet, nous avons une large gamme d'antipsychotiques (première/secondaire) à notre disposition, avec des profils réceptologiques et des profils de tolérance différents.

Il y a deux raisons principales pour passer d'un antipsychotique à un autre : soit une efficacité insuffisante ou un problème de tolérance (prise de poids, désordres métaboliques, symptômes extrapyramidaux, hyperprolactinémie, sédation importante, dysfonctions sexuelles, allongement de l'intervalle QT) (104).

Il existe différentes modalités de switch et lors du changement deux paramètres à prendre en compte : l'affinité des antipsychotiques concernés pour les récepteurs d'une part, et la demi vie des antipsychotiques d'autre part.

### **9.1 Le passage en plateau= switch progressive :**

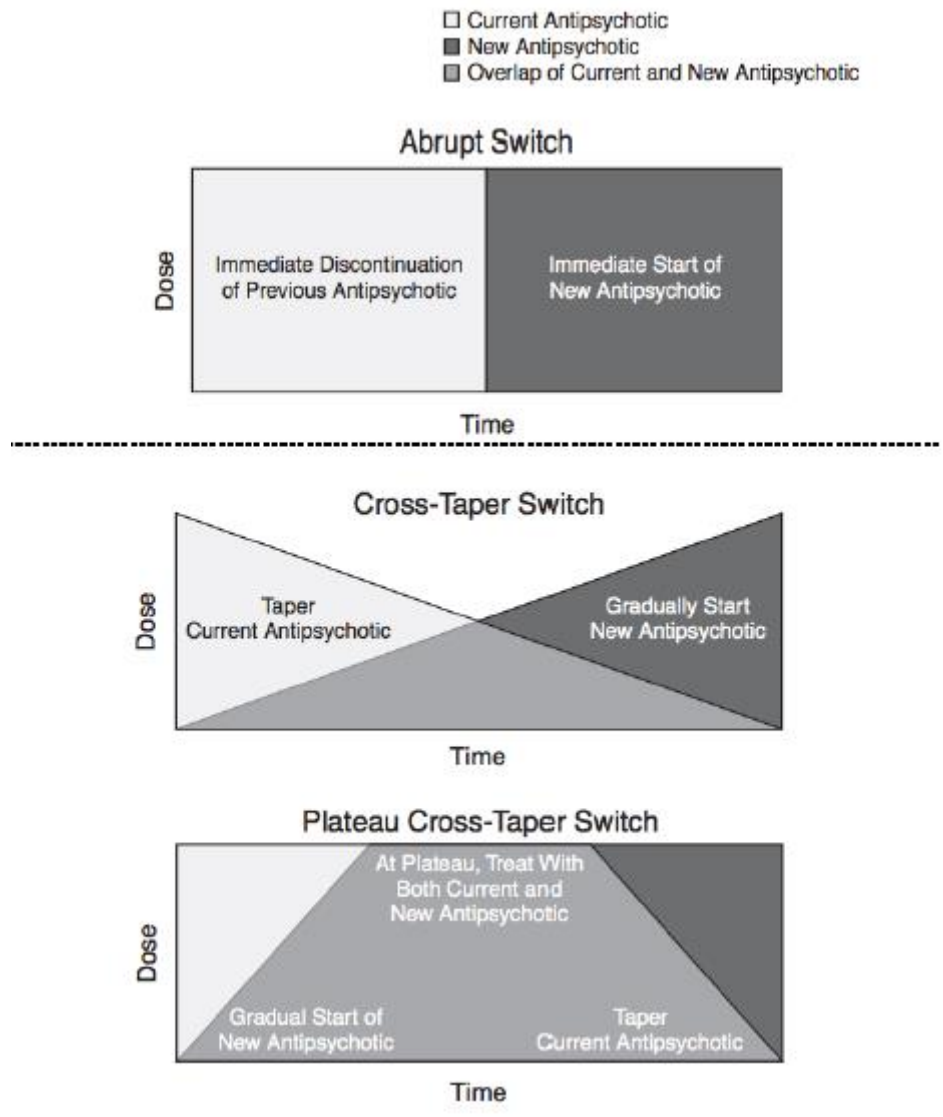
L'introduire progressivement du nouveau antipsychotique à dose croissante et par la suite, diminuer doucement les doses du premier antipsychotique. Cette technique minimise le risque de symptômes de sevrage et d'interactions médicamenteuses (105).

### **9.2 Le passage direct= switch brusque (105) :**

L'arrêt brutale de l'antipsychotique actuel avec initiation immédiate du nouveau médicament. Les avantages de cette technique sont sa rapidité et le faible potentiel d'interactions médicamenteuses, L'inconvénient de cette approche reste la possibilité de réactions de sevrage et rebonds.

### **9.3 La technique du chevauchement= switch croisé (106) :**

Soit un passage ascendant (c'est-à-dire introduire progressivement le nouvel antipsychotique à dose croissante et arrêter ensuite de manière brutale le premier antipsychotique), soit un passage descendant (consiste en l'arrêt progressif du premier antipsychotique et introduction du nouvel antipsychotique brutalement à dose thérapeutique).



**Figure 6 : Stratégies pour la commutation d'antipsychotiques (106)**

## **10. la prise en charge de la schizophrénie :**

### **10.1. Chimiothérapie :**

#### **10.1.1. Les stratégies thérapeutiques actuelle :**

Les neuroleptiques et les antipsychotiques ainsi que les NAP et APAP sont les piliers de toutes les stratégies de traitement de la schizophrénie. Leur apparition a révolutionné la prise en charge des troubles schizophréniques. Leur efficacité sur certaines dimension clinique est incontestable, mais leur maniement (définition de la dose, durée des traitements, choix de la forme galéniques, gestion des effets secondaires) n'est pas bien déterminé et sont objets de débats (67).

Cependant, à l'heure actuelle les objectifs thérapeutiques ont évolué, les antipsychotiques de deuxième génération (soit par voie orale ou APAP) ont un rapport bénéfice/risque plus favorable, et donc doivent être proposés comme traitement de première intention. Par contre, il n'y a pas lieu de changer le traitement lorsqu'un patient est équilibré sous neuroleptique de première génération et qu'il le tolère bien (67).

Nous retrouvons ces stratégies thérapeutiques dans le Vidal recos qui sont issue de la synthèse de l'HAS, du DSM-5, de l'APA et du NIC qui recommande :(107)

-L'utilisation des antipsychotiques par voie orale en première intention pour une meilleure tolérance et de privilégier la monothérapie

-Puis soit la maintenir soit faire le relai par voie injectable retard comme traitement de maintenance dès le 1er épisode ainsi qu'en cas de rechutes multiples liées à l'observance (108).

-Les NAP et APAP n'ont en effet pas d'indication chez les enfants ni chez des personnes non stabilisées auparavant par des formes orales (67).

-Il est recommandé d'instaurer un antipsychotique le plus tôt possible dans la prise en charge de la schizophrénie (109).

-Il semble nécessaire de maintenir un traitement 4 à 6 semaines avant toute modification posologique (67).

- En phase de stabilisation à la suite d'un épisode, il est recommandé de poursuivre le traitement antipsychotique utilisé lors de l'épisode aiguë au moins 1 à 2 ans sans interruption ou diminution de dose avec la nécessité d'une surveillance biologique et clinique régulière (110).

-Aux vues des études qui signalent un taux de rechute après 5 ans de suivi directement imputable à la non observance médicamenteuse, un traitement d'entretien continu, à posologie minimum efficace, est recommandé si le patient a déjà eu des épisodes multiples ou au moins deux épisodes sur une durée de 5 ans (111).

-Avant chaque nouvelle injection, l'entretien avec l'équipe de soins permet d'évaluer les effets bénéfiques mais aussi les effets indésirables afin de mieux les prendre en charge si besoin (108).

-La diminution du traitement peut être envisageable, mais uniquement avec une surveillance clinique renforcée afin de détecter le moindre signe de décompensation (108).

En cas de symptômes schizophréniques résiduels ou de signes de rechute, des modifications de traitement peuvent être effectuées : augmentation de la dose en contrôlant la tolérance, réduction du délai entre deux injections, association de la même molécule par voie orale, Changement de molécule antipsychotique (111).



Figure 7 : Arbre décisionnel de la schizophrénie d'après le Vidal recos (107)

**Tableau XV : Critères préférentiels à l'utilisation d'un NAP ou APAP (107)**

Critères de choix	Orientation thérapeutique
Patients difficiles à traiter, présentant des rechutes fréquentes, une mauvaise observance ou une non-acceptation d'un traitement au long cours (13)	Les NAP ou APAP sont préconisés en traitement de 1ère intention. En cas de mauvaise observance, les APAP sont considérés comme le traitement de choix.
Patients présentant des problèmes d'agressivité, violence, addictions	Les NAP et APAP sont recommandés en traitement de 1ère intention.
Patients présentant un faible insight	Les NAP et APAP sont recommandés en 1ère intention.
Patients souhaitant un traitement par un NAP ou un APAP et/ou ayant une histoire de traitement efficace par NAP ou APAP	Les NAP ou APAP sont recommandés en traitement de 1ère intention.
Patients présentant des troubles cognitifs les handicapant dans leur quotidien	Les APAP sont préconisés en traitement de 1ère intention. Les NAP ne sont pas recommandés.
Patients isolés sur le plan socio-familial	Les APAP sont préconisés en traitement de 1ère ligne et les NAP en 2e ligne
Patients recevant des soins sans consentement en ambulatoire	Les APAP sont préconisés en 1 <sup>ère</sup> intention. Les NAP peuvent être proposés en 2e intention

### **10.1.2. Bilan pré-thérapeutique**

La prescription d'antipsychotiques nécessite un bilan pré thérapeutique clinique et paraclinique à la recherche de contre-indications et d'antécédents personnels de réponse au traitement susceptibles d'orienter le choix de la molécule (Tableau xv) (67).

L'interrogatoire s'attardera sur les facteurs de risque cardiovasculaires. Il faudra aussi éliminer plusieurs contre-indications : statut d'une femme vis-à-vis d'une grossesse (projet de grossesse, grossesse actuelle, allaitement actuel, contraception), recherche d'un glaucome à angle fermé, ou chez l'homme, d'un adénome de prostate (112).



L'examen clinique complet doit comporter la mesure de l'IMC, du périmètre abdominal, la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Il faudra également rechercher des signes extrapyramidaux et des symptômes en faveur d'une hyperprolactinémie.

Un électrocardiogramme est indispensable à la recherche d'un QT long ou d'un trouble du rythme (67).

Enfin, sera réalisé un bilan sanguin standard comportant un hémogramme, un bilan rénal (ionogramme, urémie et créatininémie), une glycémie à jeun, un bilan lipidique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides), un bilan hépatique complet, et chez la femme des -HCG (67).

En cas d'antécédent épileptique, un électroencéphalogramme, est à réaliser avant l'introduction du traitement (67).

### **10.1.3. Surveillance :**

#### **10.1.3.1 Les interactions Médicamenteuses**

Comme le métabolisme des antipsychotiques implique le cytochrome p450, les traitements inducteurs enzymatiques, tels que la carbamazépine, la rifampicine ou certains antirétroviraux risquent d'augmenter le catabolisme de l'antipsychotique tandis que les molécules inhibitrices enzymatiques, telles que la cimétidine, la paroxétine, la fluoxétine, le kétoconazole, risquent de le ralentir (113).

De surcroît, il faudra toujours anticiper le risque de potentialisation d'un effet sédatif, hypotenseur ou anticholinergique en cas d'association à un traitement produisant le même type d'effet (exemple, une benzodiazépine, un traitement antihypertenseur ou un antidépresseur tricyclique) (113).

#### **10.1.3.2 Le tabac et alcool :**

Le tabac accélère le catabolisme des antipsychotiques à l'exception de la rispéridone et de l'aripiprazole (114).

#### **10.1.3.3 L'hyperprolactinémie et troubles sexuels :**

L'action antagoniste dopaminergique des neuroleptiques, peut induire une augmentation de la prolactine pouvant se traduire par une galactorrhée, une gynécomastie, une diminution de la libido, une dysfonction érectile chez l'homme, et des troubles du cycle menstruel chez la femme (115). Si ces symptômes apparaissent, un dosage de la prolactinémie est nécessaire (67).

Les antipsychotiques de première génération ainsi que la rispéridone et l'amisulpride sont les molécules à fort potentiel, alors que la clozapine et la quétiapine sont mieux tolérées. L'aripiprazole ne provoque pas cet effet secondaire (116).

### **10.1.3.4 Le syndrome malin des neuroleptiques :**

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication rare, concernant 0,02 à 2,5 % des patients traités (67), mais particulièrement grave (25 % de décès en l'absence de traitement dans les 24 à 48 heures) (117), une prise en charge en réanimation s'impose. Les signes cardinaux sont l'hyperthermie maligne, la rigidité extrapyramidale et la rhabdomyolyse avec élévation des CPK. Un syndrome confusionnel, des convulsions et des troubles de la conscience peuvent compliquer l'évolution de ce tableau. Le risque serait majoré en cas d'augmentation rapide de la posologie, de Co-prescription d'antipsychotiques et d'administration parentérale (118).

Après, disparitions des signes du syndrome malin, on réintroduit les antipsychotiques à posologies moindres (changer la molécule et évaluer la balance bénéfique/risque) (119).

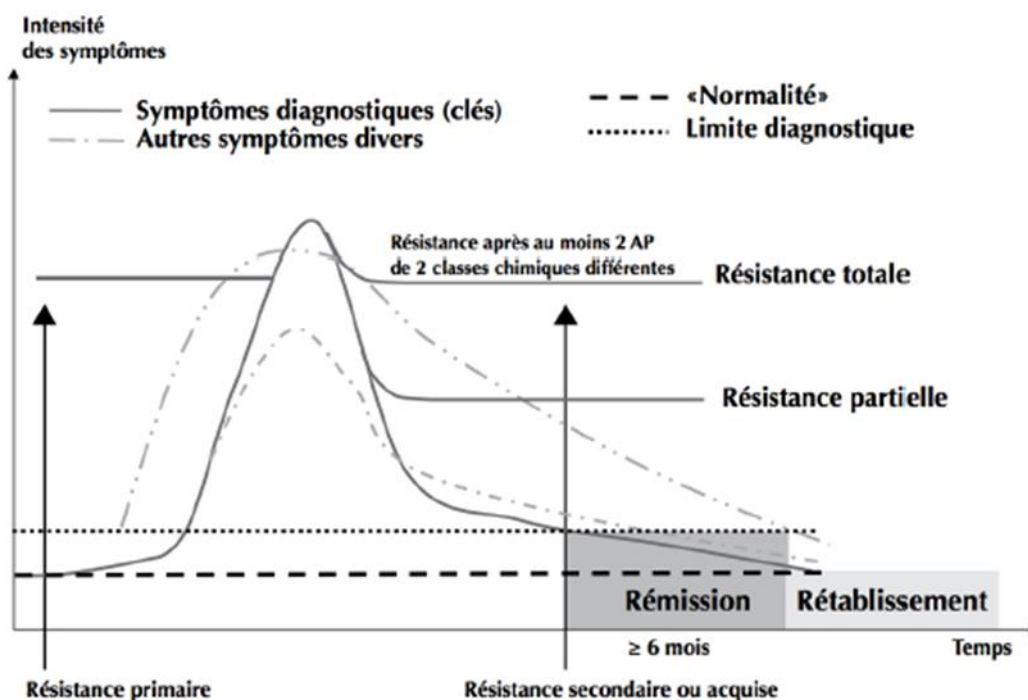
### **10.1.3.5 Les effets anticholinergiques :**

Les effets anticholinergiques des antipsychotiques sont responsables de sécheresse buccale, de constipation, de rétention aiguë d'urine, de tachycardie, et sont pourvoyeurs de syndrome confusionnel. Une activité physique régulière et des laxatifs tel que la lactulose est à conseiller. (167).

## **10.1.4 La résistance aux antipsychotiques :**

### **10.1.4.1 définition :**

La notion de schizophrénie résistante est controversée. Elle est généralement définie par l'absence d'amélioration ou une amélioration insuffisante des symptômes positifs après administration de deux traitements antipsychotiques bien conduits (dont au moins un ASG), c'est-à-dire à doses suffisantes/recommandées et ce pendant au moins six à huit semaines (120).



**Figure 8 : Modèle de résistance dans la schizophrénie (120)**

## **10.1.4.2 Conduite à tenir devant une résistance aux antipsychotiques :**

### **10.1.4.2.1 Clozapine :**

La clozapine est un antagoniste sérotoninergique 5HT<sub>2A</sub> – dopaminergique D<sub>2</sub> et représente l'antipsychotique atypique de référence, considérée comme le gold standard de l'efficacité dans la schizophrénie (95).

La clozapine a reçu l'AMM au début des années 90 en cas de résistance (absence de rémission clinique ou sociale malgré la prescription d'au moins deux neuroleptiques à posologie élevée pendant au moins six semaines) ou d'intolérance majeure aux neuroleptiques classiques. Les travaux de Kane ont rapporté la supériorité de la clozapine (900mg/jour maximum) (121).

### **10.1.4.2.2 L'électro convulsivothérapie (ECT) (122) :**

La schizophrénie constitue, après la dépression, le deuxième diagnostic le plus fréquent pour lequel l'ECT est recommandée. Une méta-analyse réalisée par la Collaboration Cochrane laisse penser que l'ECT combinée à une médication antipsychotique devrait être considérée comme une option thérapeutique chez les patients souffrant de schizophrénie. De même, l'ECT devrait être envisagée lorsque la réponse à la médication habituelle est limitée.

Plusieurs théories ont été élaborées pour tenter d'expliquer le mode d'action de l'ECT et son effet bénéfique. Mais on ne comprend pas encore le fonctionnement exact de l'ECT. Un des modes d'action actuellement à l'étude se rapporte à la capacité du cerveau à freiner une convulsion. Cette hypothèse fait référence au fait qu'un cerveau sain peut plus facilement mettre fin à une convulsion et revenir à son état de base.

## **10.2. La psychoéducation :**

### **10.2.1-Introduction- Définition :**

C'est une intervention didactique et thérapeutique systématique qui vise à informer les patients et leurs familles sur les différents aspects du trouble psychiatrique et à promouvoir les capacités pour y faire face.

Outre l'objectif de transmettre de l'information éducative auxquelles les patients doivent s'adapter, la psychoéducation se déroule dans un contexte particulier, puisque les personnes sont directement concernées par la maladie discutée (123) et a comme d'autres objectifs

- 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.

### **-PRACS (Programme de Renforcement de l'Autonomie et des Capacités Sociales) (124) :**

Le PRACS est destiné à aider les patients à trouver des solutions concrètes aux problèmes de la vie quotidienne, à les amener à un niveau d'autonomie sociale satisfaisant.

Comporte 4 modules :

- **Le module n° 1 « Gérer son argent »** : L'objectif est d'apprendre aux participants à mieux gérer un budget, à avoir de meilleures notions du coût de la vie, à augmenter leurs connaissances sur leurs droits et devoirs administratifs.

- **Le module n° 2 « Gérer son temps »** : L'objectif est d'apprendre aux participants à mieux gérer leur temps au quotidien, Les notions d'orientation temporo-spatiale et de planification sont également abordées.
- **Le module n° 3 « Développer ses capacités de communication et ses loisirs »** : L'objectif est de proposer un cadre pour mettre en place des sorties sans l'intervention du personnel soignant ou thérapeutique ; d'amener les participants à s'inscrire dans une activité enrichissante sur le plan personnel, et d'orienter le plus souvent possible en dehors du milieu psychiatrique.
- **Le module n° 4 « Améliorer sa présentation »** : Le travail est axé sur l'hygiène (quotidienne, alimentaire et suivi médical), la tenue vestimentaire et la posture. Ce domaine permet aux participants de réfléchir sur les codes sociaux liés à la présentation.

### **10.2.2. La remédiation cognitive (125) :**

À l'occasion de la seconde Schizophrenia International Research Society (2010), la remédiation Cognitive a été définie comme « une intervention thérapeutique impliquant un entraînement, destinée à améliorer les processus cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, cognition sociale et métacognition), de telle manière que les bénéfices se maintiennent dans la durée et se généralisent ».

La remédiation cognitive a, ainsi, pour objectif de limiter l'impact des troubles cognitifs, fréquemment associés à la schizophrénie, sur le fonctionnement quotidien des patients.

Cette réduction implique soit la réduction directe des déficits à travers l'entraînement des fonctions concernées, soit leur compensation grâce au développement de compétences alternatives utilisant les processus préservés.

Elle implique que les patients soient stabilisés et traités à dose minimale efficace, afin de n'agir que sur les troubles cognitifs en rapport avec la pathologie (primaires) et non sur des effets indésirables des psychotropes ou sur des altérations cognitives secondaires aux symptômes.

Les programmes disponibles en français (IPT, CRT, RECOS et REHA-COM) peuvent être employés dès la fin du premier épisode psychotique.

### **10.2.3. Les thérapies familiales :**

Les travaux de l'École de Palo-Alto, inspirés par Bateson depuis 1952-1956, ont abouti à une méthode thérapeutique selon laquelle le symptôme présenté par une personne doit être abordé dans le contexte familial. La schizophrénie est abordée comme une distorsion de la communication. Il s'agit d'une conception systémique de la maladie, où les membres du groupe familial fonctionnent en prisonniers de modes de communications pathologiques, par « doubles liens » et « métacommunications ». Il s'agit d'étudier les modes de communication à l'intérieur du groupe familial et notamment de comprendre comment les membres de la famille du schizophrène organisent le système du groupe, celui-ci est fait de relations paradoxales, qui empêchent ou disqualifient toute relation libre. La thérapie familiale en accompagnant les patients et leurs proches cherche à soulager la souffrance, en partageant leur détresse, en atténuant les angoisses déstructurantes, les sentiments de culpabilité et de honte et traiter autrement la question de l'action ou de l'inaction, dans des termes différents (124, 125).

Elle a pour buts :

- Le développement des connaissances interpersonnelles, l'évolution vers l'acceptation de l'élaboration des désaccords, sans ruptures de liens ;

- L'apaisement des angoisses déstructurantes, l'acquisition de degrés de liberté dans la gestion des symptômes hallucinatoires et délirants, la canalisation des décharges émotionnelles débordantes, la découverte de l'hypersensibilité sous-jacente à l'athymhormie ;
- Le développement de rituels de conversation ordinaire, le recadrage des mouvements ambivalents, par la reprise d'initiatives ;
- Le développement de la capacité à nouer ou renouer des liens, le développement d'activités structurantes ;
- Le développement de la capacité à détecter les signaux d'alerte permettant d'atténuer ou de mieux gérer les rechutes, la prise d'autonomie dans la gestion des psychotropes et la capacité à faire appel aux dispositifs thérapeutiques les plus appropriés lors des moments les plus critiques.

Les entretiens familiaux cherchent à développer des rituels conversationnels typiques des échanges humains fondamentaux, marqués par :

- L'importance des regards échangés, de la tonalité apaisante de la voix, de la canalisation de la verbalisation de ce qui est pensé et senti, les hochements de tête confirmant la teneur des échanges, la requalification des positions prises par chaque personne impliquée dans l'échange
- La capacité à différer l'action ;
- L'évocation progressive des problèmes concrets que le patient, ses proches parents et les divers thérapeutes sont amenés à rencontrer lors des événements de la vie quotidienne (125).

### **10.3. Les échelles d'évaluations de la schizophrénie :**

#### **10.3.1. POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (P.A.N.S.S) (126):**

Les études psychopathologiques réalisées au cours des dernières années dans le domaine des psychoses, en particulier schizophréniques, ont mis l'accent sur l'importance de la distinction des manifestations positives et négatives au plan clinique, thérapeutique et évolutif.

Cependant, des conceptualisations théoriques différentes et, partant, des modèles fort variables, se sont développés dont la validité n'est pas clairement établie. L'évaluation plus précise de ces dimensions psychopathologiques semble un préalable nécessaire à des recherches portant sur ces nouvelles approches. Parmi les échelles évaluant la symptomatologie psychotique, la Positive and Négative Syndrome Scale (PANSS) de Kay, Opler et Fiszbein (1986) semble pouvoir répondre à cet objectif.

La cotation des items repose, selon les symptômes, sur les éléments verbaux rapportés durant l'entretien, les manifestations physiques et comportementales observées, ainsi que les éléments de fonctionnement rapportés par l'équipe soignante ou la famille.

Un entretien semi-structuré (SCI-PANSS), utilisable avec le manuel de cotation, assure une meilleure fiabilité du recueil des éléments cliniques. A l'issue de phrases non directives visant à établir le contact et une collaboration du patient, l'entretien semi-structuré suit une séquence spécifique. Il est précisé toutefois que l'interviewer peut établir son propre cheminement clinique, tout en s'assurant que tous les items sont explorés de façon systématique.

Selon les auteurs, cet entretien comporte quatre phases :

- La première, non directive, vise à établir un contact, observer le comportement spontané et identifier les problèmes majeurs.
- La seconde, semi-structurée, recherche systématiquement la présence des symptômes et en apprécie la sévérité.
- La troisième, structurée, évalue l'humeur, l'anxiété, l'orientation, et le raisonnement abstrait.
- La dernière, directive, précise l'information, teste les limites et les réponses au stress, et évalue le champ complet de la psychopathologie.

L'entretien complet dure le plus souvent entre 30 et 45 minutes.

### **10.3.2. L'échelle MARS :**

La MARS est un instrument d'auto-évaluation comportant 10 items, et dans lequel une réponse oui/non est donnée aux questions posées. Elle a été développée à partir de deux échelles précédentes, le Drug Attitudes Inventory (DAI) de Hogan et al. (30 items) et le questionnaire Morisky sur l'adhésion aux médicaments (MAQ) (quatre éléments). L'objectif était de développer un outil plus fiable et plus valide pour évaluer le comportement d'adhésion aux médicaments chez les patients atteints de psychose. **(127)**

L'échelle d'évaluation de l'adhésion aux médicaments (MARS) **(128)** ; items et cotation :

1. Vous est-t-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ? Oui/ Non
2. Négligez-vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ? Oui/ Non
3. Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez-vous parfois votre traitement ? Oui/Non
4. Vous est-t-il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ? Oui/ Non
5. Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade. Oui/ Non
6. Ce n'est pas naturel pour mon corps et pour mon esprit soient équilibrés par des médicaments. Oui/ non
7. Mes idées sont plus claires avec les médicaments. Oui / Non
8. En continuant à prendre les médicaments je peux éviter de tomber à nouveau malade. Oui/ Non
9. Avec les médicaments je me sens bizarre comme un Zombie. Oui/ Non
10. Les médicaments me rendent lourd et fatigué. Oui/ Non

La MARS est un instrument multidimensionnel d'auto-évaluation comportant 10 items décrivant trois dimensions :

- Le comportement d'adhésion aux médicaments (items 1-4),
- L'attitude envers la prise de médicaments (items 5-8) et
- Les effets secondaires négatifs et les attitudes envers les médicaments psychotropes (items 9-10). **(129)**

### **10.3.3. L'échelle "IS de Markova" :**

L'Insight Scale "IS de Markova et al est un questionnaire d'autoévaluation, il a été validé en langue arabe. Il comporte 30 affirmations pour lesquelles le sujet doit indiquer s'il est d'accord ou non. Il s'agit d'une évaluation multidimensionnelle de l'insight, qui explore les aspects symptomatologiques, l'observance thérapeutique ainsi que la dimension psychosociale. Révisée et validée par ses auteurs en 2003, aucun score-seuil n'a été établi. Un score de 30 indique un insight complet alors qu'un score de 0, une absence totale d'insight (**130**).

### **10.3.4. L'échelle de qualité de vie S-QoL18 (131, 132) :**

La qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie est évaluée par un auto-questionnaire Schizophrenia-Quality of Life (S-QoL). La S-QoL est une mesure d'écart par rapport aux attentes du patient selon le point de vue de Calman selon laquelle la qualité de vie est la différence entre les attentes de la personne et ce qu'elle expérimente dans sa vie.

Une première version de 97 items a été validée, puis des versions plus courtes ont été élaborées. La S-QoL18 est une version courte de la S-QoL41. La version courte a été validée par Laurent Boyer et al (138). Il s'agit d'un questionnaire développé à partir d'entretiens réalisés auprès de patients avec un diagnostic de schizophrénie. L'échelle présente de bonnes qualités métrologiques.

La S-QoL18 comporte 18 questions, réparties en huit domaines : bien-être psychologique (items 16,17 et 18), estime de soi (items 1 et 4), relations avec la famille (items 10 et 11), relations avec les amis (12 et 13), résilience (items 2,3 et 7), bien-être physique (8 et 9), autonomie (items 5 et 6), vie sentimentale (items 14 et 15). Pour chaque domaine, un score est calculé (à partir d'une formule sur Excel), variant de 0 (niveau le plus bas de qualité de vie) à 100 (niveau le plus élevé). Un index global (calculé à partir d'une formule sur Excel) est disponible permettant une appréciation globale de la qualité de vie du patient. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

Notre choix s'est porté sur cette échelle à version courte, dont le temps de passation ne dépasse pas les 30mn, ce qui permet d'éviter les biais dans les réponses des patients causés par les troubles de la concentration et de l'attention.

## **Matériel et méthodes**



## **1.Type d'étude :**

Notre étude est de type cohorte observationnelle prospective à visée descriptive, réalisée à l'EHS psychiatrique Mahmoud Belamri de Constantine durant la période allant du 22 Novembre 2018 au 31 décembre 2021.

## **2.Population de l'étude :**

Cette étude a porté sur 200 patients répondants aux critères diagnostiques de schizophrénie du DSM 5, recrutés au niveau de l'EHS psychiatrique Mahmoud Belamri de Constantine durant la période du 22 Novembre 2018 au 31 décembre 2021.

## **3. CRITERES D'ELIGIBILITES :**

### **3.1. Critères d'inclusion :**

- Patients porteurs de diagnostic schizophrénie.
- Hospitalisé et ou vu en consultation.
- Agés de 18 ans et plus.
- Sans distinction de sexe
- Ayant accepté de participer à l'étude

### **3.2. Critères de non inclusion :**

- La comorbidité somatique grave c.à.d. les affections qui mettent en jeu le pronostic vital.
- L'existence d'une déficience intellectuelle.
- Le refus de participer à l'étude

## **4.DONNEES COLLECTEES :**

### **4.1. Déroulement de la recherche :**

Le recrutement des patients a été fait au niveau de l'EHS psychiatrique par l'auteur de la thèse et résidents, la collecte des données a été réalisée grâce à un questionnaire conçu pour l'étude et les échelles PANNS, MARS, MARKOVA et Qualité de vie (S-QOL18). La passation du questionnaire et des échelles s'est faite par les médecins recruteurs.

Les sources de données ont été : -Les patients.

-Leur entourage.

Concernant les techniques de recherche documentaire, nous avons interrogé les moteurs de recherche : Google, Google Scholar et les bases de données bibliographiques : La base Medline via PubMed, Cochrane

L'outil de gestion des références bibliographiques : ZOTERO

#### **4.2. Aspect éthique :**

Les patients informés sur l'étude, ont donné leur consentement (parfois celui de leur parents), après stabilisation des symptômes

Le recueil de données s'est fait dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des informations

Je déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt de quelque nature que ce soit

#### **4.3. Données collectés :**

##### **4.3.1. Données sociodémographiques :**

Age

Sexe

Statut marital

Le revenu mensuel

Milieu de vie

Zone d'habitat

Niveau d'instruction

Situation professionnelle

Couverture sociale

##### **4.3.2. Données cliniques :**

Motifs d'hospitalisation

Nombre d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation

L'intervalle moyen entre les hospitalisations

Les antécédents personnels : Les tentatives de suicides

Les antécédents personnels toxiques

Les antécédents personnels somatiques

Les antécédents familiaux psychiatriques

##### **4.3.3 Données thérapeutiques :**

- La forme d'administration du traitement
- Le type de traitement
- Les effets secondaires
- L'arrêt du traitement

- Les causes d'arrêt du traitement
- La périodicité du suivi
- Le même médecin traitant référent
- Les psychothérapies

## **5. Les outils d'évaluation :**

Quatre échelles ont été utilisées dans cette étude :

### **5.1. L'échelle MARS :**

La MARS est un instrument d'auto-évaluation comportant 10 items, et dans lequel une réponse oui/non est donnée aux questions posées. Elle a été développée à partir de deux échelles précédentes, le Drug Attitudes Inventory (DAI) de Hogan et al. (30 items) et le questionnaire Morisky sur l'adhésion aux médicaments (MAQ) (quatre éléments). L'objectif était de développer un outil plus fiable et plus valide pour évaluer le comportement d'adhésion aux médicaments chez les patients atteints de psychose. (134).

### **5.2. L'échelle PANSS :**

La PANSS comporte trois parties évaluant : les symptômes positifs (7 items), les symptômes négatifs (7 items) et les symptômes de psychopathologie générale (16 items). Chacun des items est coté de 1 (symptôme absent) à 7 (symptôme extrêmement présent). Les scores vont donc de 7 à 49 pour l'échelle positive ; de 16 à 112 pour l'échelle négative et de 7 à 49 pour l'échelle de psychopathologie générale. La différence score négatif – score positif donne un score différentiel variant de – 42 à + 42. Quand ce score est positif nous parlerons de sous-type positif et quand le score est négatif, il s'agira d'un sous-type négatif de la schizophrénie. La durée de passation est d'environ 45 minutes.

### **5.3. L'échelle S-Qol 18 :**

Il s'agit d'un auto-questionnaire développé par Lançon, Auquier et al (2007) qui permet d'évaluer la qualité de vie subjective des patients schizophrènes. Le questionnaire est composé de 18 items (version abrégée) répartis en 8 dimensions (Bien être psychologique, Estime de soi, Relation avec la famille, Relation avec les amis, Résilience, Bien-être physique, Autonomie et Vie sentimentale).

### **5.4. L'échelle "IS de Markova" :**

L'Insight Scale "IS de Markova" et al est un questionnaire d'autoévaluation comportant 30 affirmations pour lesquelles le sujet doit indiquer s'il est d'accord ou non. Il s'agit d'une évaluation multidimensionnelle de l'insight, qui explore les aspects symptomatologiques, l'observance thérapeutique ainsi que la dimension psychosociale. Révisée et validée par ses auteurs en 2003, aucun score-seuil n'a été établi. Un score de 30 indique un insight complet alors qu'un score de 0, une absence totale d'insight. (137). Une traduction en Arabe a été utilisée dans la thèse, nous a permis une passation chez les patients ne connaissant pas bien la langue française.

## **6.Saisie et analyse statistique :**

Les données ont été saisies et analysées à l'aide des logiciels de statistiques SPSS et Excel édition 2016 au niveau du SEMEP du CHU Ben Badis Constantine

### **6.1. Aspects statistiques :**

- Nombre de sujets inclus : 200 patients.
- Le risque d'erreur retenu :  $\alpha = 5 \%$ .

### **6.2. Méthodes statistiques :**

Les variables qualitatives sont présentées en %.

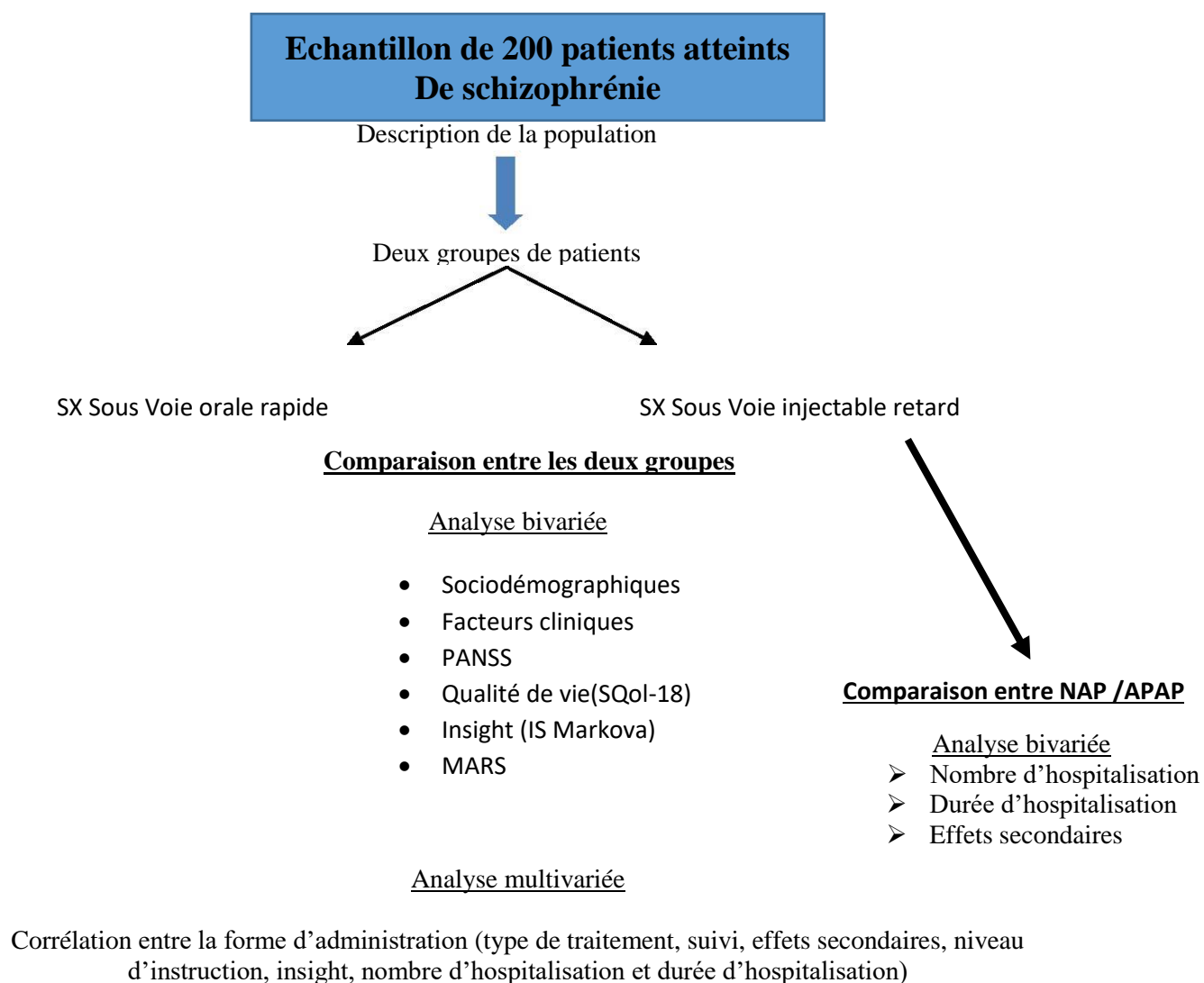
Les variables quantitatives : représentées en moyenne +/- écart type et médiane.

Tests statistiques : Chi-2, T de student, test non paramétrique pour comparaison de deux médianes (Mann Whitney).

Analyse multivariée « Régression logistique multinomiale » :

- Variable dépendante : Effets secondaires.
- Variables explicatives : Forme d'administration, suivi, type de traitement, l'insight, Haut niveau d'instruction, nombre d'hospitalisation, durée d'hospitalisation.

## Diagramme explicatif du protocole de l'étude



# **RESULTATS**

# Données de la population globale

## 1. Données sociodémographiques :

### 1.1 Répartition de la population selon âge :

La majorité des patients appartient à la tranche d'âge moyenne [29-39] ans

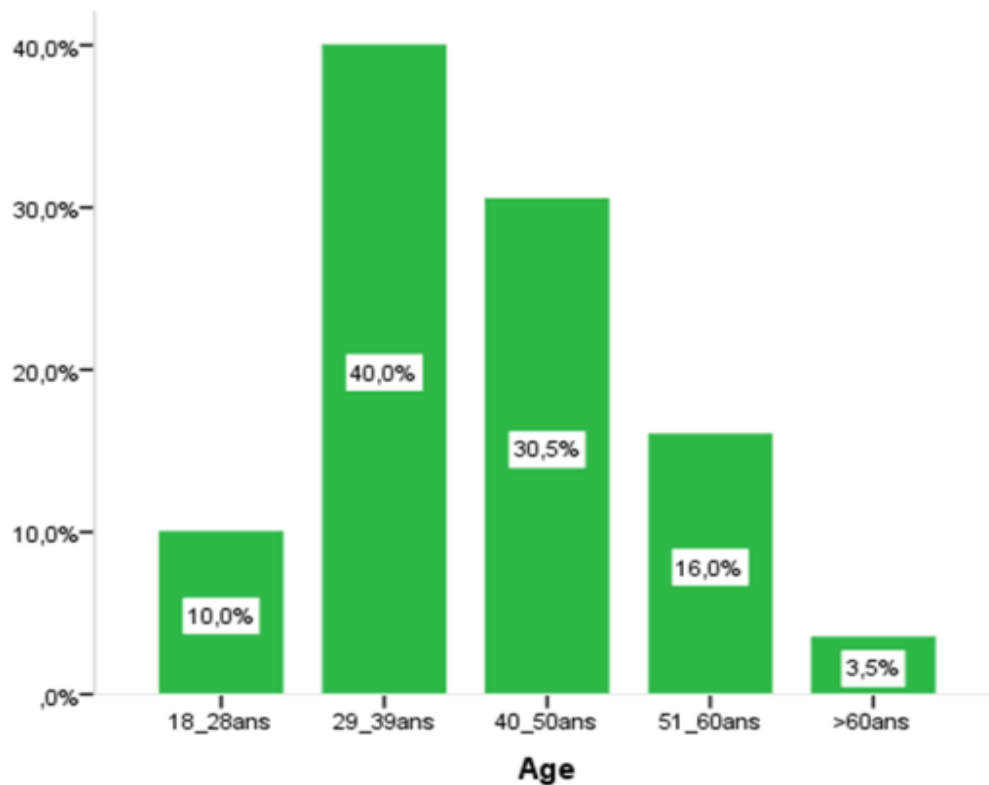
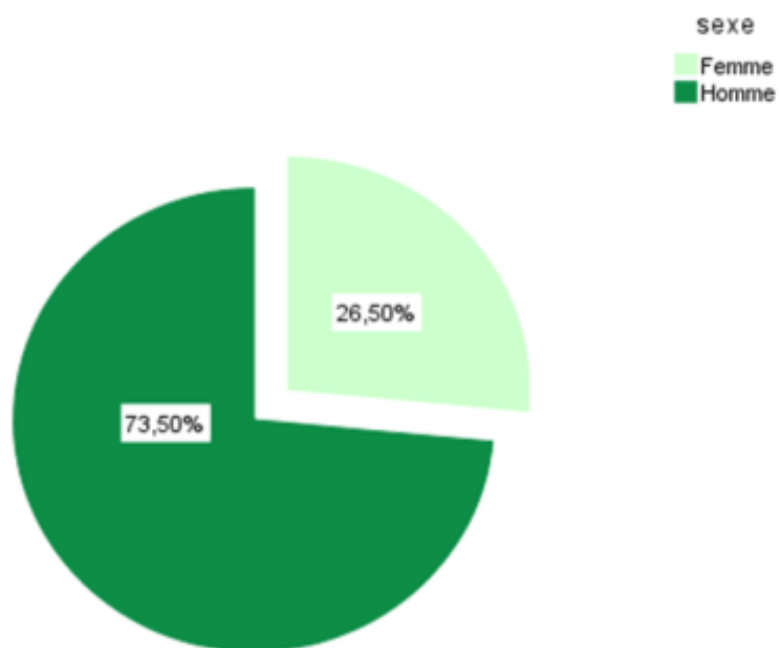


Figure 9 : Répartition de la population d'étude selon l'âge

## **1.2 Répartition de la population selon le sexe :**

On note une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,77.

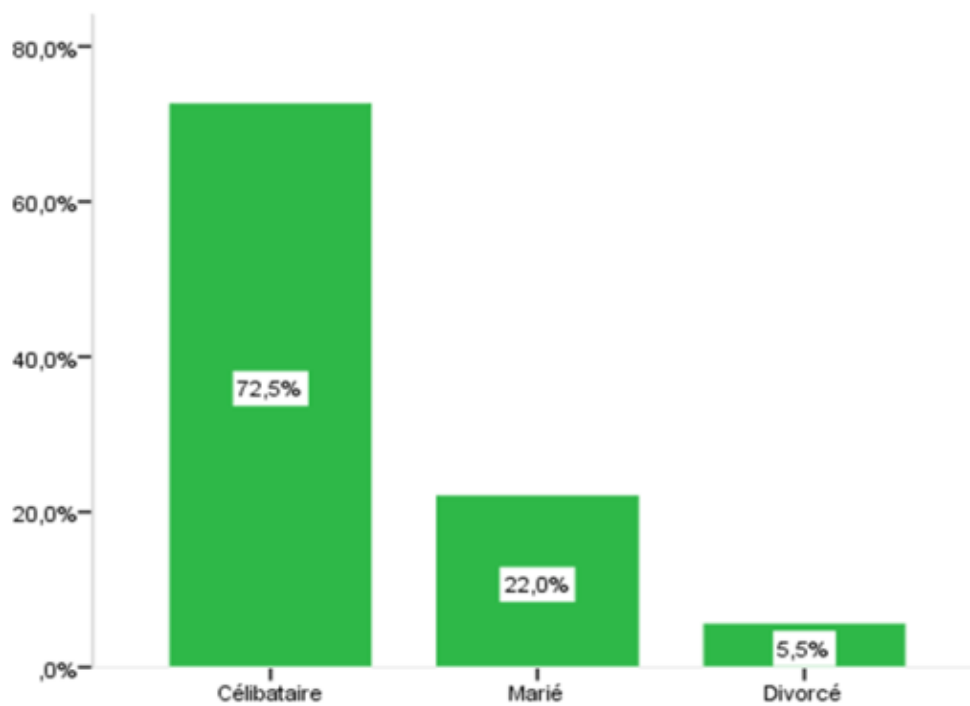


**Figure 10 : Répartition de la population d'étude par sexe**



### **1.3 Répartition de la population selon le statut marital :**

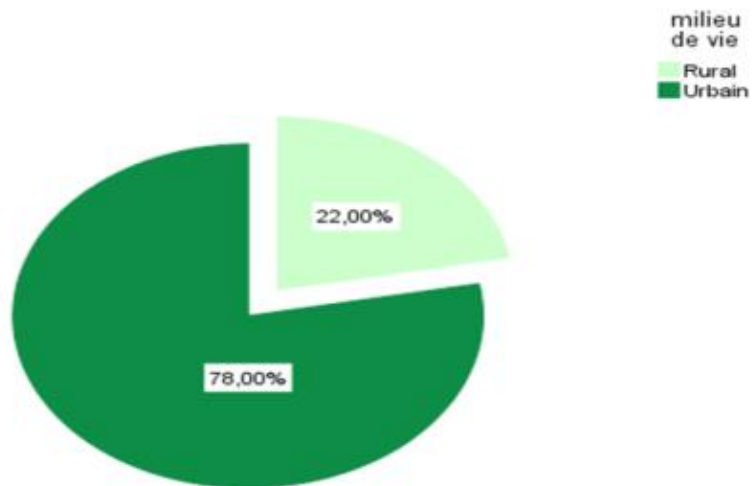
La majorité (72,5%) sont des célibataires, seuls 22% sont mariés et 5,5% divorcés.



**Figure 11 : Répartition selon le statut marital**

#### **1.4 Répartition de la population selon l'origine des patients :**

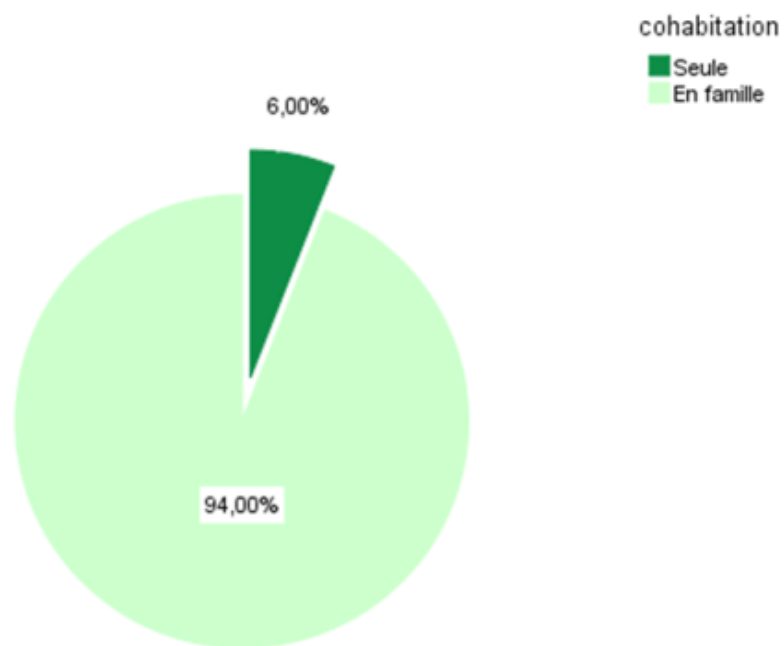
La majorité (78%) sont issus d'un milieu urbain et 22% d'un milieu de vie rural.



**Figure 12 : Répartition selon l'origine des patients**

### **1.5 Répartition de la population selon la cohabitation :**

La majorité 94% vivent en famille et 6% seulement vivent seuls.

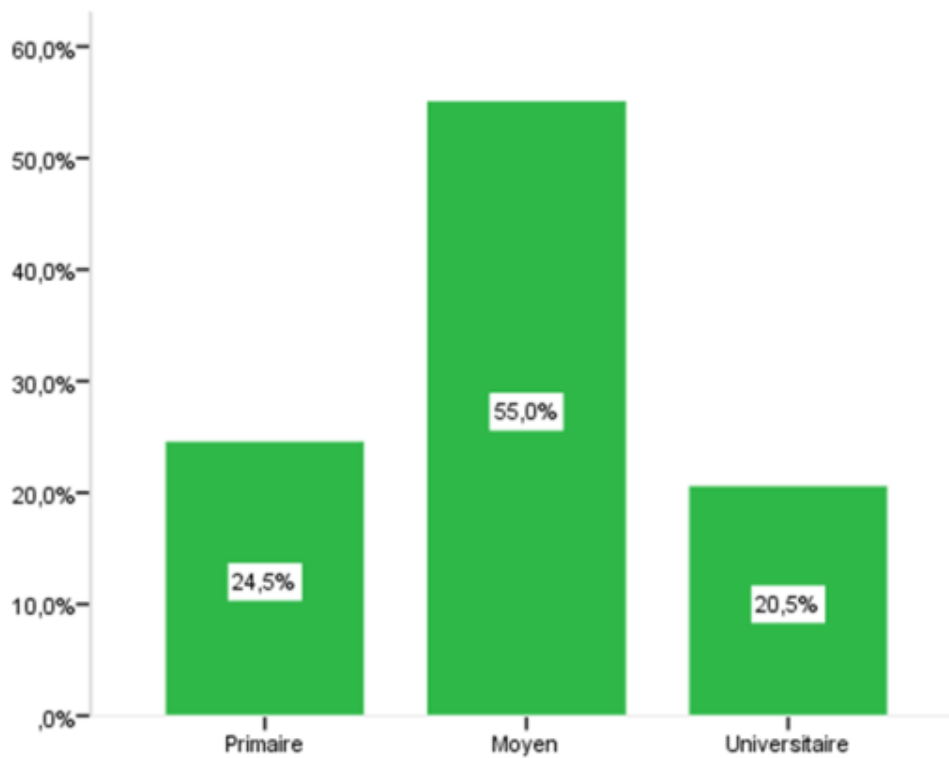


**Figure 13: Répartition des patients selon la cohabitation**

### **1.6 Répartition de la population selon le niveau d'instruction :**

La moitié (55%) de ces patients ont atteint le niveau d'instruction moyen, le reste :

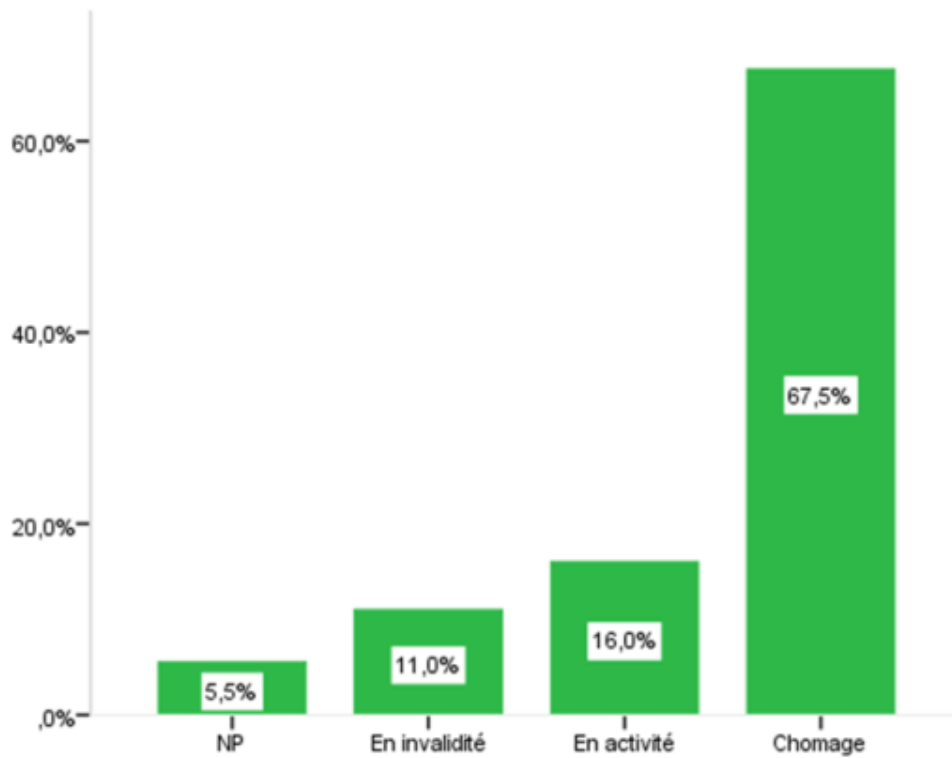
- 24,5% un niveau élémentaire
- 20,5% ont un niveau universitaire.



**Figure 14 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction**

### **1.7 Répartition de la population selon la situation professionnelle :**

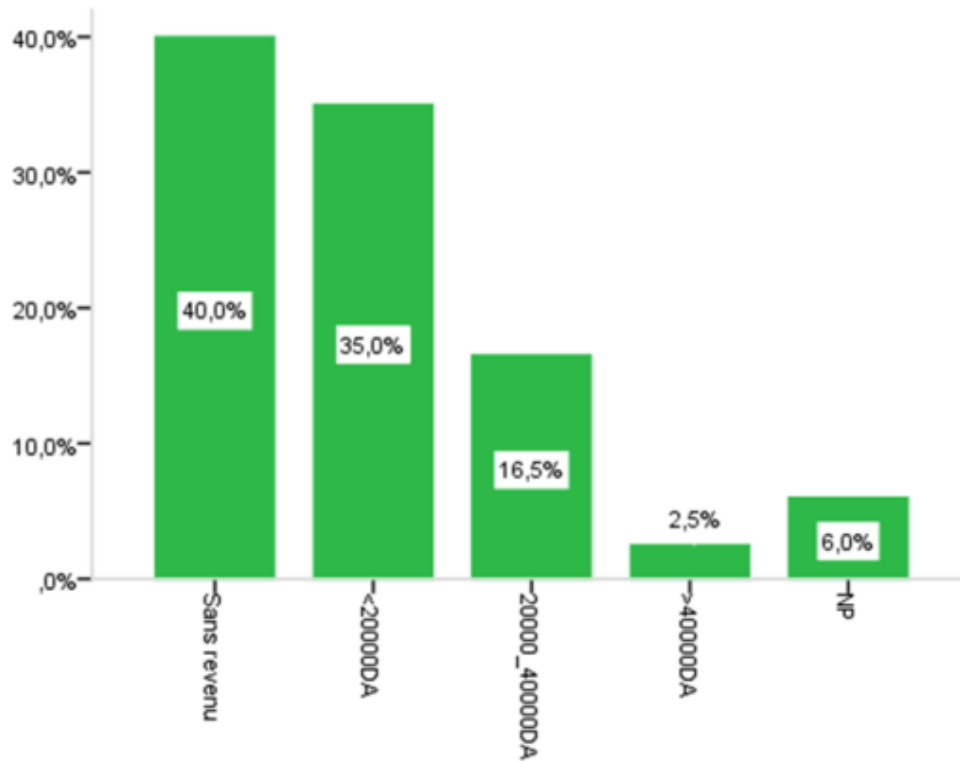
La majorité (68%) n'ont aucune activité professionnelle(chômage), 11% sont en invalidité et seulement, 16% sont en activité.



**Figure 15 : Répartition des patients selon la situation professionnelle**

### **1.8 Répartition de la population selon le revenu mensuel :**

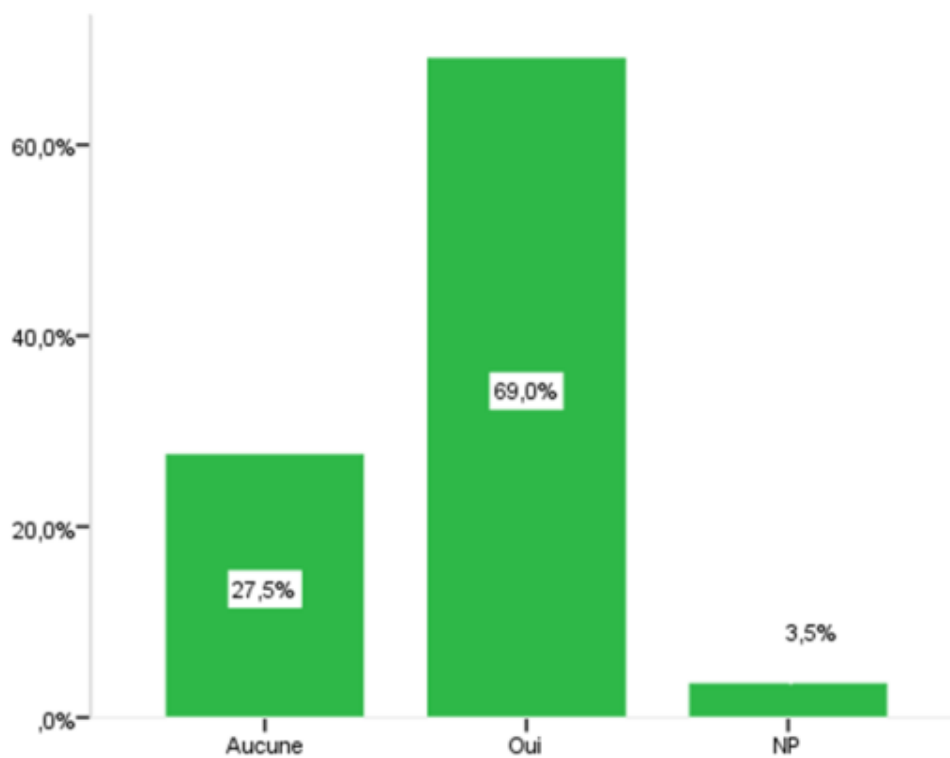
40% des patients ne perçoivent aucun salaire et seulement 16,5% ont un salaire compris entre 20000 et 40000DA qui est considéré comme un salaire moyen.



**Figure 16 : Répartition des patients selon leur revenu mensuel**

### **1.9 Répartition de la population selon la Couverture sociale :**

La majorité (69%) de nos patients ont une couverture sociale (carte chifa) et seulement 7,5% ne l'ont pas.



**Figure 17 : Répartition des patients selon la couverture sociale**

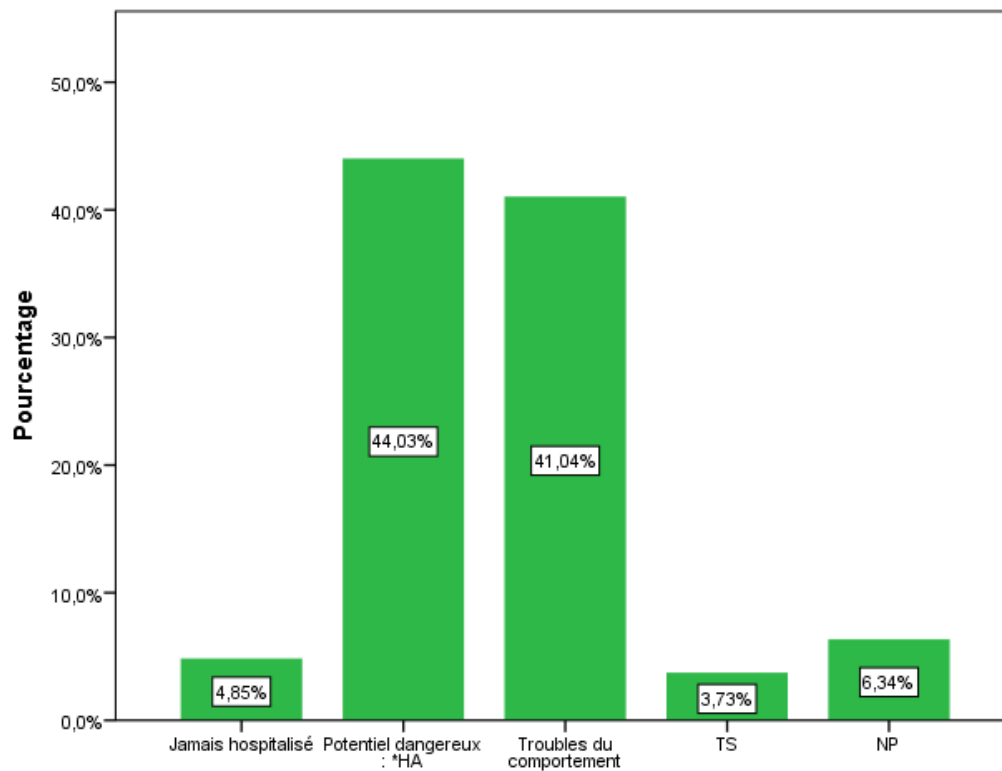
## 2. Données cliniques

### 2.1. Répartition de la population selon les motifs d'hospitalisations les plus fréquents :

Les motifs les plus fréquents par ordre décroissant :

Potentiel dangereux (l'agressivité, tentative de suicide) est présente chez 47% des patients.

Troubles du comportement (l'arrêt thérapeutique, refus alimentaire ....) dans 40% des cas.

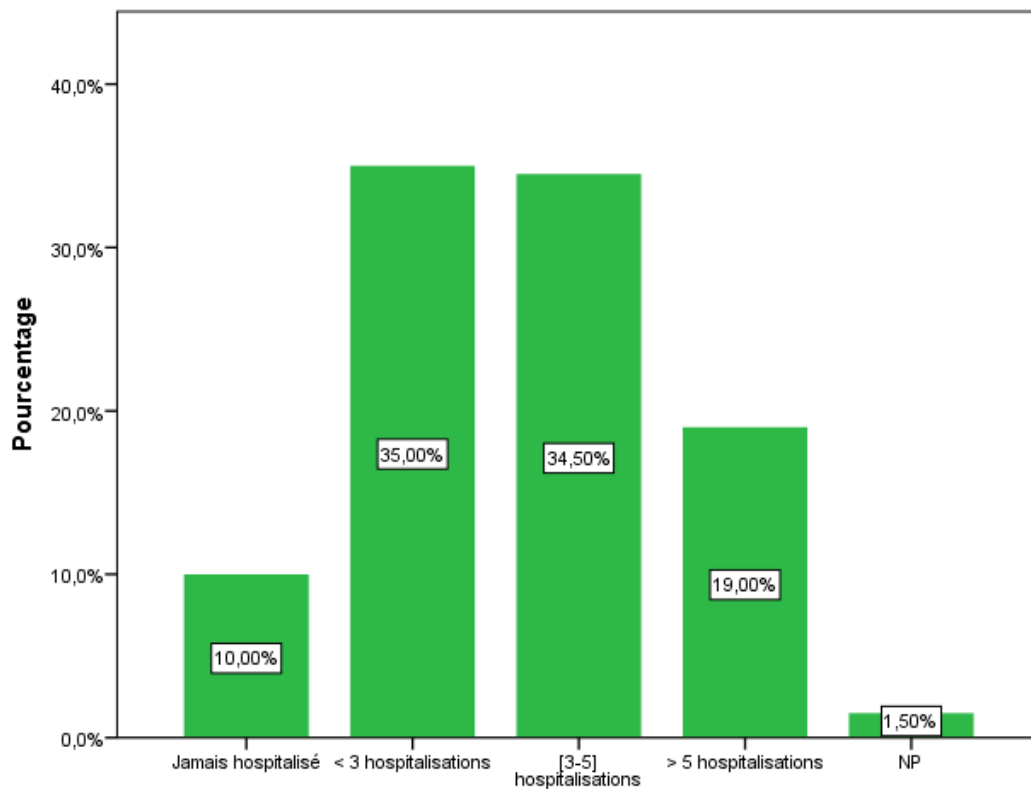


**Figure 18: Répartition des patients selon les motifs d'hospitalisations**



## 2.2 Répartition de la population selon le nombre d'hospitalisation :

On note une moyenne de 04 hospitalisations par patients avec une médiane de 03, avec un minimum de 00 hospitalisation et un maximum de 20 hospitalisations.

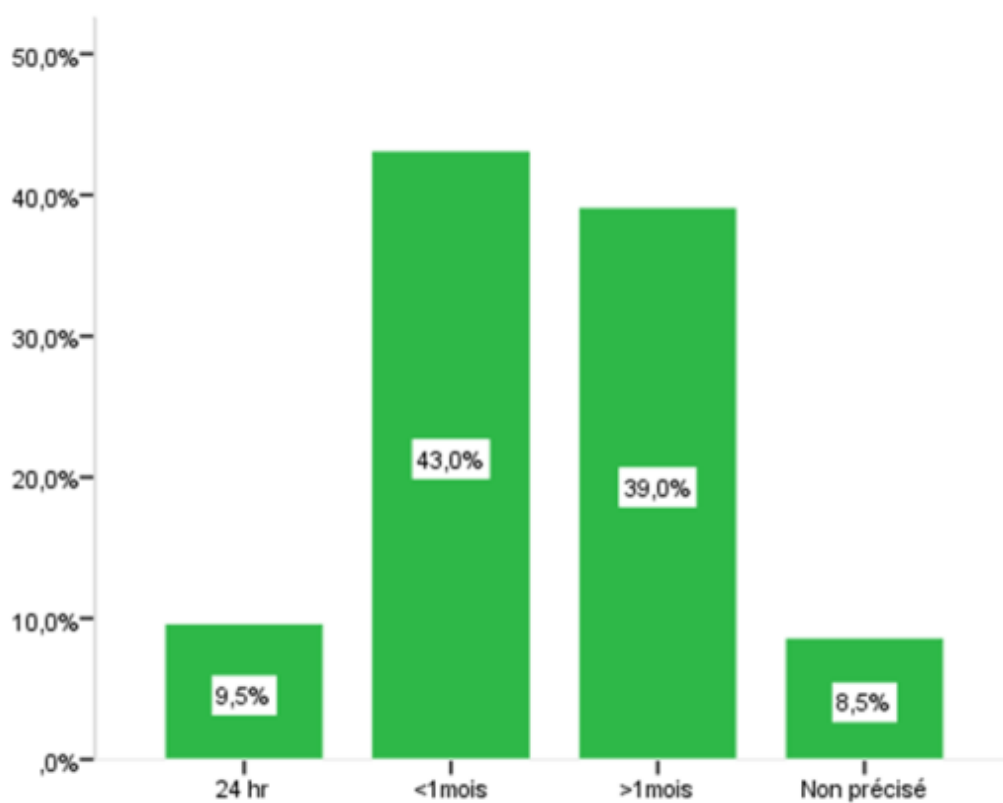


**Figure 19 : Répartition selon le nombre d'hospitalisations**

### **2.3 Répartition de la population selon la durée des hospitalisations :**

La durée moyenne d'hospitalisation est de 01 mois, avec des extrêmes allant de moins de 24 heures et plus d'un mois :

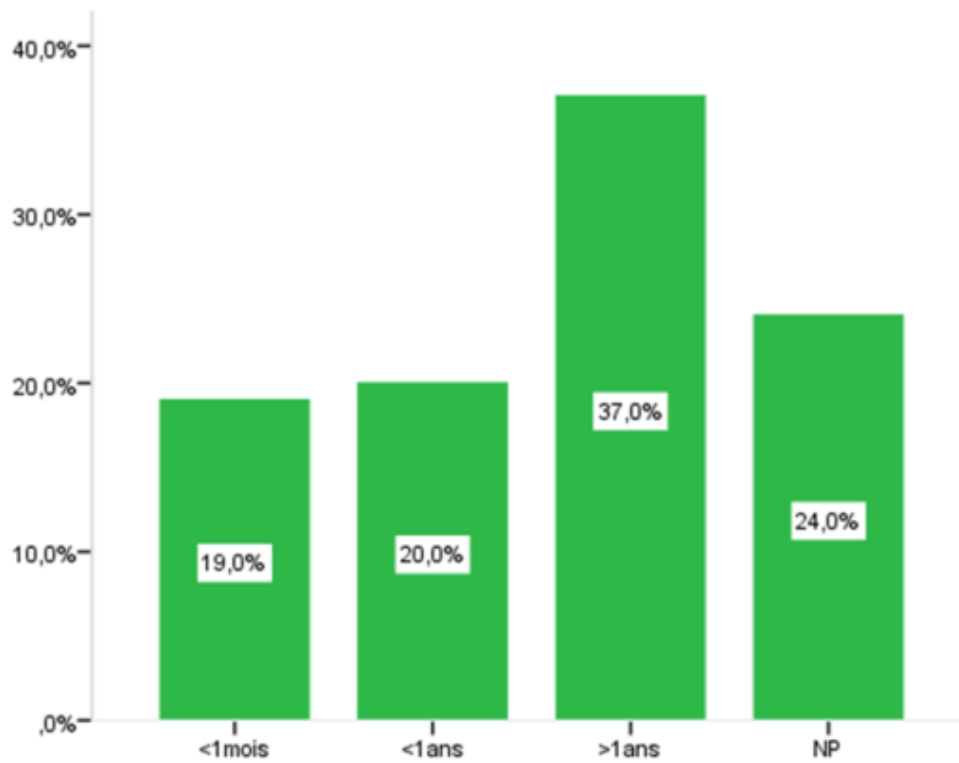
- 43% <01 mois
- 39% >01 mois
- 8,5% non précisé



**Figure 20 : Répartition selon la durée des hospitalisations**

#### **2.4 Répartition de la population selon l'intervalle moyen entre les hospitalisations :**

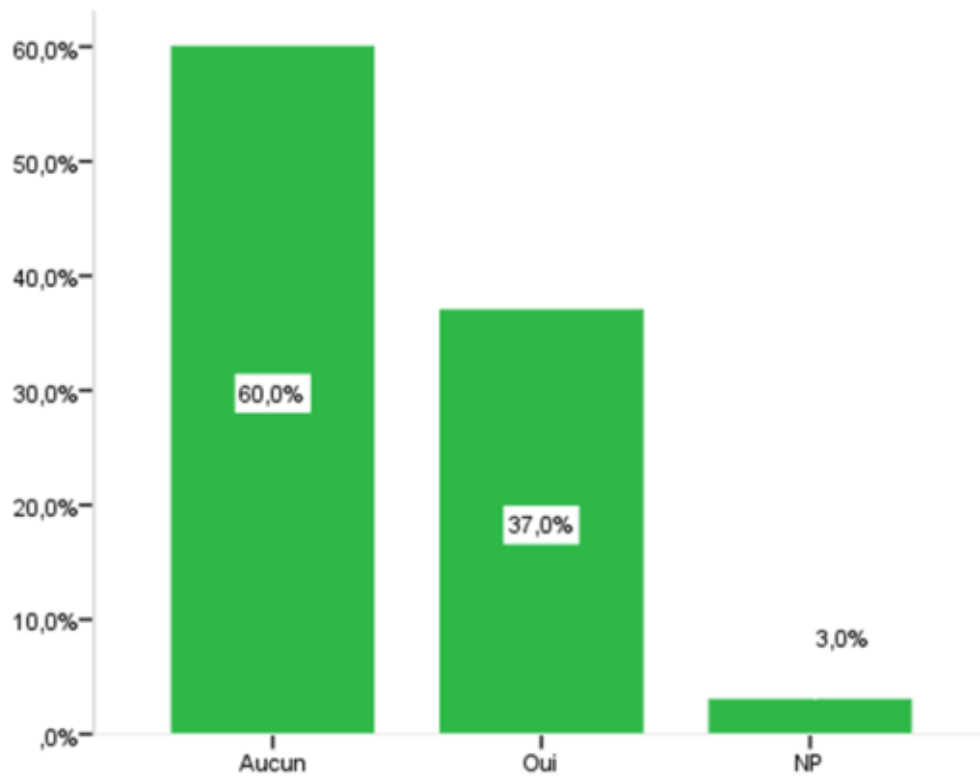
39% des patients n'ont pas été réhospitalisé sur une période inférieure à un an, 37% sur une période supérieure à un an et 14% non précisé.



**Figure 21 : Répartition selon l'intervalle moyen entre les hospitalisations**

## **2.5 Répartition de la population selon les antécédents toxiques :**

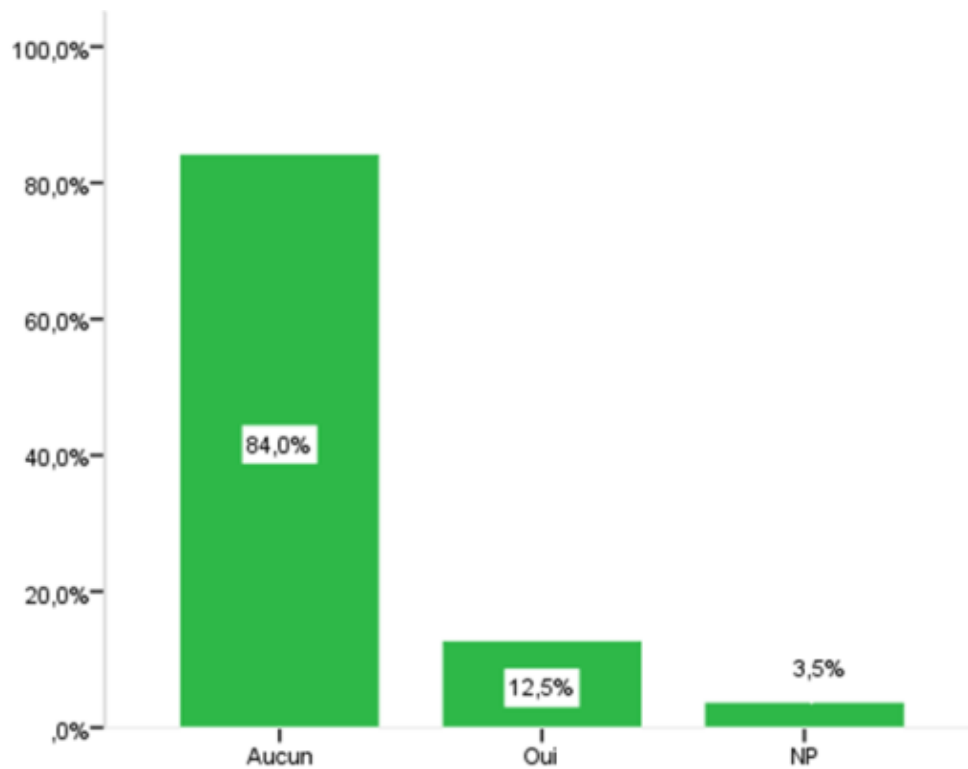
La majorité des patients (60%) ne consomment pas des toxiques, seuls 37% en consomment.



**Figure 22 : Répartition selon les antécédents toxiques**

## **2.6 Répartition de la population selon les antécédents somatiques personnels :**

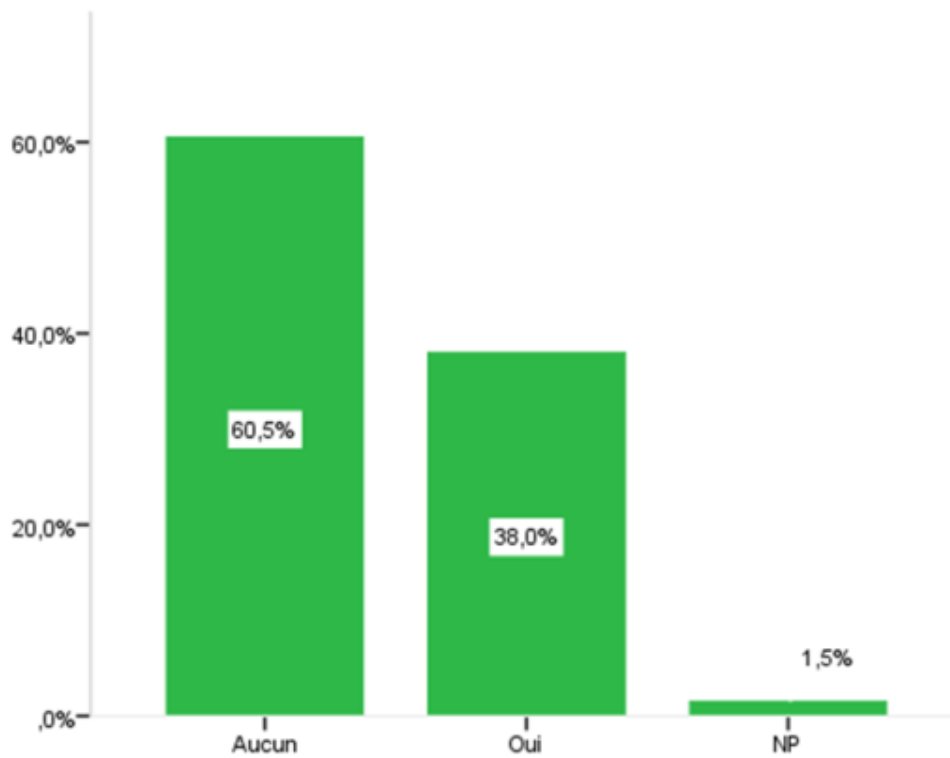
La majorité (84%) des patients de cette étude n'ont pas d'antécédents somatiques particuliers, les autres (12,5%) ont des antécédents somatiques.



**Figure 23 : Répartition selon les antécédents somatiques personnels**

## **2.7 Répartition de la population selon les antécédents familiaux psychiatriques :**

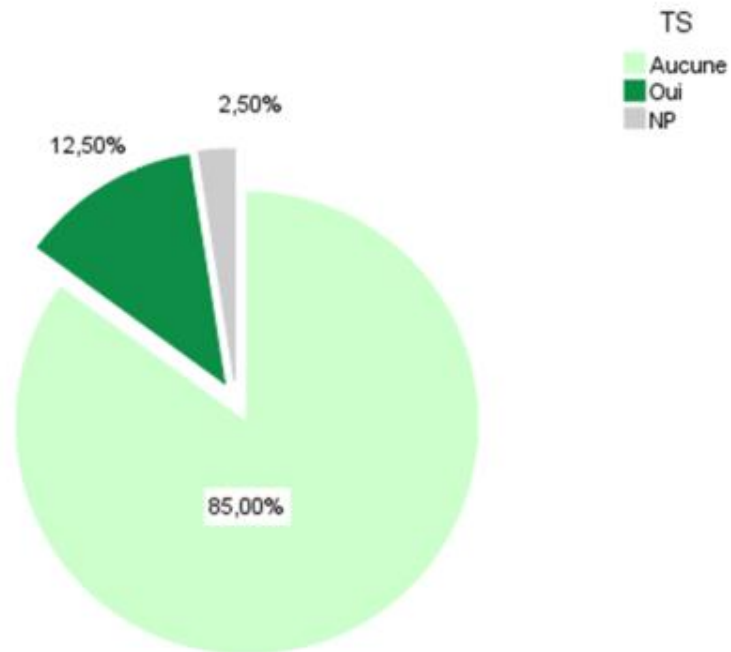
38% des cas ont des antécédents psychiatriques familiaux, 60,5% n'avaient pas de pathologies psychiatriques significatives.



**Figure 24 : Répartition selon les antécédents familiaux psychiatriques**

## **2.8 Répartition de la population selon les antécédents personnels de tentatives de suicide (TS) :**

12,5% des patients de notre étude ont présenté au moins une tentative de suicide dans leurs antécédents. Ces tentatives de suicides ont été la cause de l'hospitalisation dans 3,73% des cas.

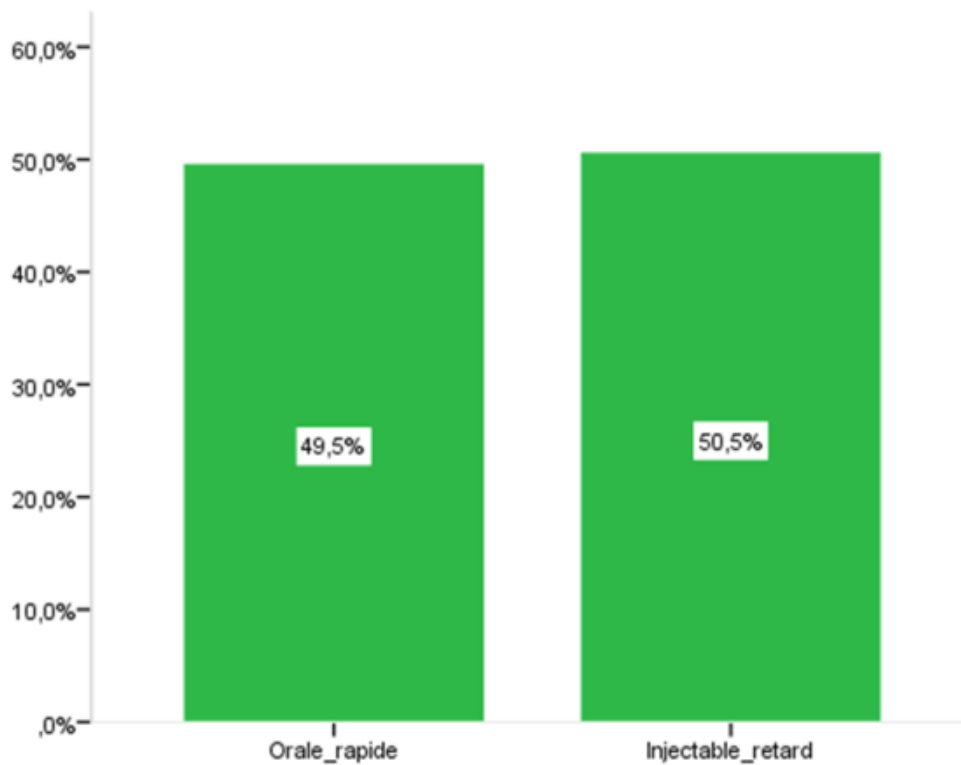


**Figure 25 : Répartition selon les antécédents personnels de tentatives de suicide (TS)**

### **3. Données thérapeutiques :**

#### **3.1. Répartition de la population selon la forme d'administration du traitement :**

La moitié des patients (50,5%) sont sous voie injectable retard, l'autre moitié (49,5%) sont mis sous voie orale rapide.

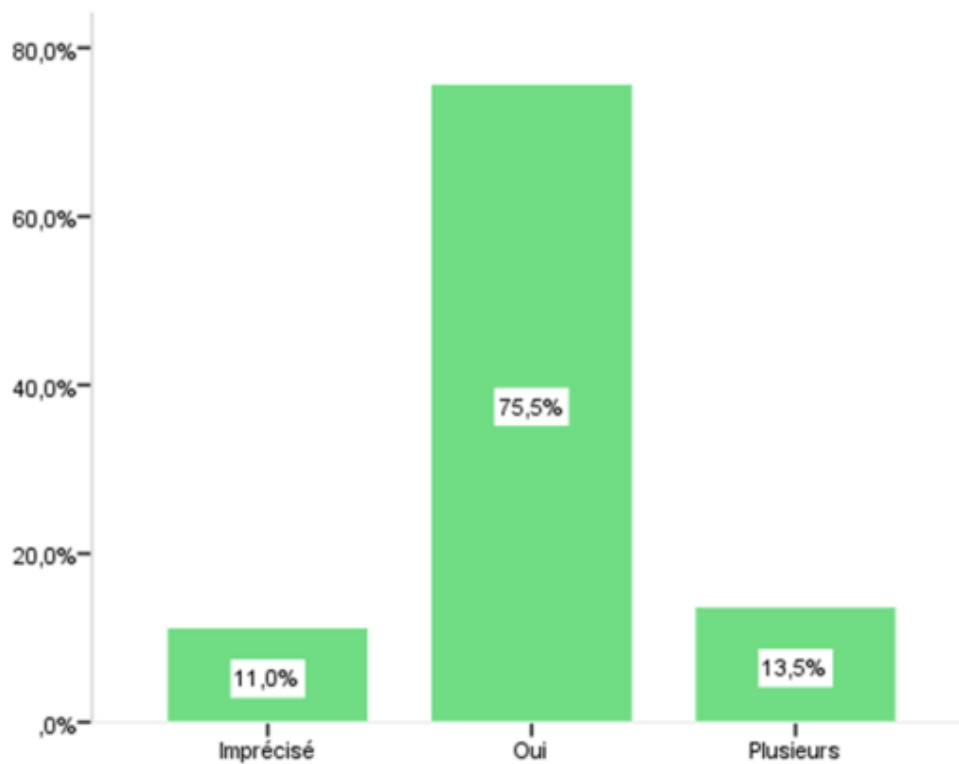


**Figure 26 : Répartition selon la forme d'administration du traitement**



### **3.2 Répartition de la population selon la présence ou l'absence du même médecin traitant référent :**

Dans la majorité des cas (75,5%) le patient a le même médecin traitant référent, 13,5% ont plusieurs et 11% sont sans précision.

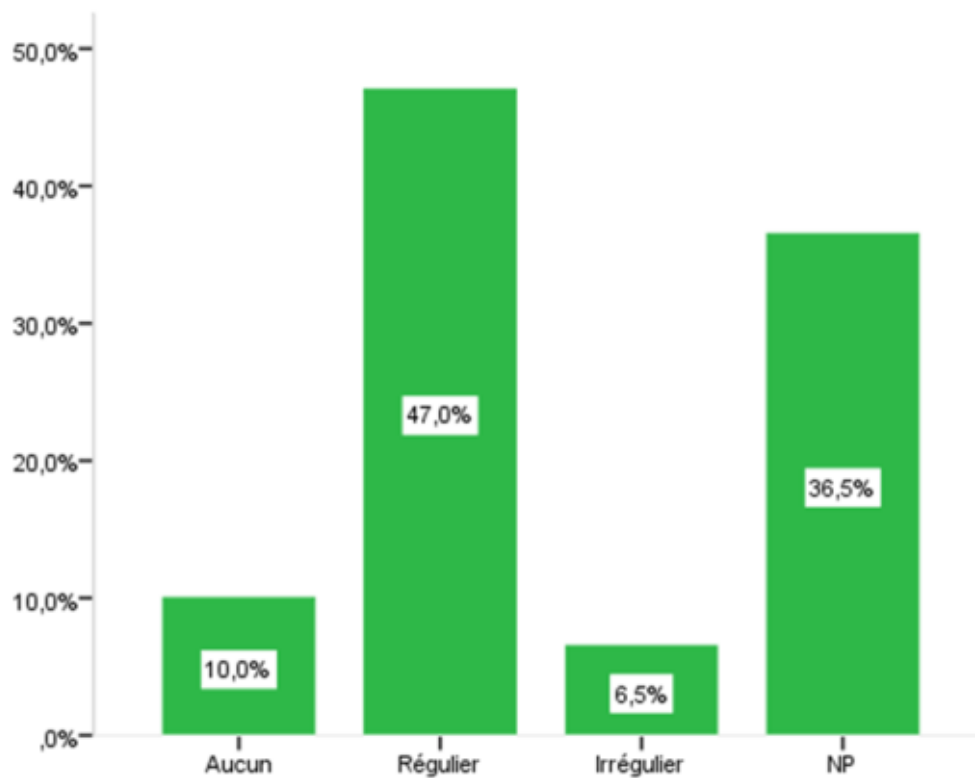


**Figure 27 : Répartition selon le même médecin traitant référent**

### **3.3 Répartition de la population selon le suivi ambulatoire :**

10% de nos patients n'avaient aucun suivi ambulatoire et 36,55% ont un suivi non précisé, le reste en avait mais repartit soit :

- 47% suivi régulier
- 16,5% suivi irrégulier.

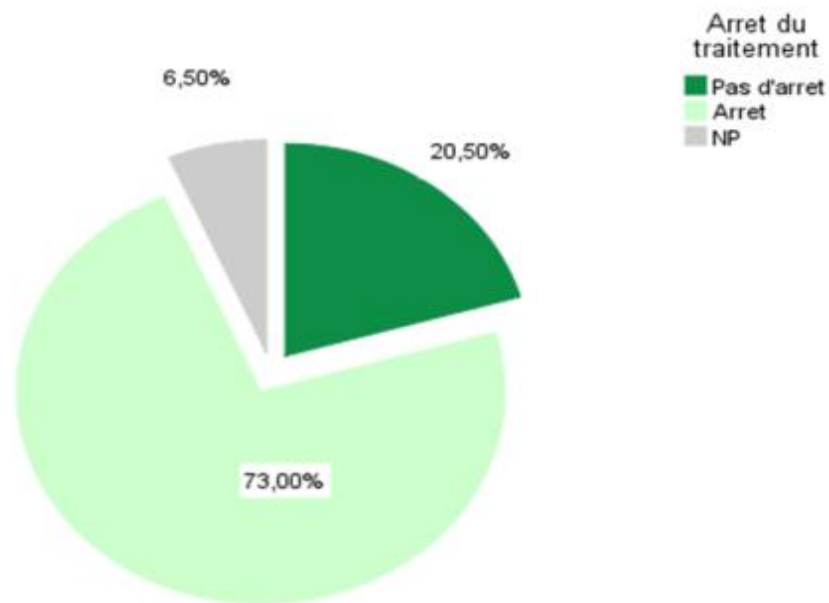


**Figure 28 : Répartition selon le suivi**

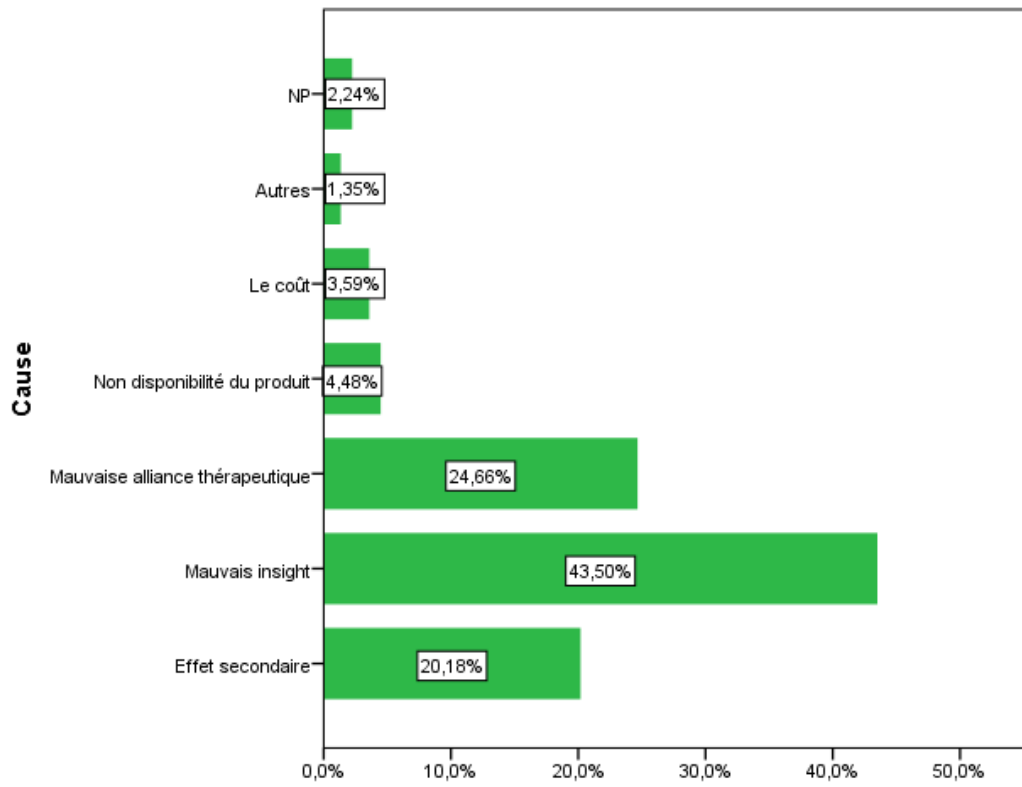
### **3.4 Répartition de la population selon les causes d'arrêt du traitement :**

La majorité des patients (73%) ont arrêté leur traitement a causes de :

- 43% ont un mauvais insight
- 25% ont une mauvaise alliance thérapeutique
- 20% ont des effets secondaires
- 9% est lie au produit (soit non disponible, ou lie au coût)



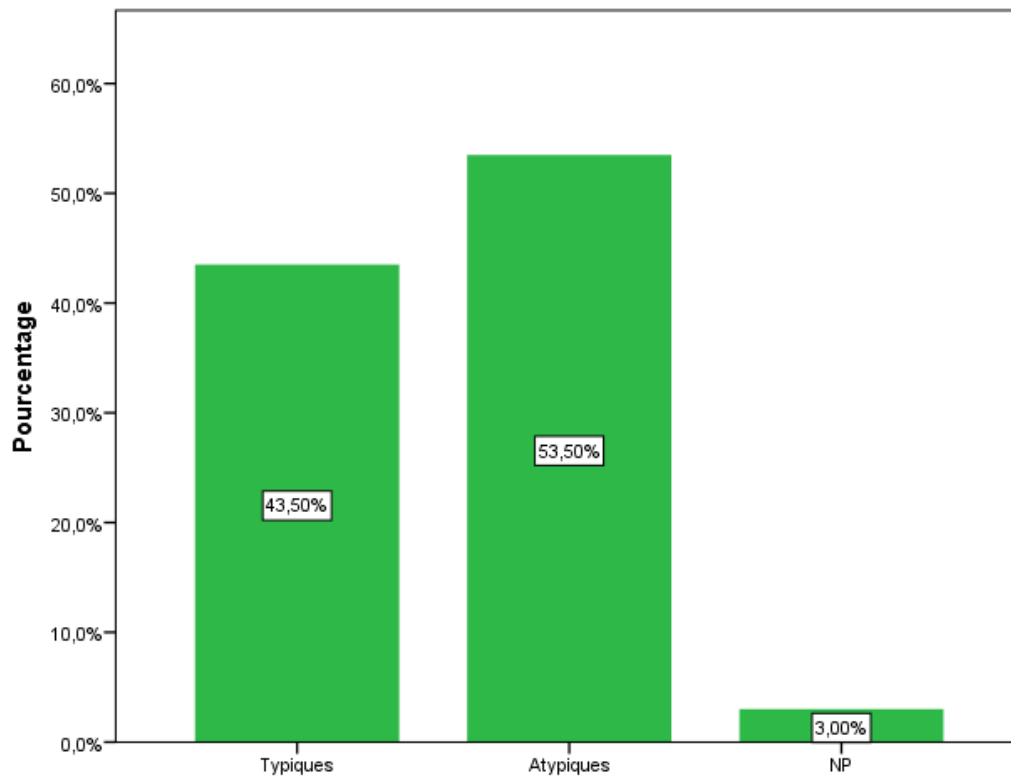
**Figure 29 : Répartition selon l'arrêt du traitement**



**Figure 30 : Répartition selon les causes d'arrêt**

### **3.5 Répartition de la population selon le type de l'antipsychotique :**

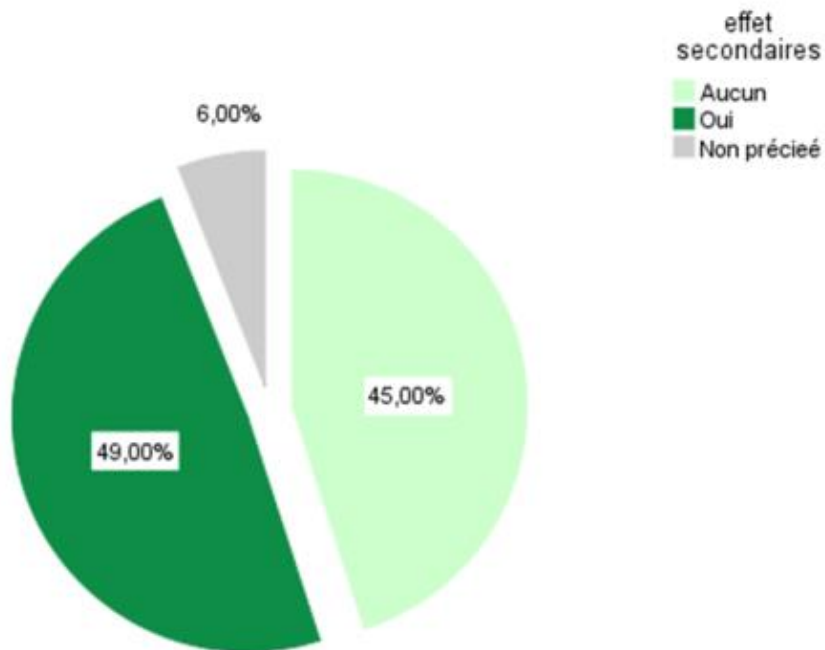
Plus de la moitié (53,5%) des patients ont été mis sous antipsychotique de deuxième génération : APGII(atypique) et 43,5% sous neuroleptiques classiques : APGI(typique), 3% d'entre eux non précisé.



**Figure 31 : Répartition selon le type de l'antipsychotique**

### **3.6 Répartition de la population selon les effets secondaires :**

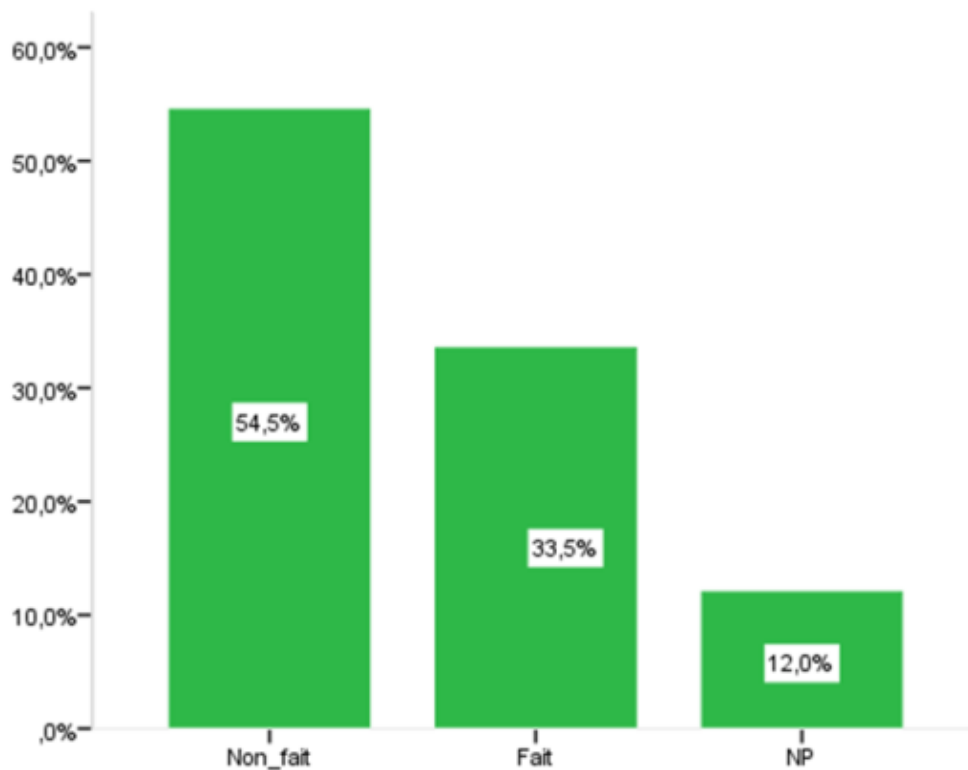
Presque la moitié (49%) des patients ont eu des effets secondaires liés aux traitements et 45% n'ont pas présenté des effets secondaires et 6% sont imprécises.



**Figure 32 : Répartition selon les effets secondaires**

### **3.7 Répartition de la population selon la psychothérapie :**

La moitié (54,5%) des patients de notre population n'ont pas été pris en charge sur le plan psychothérapique contre 33,5% qui ont bénéficié d'une psychothérapie.

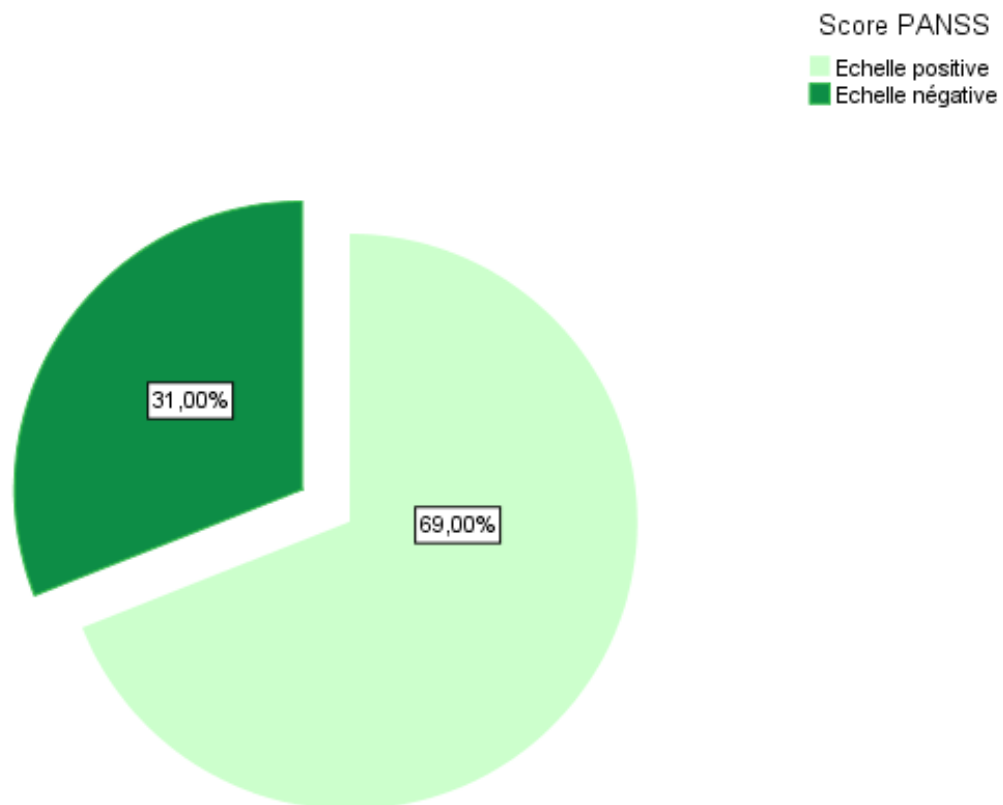


**Figure 33 : Répartition selon la psychothérapie**

## **4. Les échelles :**

### **4.1 La répartition de la population selon les scores de la PANSS :**

On note une prédominance de la forme positive de la schizophrénie (69%) par rapport à la forme négative 31%.

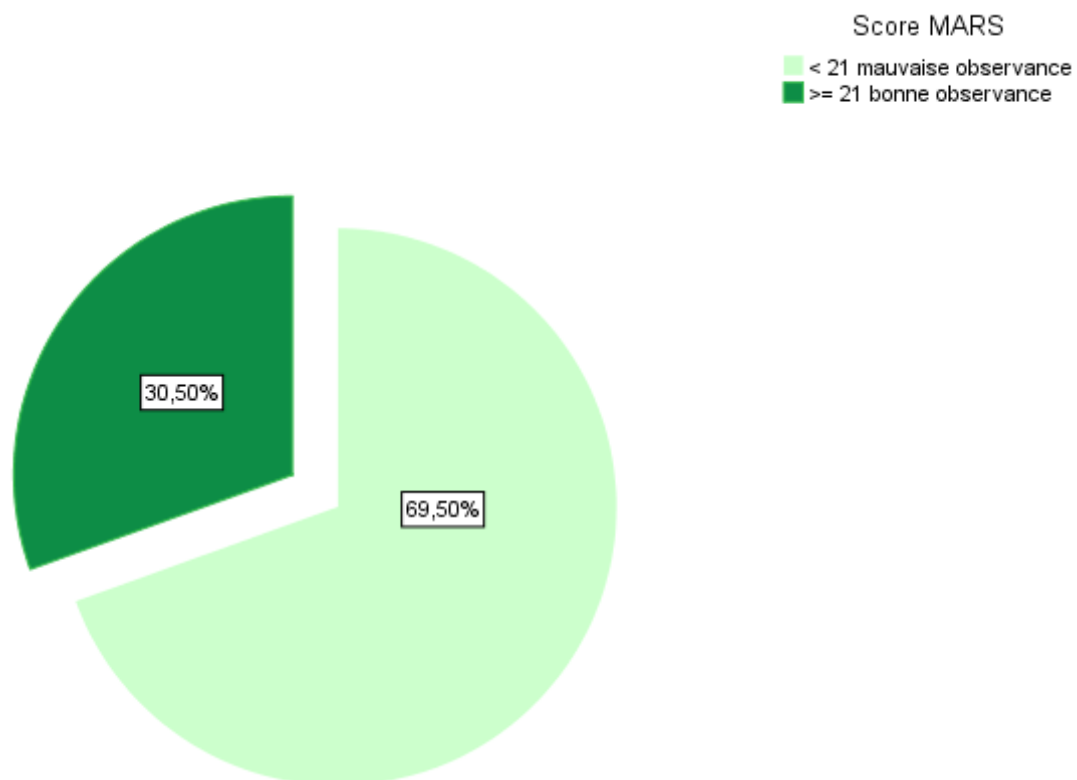


**Figure 34 : La répartition de la population selon les résultats de la PANSS :**



#### **4.2-La répartition de la population selon les résultats de l'échelle MARS :**

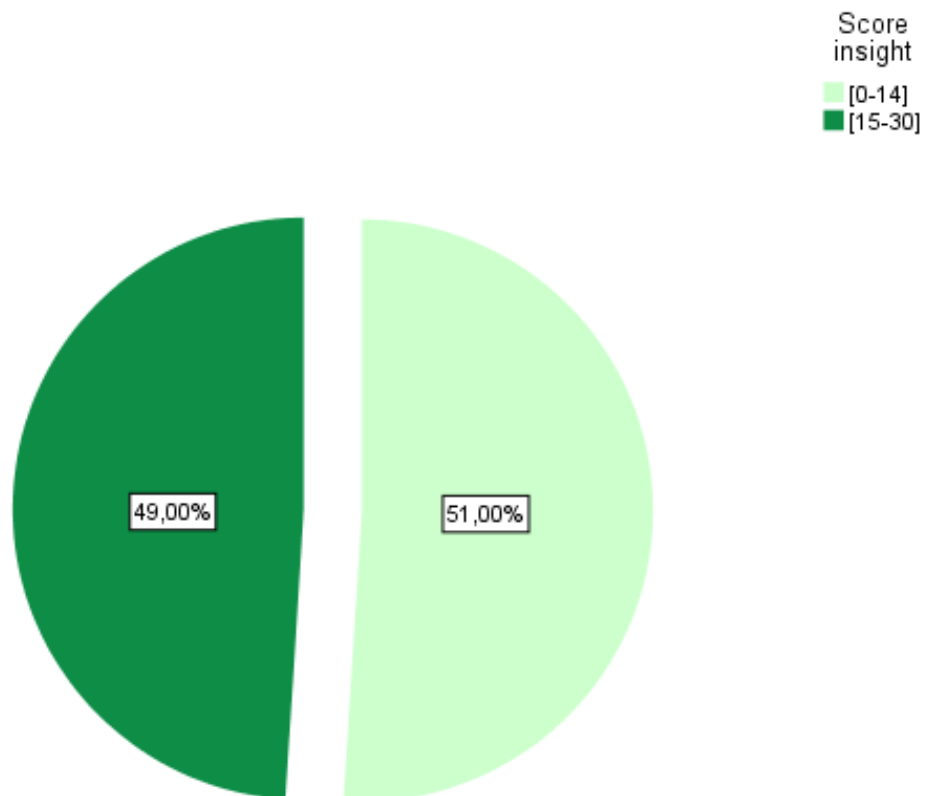
La majorité des patients ont une mauvaise observance (69,50%) et seuls 30,50% sont observant.



**Figure 35 : La répartition de la population selon les résultats MARS**

### 4.3 La répartition de la population selon les résultats de l'échelle MARKOVA :

Dans notre population, il y a autant de bon insight représente 49% que de mauvais avec un taux de 51%



**Figure36 : La répartition de la population selon les résultats de l'échelle MARKOVA**

#### **4-4 Répartition de la population selon les résultats de l'échelle de qualité de vie (S-QOL) :**

La passation de l'échelle a été faite chez 200 patients, le score global est de 46/90 points, les dimensions les plus perturbées sont :

- La vie sentimentale avec un score moyen de 2/10 points. (S-Qol1: Vie sentimentale (items 14 et 15 ; chaque item scoré sur 5)
- Les relations Amicaux avec un score moyen de 4/10 (S-Qol3: Relation amis (items 10 et 11 ; chaque item scoré sur 5)

##### **4.4.1-S-Qol 1: Vie sentimentale :**

Le score moyen est de 3,16 avec un minimum de 1 et un maximum de 9

Tableau XVI : Répartition selon le score moyen de la S-QOL : vie sentimentale

<b>S-QoL VIE SENTIMENTALE</b>					
Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
3,16	2,00	1	9	2,00	4,00

##### **4.4.2-S-Qol 2: Estime de soi**

Le score moyen est de 5,57 avec un minimum de 2 et un maximum de 10

Tableau XVII : Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Estime de soi

<b>S-QoL ESTIME DE SOI</b>					
Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
5,57	5,00	2	10	4,00	7,75

##### **4.4.3-S-Qol 3: Relation famille**

Le score moyen est de 5,61 avec un minimum de 2 et un maximum de 10.

Tableau XVIII : Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Relation de famille

<b>S-QoL RELATION FAMILLE</b>					
Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
5,41	6,00	2	10	4,00	8,00

#### **4.4.4-S-Qol 4: Relation amis**

Le score moyen est de 4,07 avec un minimum de 1 et un maximum de 9

Tableau XIX : Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Relation amis

<b>S-QoL RELATION AMIS</b>					
Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
4,07	4,00	1	9	2,00	6,00

#### **4.4.5-S-Qol 5: Autonomie**

Le score moyen est de 5,64 avec un minimum de 2 et un maximum de 10.

Tableau XX : Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Autonomie

<b>S-QoL AUTONOMIE</b>					
Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
5,64	6,00	2	10	3,25	8,00

#### **4.4.6-S-Qol 6: Bien-être psychologique**

Le score moyen est de 9,28 avec un minimum de 3 et un maximum de 15

Tableau XXI : Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Bien être psychologique

<b>S-QoL BIEN-ÊTRE PSYCHOLOGIQUE</b>					
Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
9,28	9,00	3	15	6,25	12,00

#### **4.4.7-S-Qol 7: Bien-être physique**

Le score moyen est de 5,39 avec un minimum de 2 et un maximum de 10

Tableau XXII : Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Bien-être physique

<b>S-QoL BIEN-ÊTRE PHYSIQUE</b>					
Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
5,39	5,00	2	10	4,00	7,00

#### **4.4.8-S-Qol 8: Résilience**

Le score moyen est de 8,07 avec un minimum de 2 et un maximum de 15

Tableau XXIII : Répartition selon le score moyen de la S-QOL : Résilience

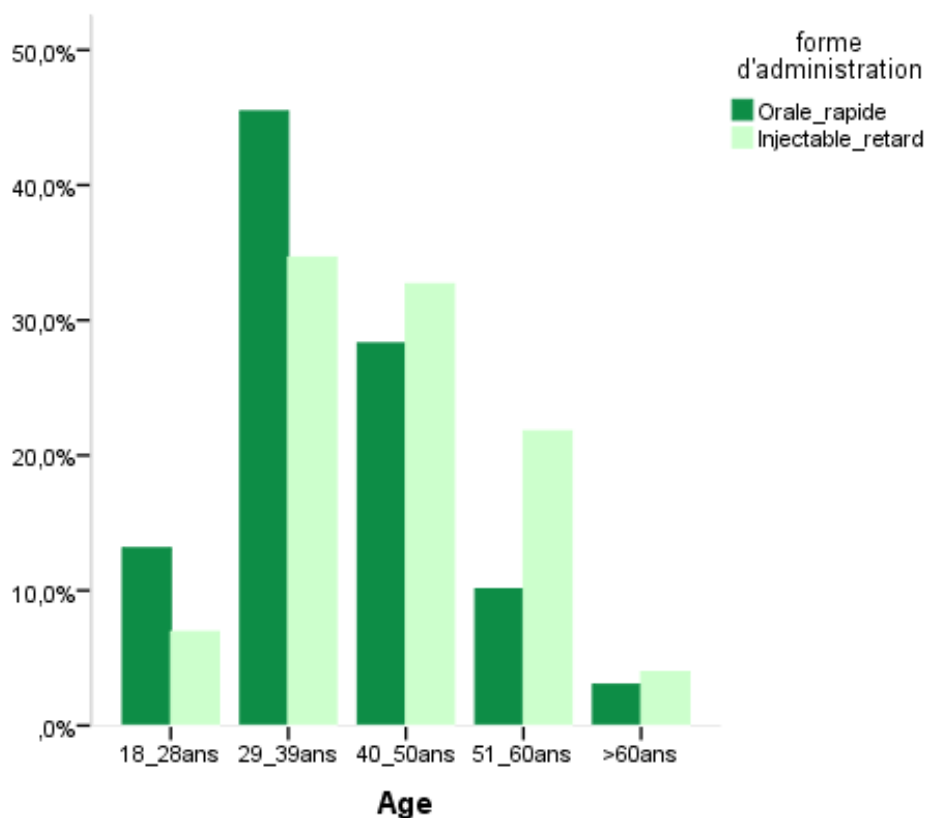
<b>S-QoL RÉSILIENCE</b>					
Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
8,07	9,00	2	15	6,00	11,00

## **Etude comparative entre la voie orale versus voie retard (analyse bivariée):**

### **1.Comparaison des données sociodémographiques :**

#### **1.1. Comparaison de la forme d'administration selon l'âge :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administration selon l'âge. Les patients sous (voie orale et retard) appartiennent majoritairement à la classe d'âge (29-50) avec respectivement des taux de (36,5%,34%), les moins de 29 ans ont des taux respectifs (7%,3%) et les plus de 50 ans (6%,13%)



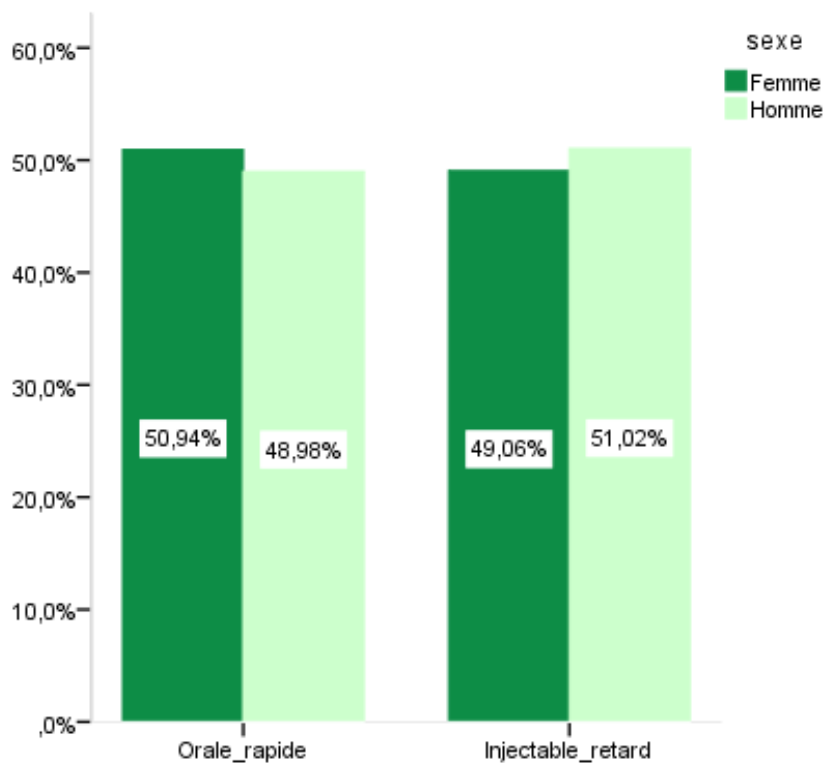
**Figure 37 : Répartition de la population selon la forme d'administration et le l'âge**

## 1.2. Comparaison de la forme d'administration selon le sexe :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et le sexe avec une nette prédominance masculine dans les deux voies (voie orale et retard) avec des taux respectifs :

Homme (49%, 51%)

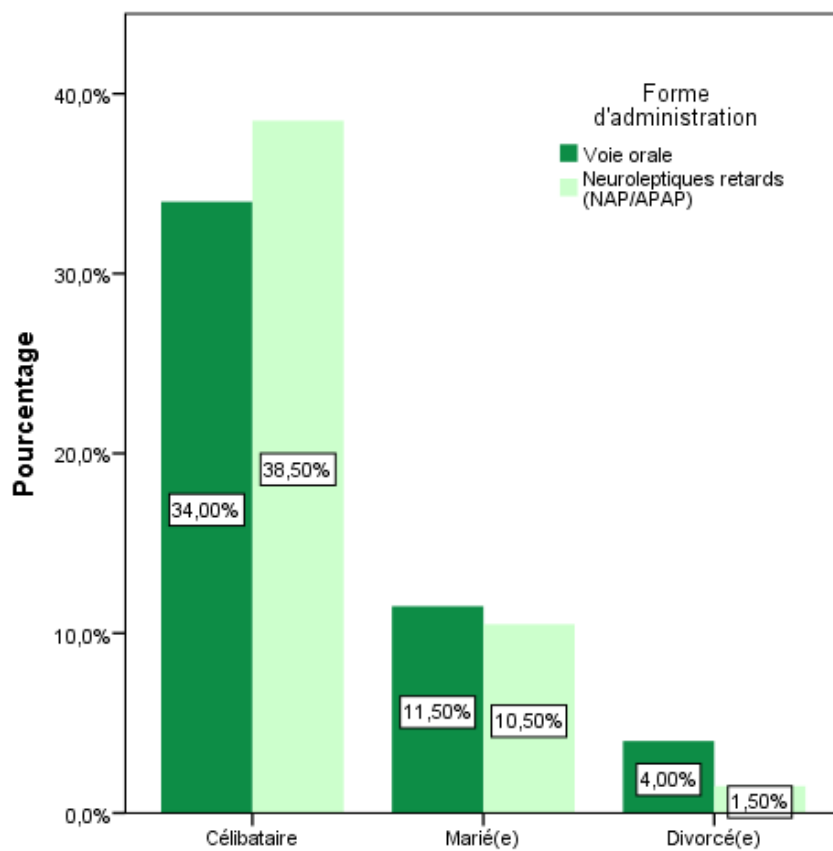
Femme (51%,49%)



**Figure 38 : Répartition de la forme d'administration selon le sexe**

### **1.3. Comparaison de la forme d'administration selon l'état marital :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et le statut marital avec prédominance du célibat dans les deux voies (voie orale et retard)

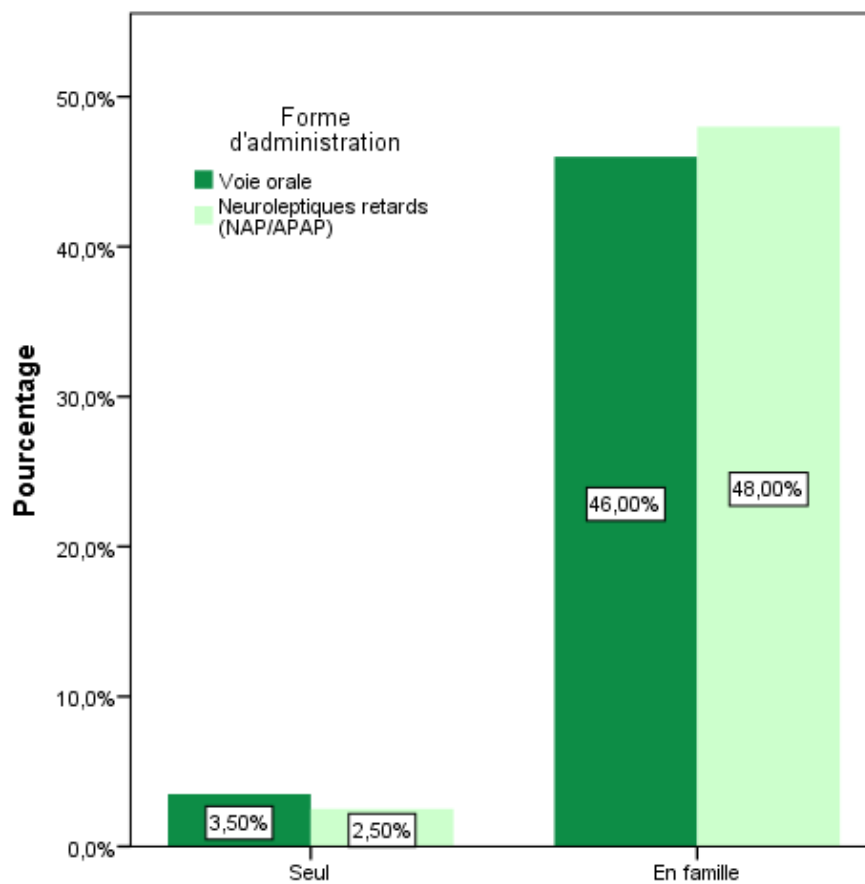


**Figure 39 : Répartition de la forme d'administration selon l'état marital**



#### **1.4. Comparaison de la forme d'administration selon la cohabitation :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et la cohabitation, la moitié des patients (50%) vivent en famille.



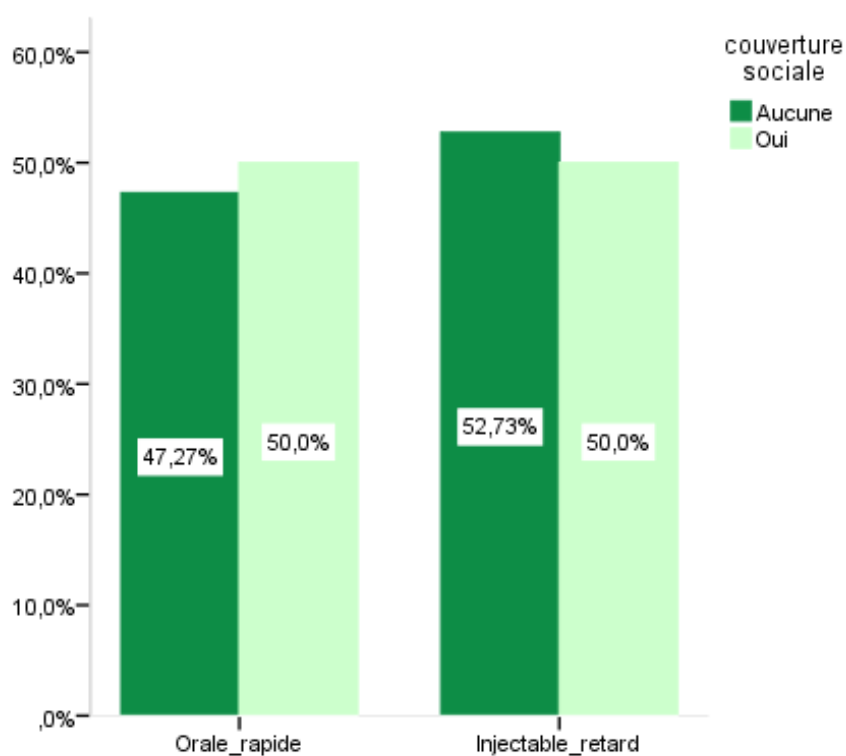
**Figure 40 : Répartition de la forme d'administration selon la cohabitation**

### **1.5. Comparaison de la forme d'administration selon la couverture sociale :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et la couverture sociale, la majorité des patients dans les deux voies ont une couverture sociale avec des taux :

Voie orale : 50%

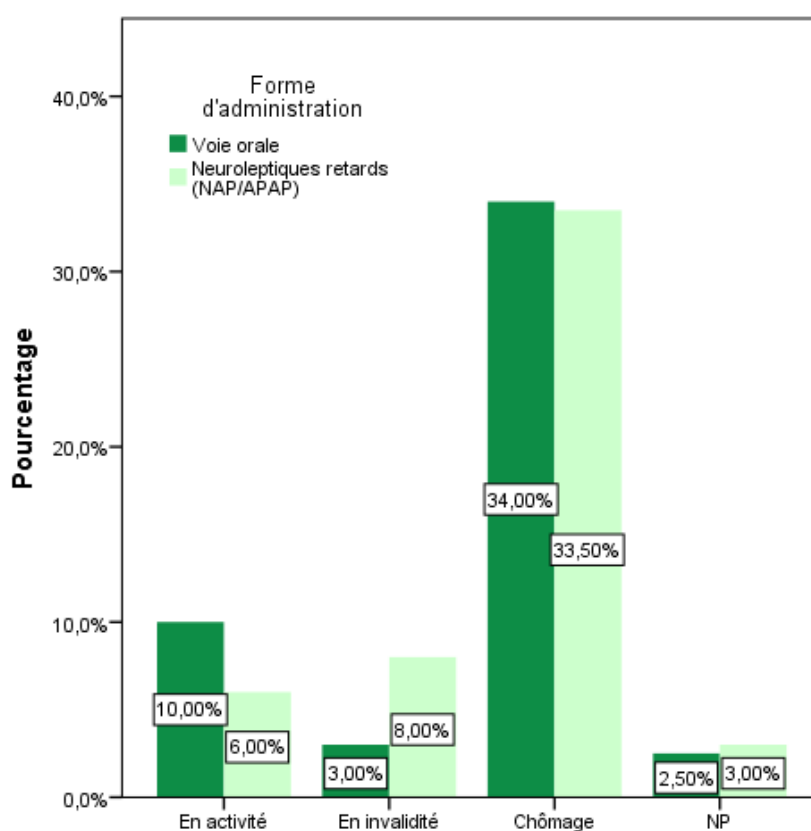
Voie injectable retard : 50%



**Figure 41 : Répartition de la forme d'administration selon la couverture sociale**

### **1.6. Comparaison de la forme d'administration selon la situation professionnelle actuelle :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et la situation professionnelle, la majorité de nos patents sont en chômage dans les deux voies d'administrations.



**Figure 42 : Répartition de la forme d'administration selon la situation professionnelle actuelle**

### **1.7. Comparaison de la forme d'administration selon le niveau d'instruction :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et le niveau d'instruction, avec prédominance du niveau moyen dans les deux voies :

Voie orale : Niveau moyen : 54,55%

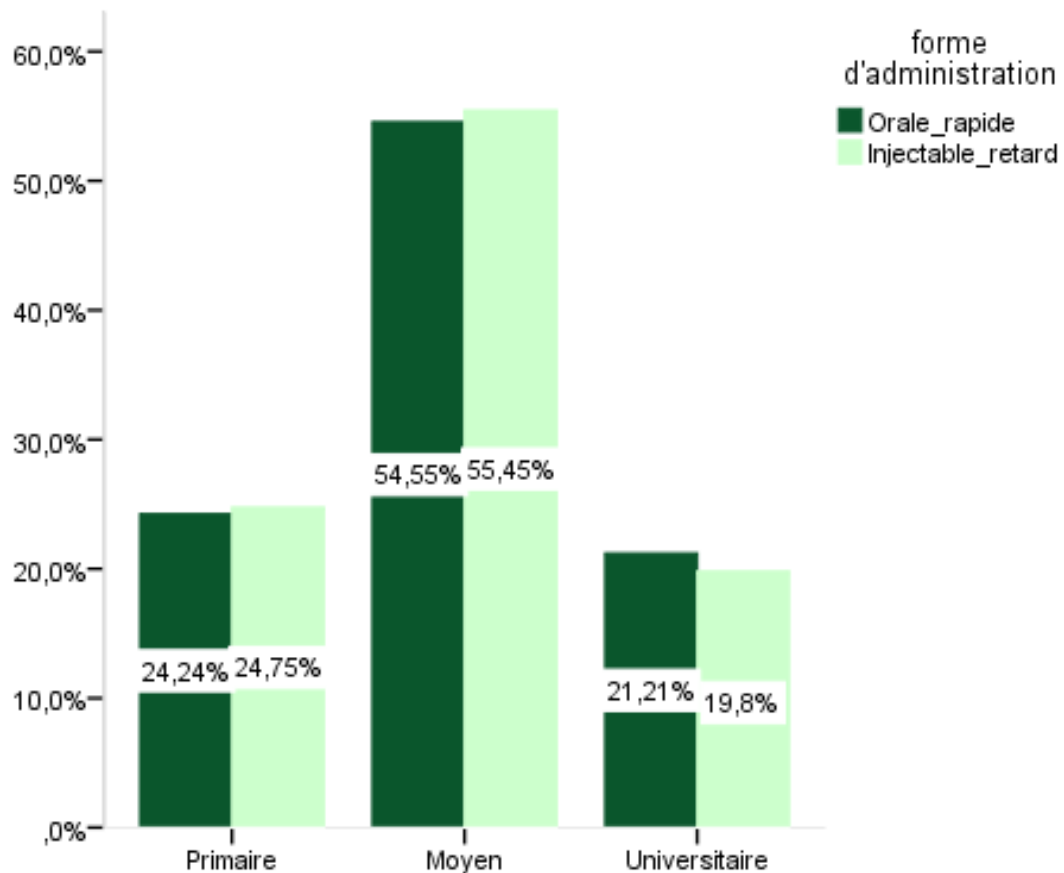
Niveau universitaire : 21,21%

Niveau primaire : 24,24%

Voie injectable retard : Niveau moyen : 55,45%

Niveau universitaire : 19,8%

Niveau primaire : 24,75%



**Figure 43: Répartition de la forme d'administration selon le niveau d'instruction**

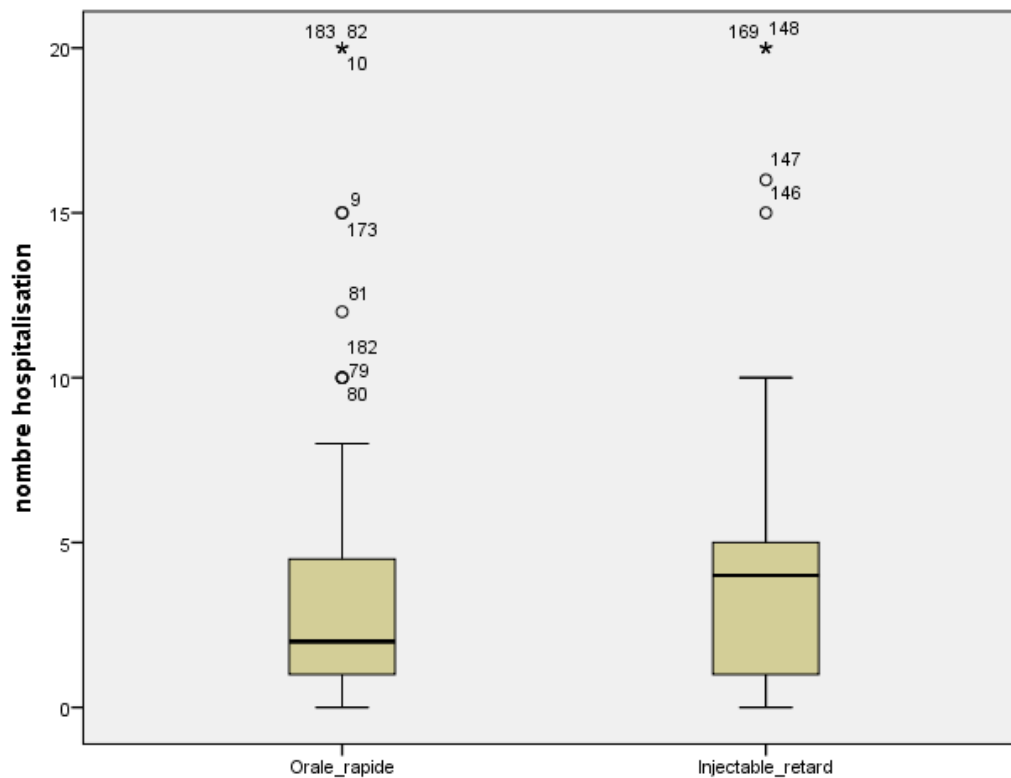
## 2. Comparaison des données cliniques :

### 2.1 Comparaison de la forme d'administration selon le nombre d'hospitalisation :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et le nombre d'hospitalisation.

Les taux des nombres d'hospitalisations sont exprimés en médiane sont :

- Voie orale :  $3,70 \pm 4,20$
- Voie injectable retard :  $4,30 \pm 4,80$

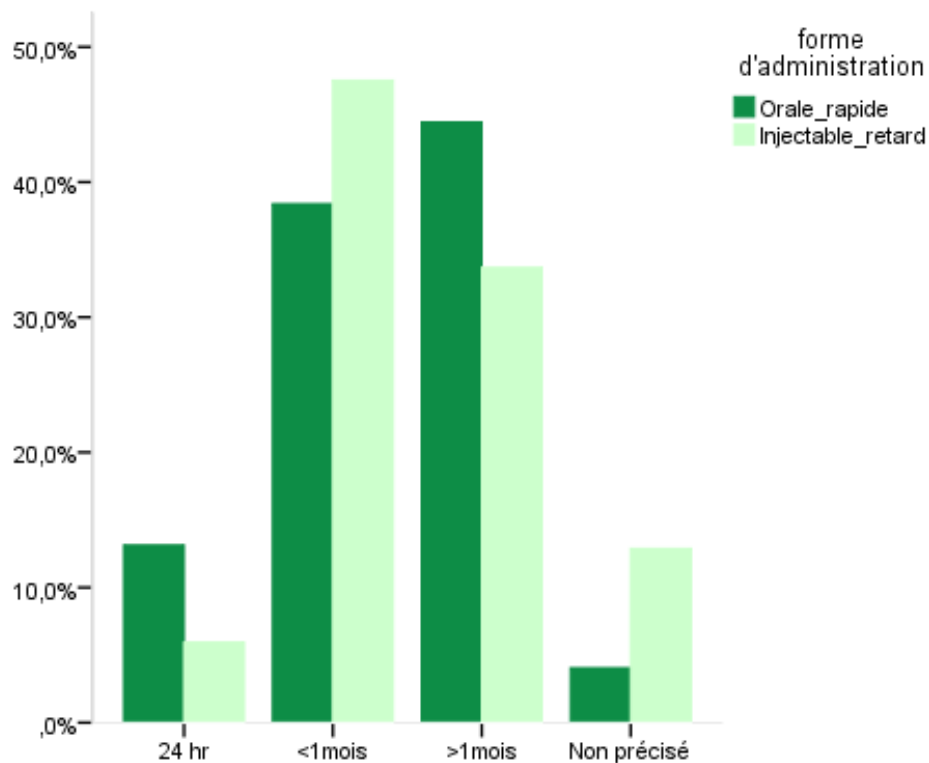


**Figure 44: Répartition de la forme d'administration selon le nombre d'hospitalisation**

## **2.2 Comparaison de la forme d'administration selon la durée d'hospitalisation :**

Il y a de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et la durée d'hospitalisation.

- Voie orale : Durée plus longue > 01 mois.
- Voie injectable retard : Durée plus courte < 01 mois

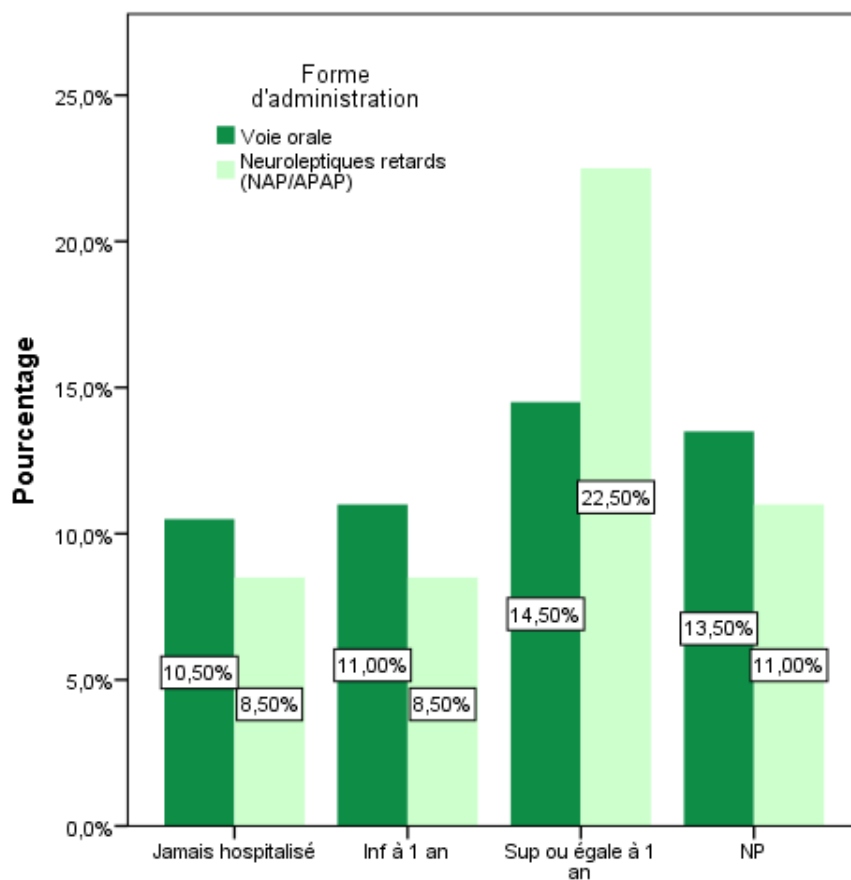


**Figure 45 : Répartition de la forme d'administration selon la durée d'hospitalisation**

### 2.3 Comparaison de la forme d'administration selon l'intervalle entre les hospitalisations :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et l'intervalle entre les hospitalisations.

La voie retard a des intervalles plus longues (plus d'un an que la voie orale (plus courtes))

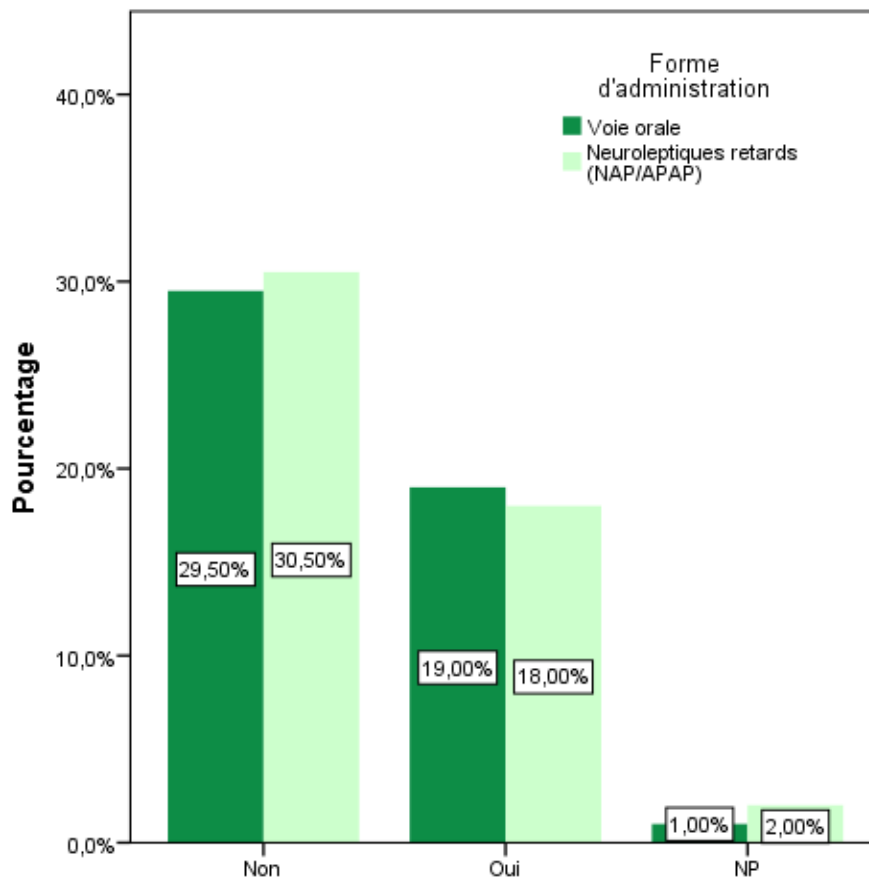


**Figure 46 : Répartition de forme d'administration selon l'intervalle d'hospitalisation**

## 2.4. Comparaison de la forme d'administration selon les antécédents personnels toxiques :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et les antécédents personnels toxique.

- Voie orale : 19%
- Voie injectable retard : 18%



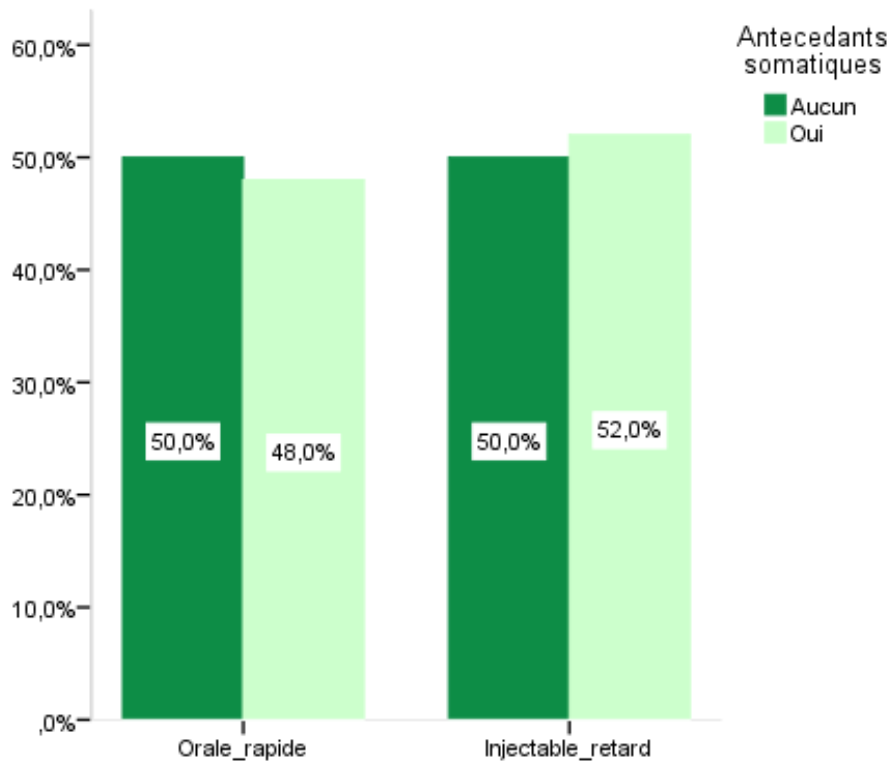
**Figure 47 : Répartition de la forme d'administration selon les antécédents personnels toxiques**



## **2.5 Comparaison de la forme d'administration selon les antécédents personnels somatiques :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et les antécédents personnels somatiques

- Présence d'antécédents : Voie orale : 48%  
Voie injectable retard : 52%
- Absence d'antécédents : Voie orale : 50%  
Voie injectable retard : 50%



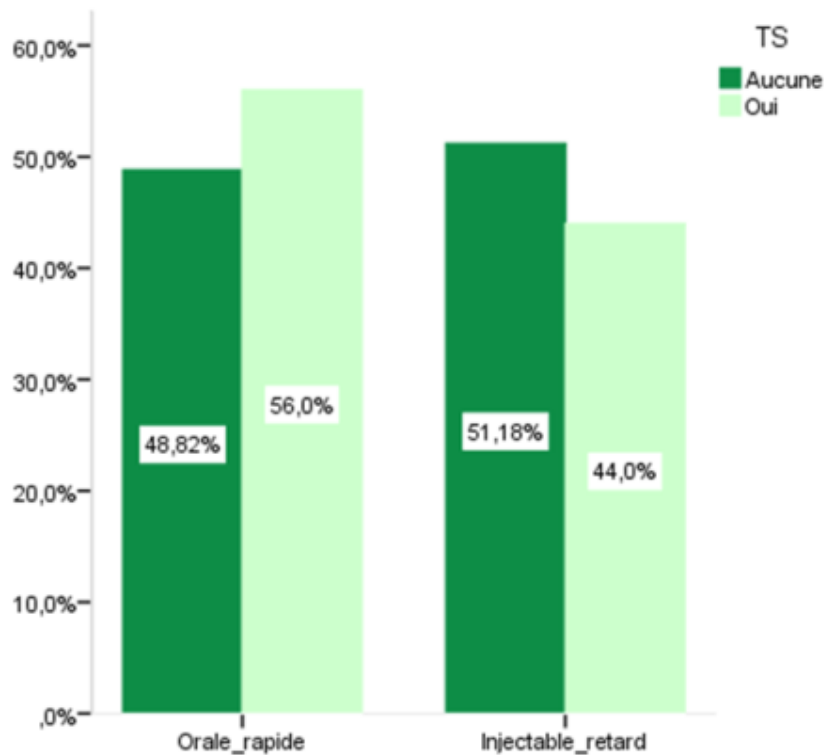
**Figure 48: Répartition de la forme d'administration selon les antécédents personnels somatiques**

## **2.6 Comparaison de la forme d'administration selon les antécédents personnels de tentatives de suicide :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et les antécédents personnels de tentatives de suicide.

Les patients dans les deux formes d'administration ont fait au moins une tentative de suicide au cours de l'évolution de leur maladie.

- Voie orale : 56%
- Voie injectable retard : 44%



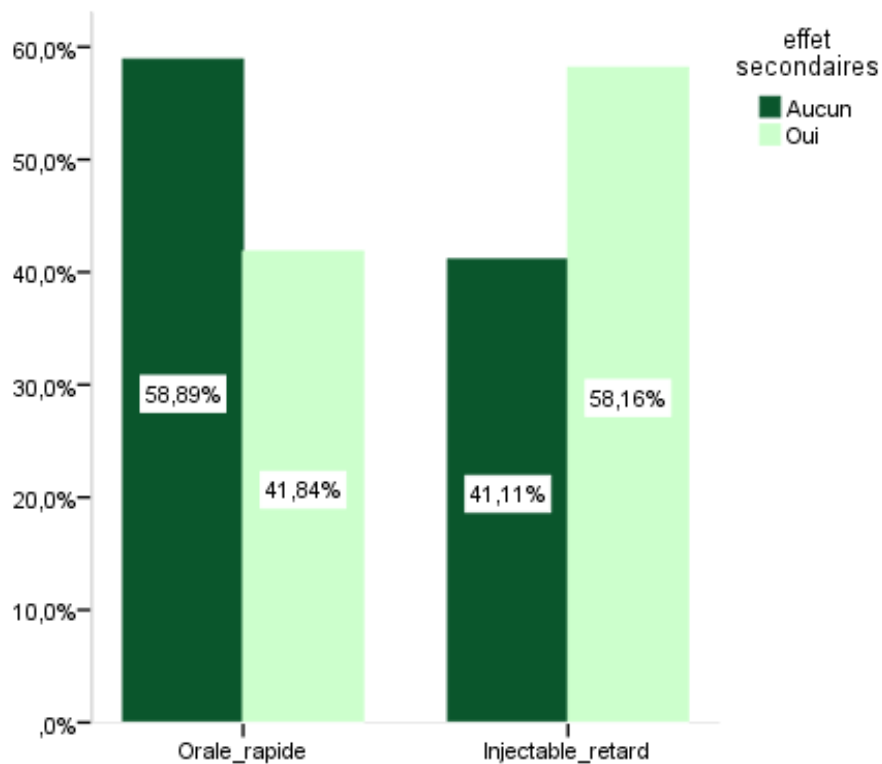
**Figure 49 : Répartition de la forme d'administration selon les antécédents personnels suicidaires**

### **3. Comparaison des données thérapeutiques :**

#### **3.1. Comparaison de la forme d'administration selon les effets secondaires :**

Il y a de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et les effets secondaires ( $p=0,019$ ) qui sont plus présents dans la voie retard :

- Voie orale : 42%
- Voie injectable retard : 58%

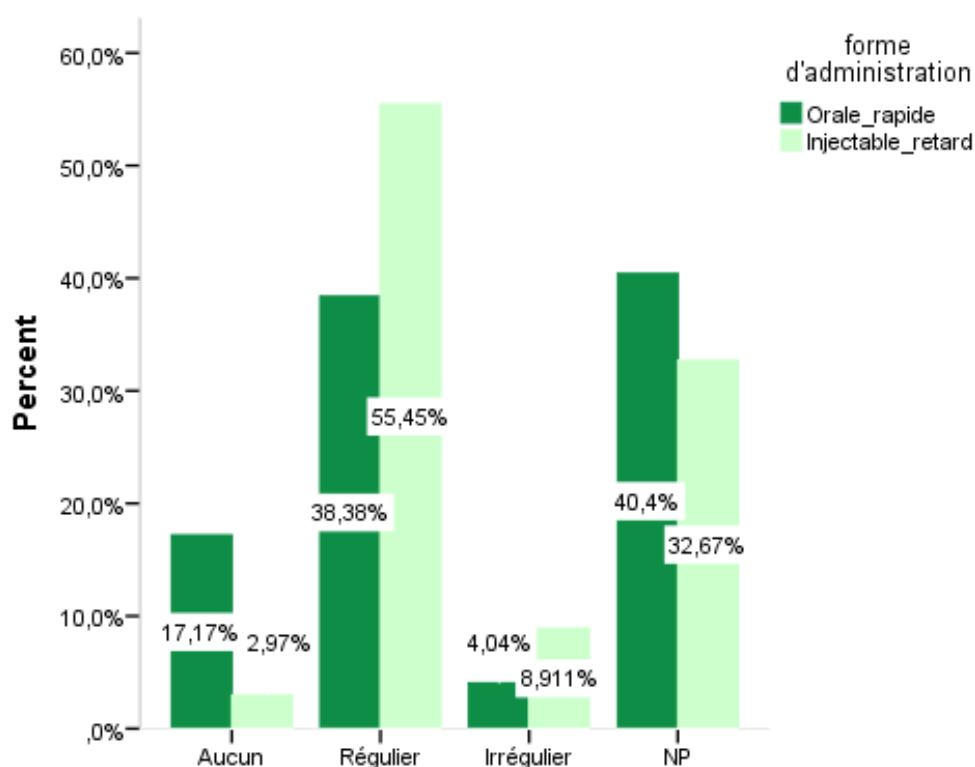


**Figure 50 : Répartition de la forme d'administration selon les effets secondaires**

### **3.2. Comparaison de la forme d'administration selon le type de suivi ambulatoire :**

Il y a de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et le type de suivi ambulatoire régulier, où les patients sous voie retard en un suivi ambulatoire plus régulier

- Voie orale : Régulier : 38%
- Voie injectable retard : Régulier : 55%

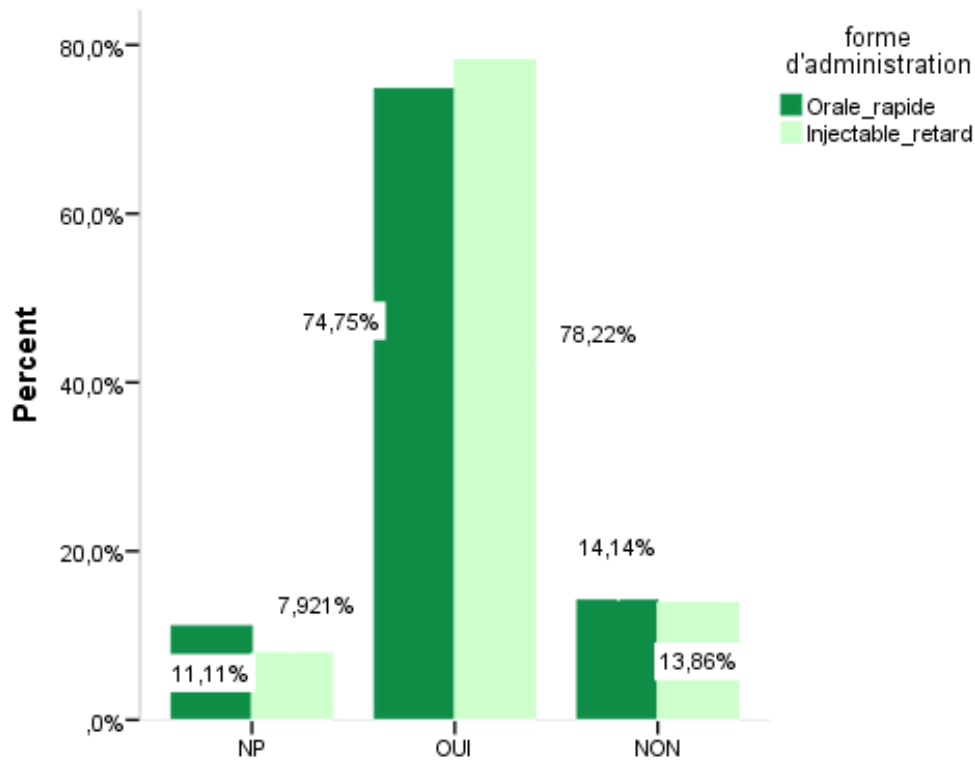


**Figure 51 : Répartition de la forme d'administration selon le type de suivi ambulatoire**

### 3. 3. Comparaison de la forme d'administration selon la présence ou l'absence du même médecin traitant référent :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et la présence ou l'absence du même médecin traitant référent :

- Voie orale : 75%
- Voie injectable retard : 78%



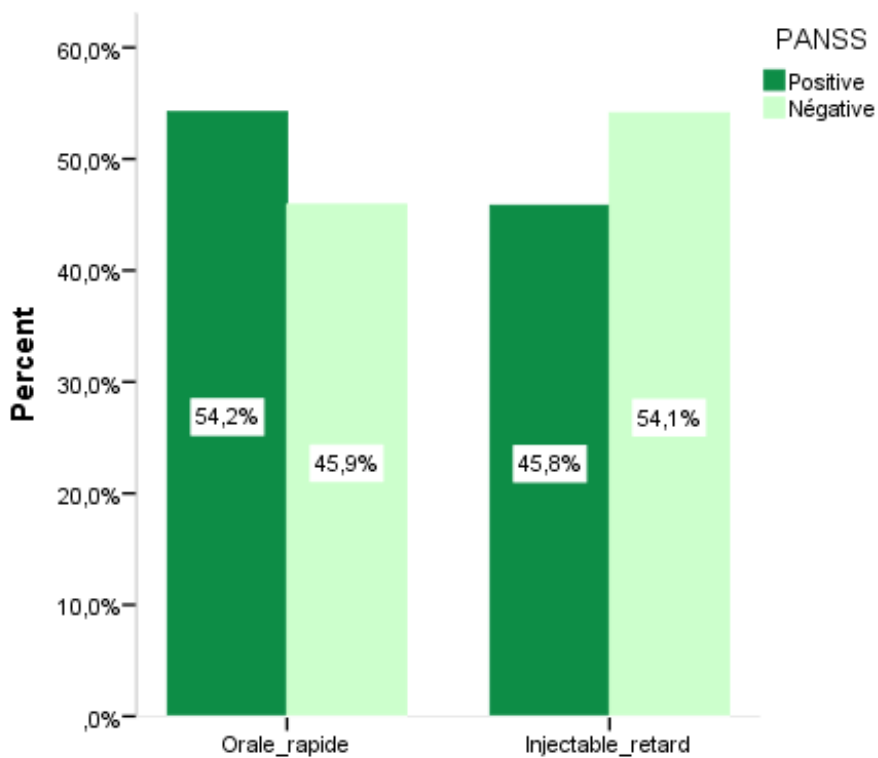
**Figure 52 : Répartition de la forme d'administration selon la présence et l'absence du médecin traitant**

## **4.Comparaison de données des échelles :**

### **4.1. Comparaison de la forme d'administration selon les scores de l'échelle PANSS :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et la forme de schizophrénie.

- Score positif : Voie orale : 54%  
Voie injectable retard : 46%
- Score négatif : Voie orale : 46%  
Voie injectable retard : 54%

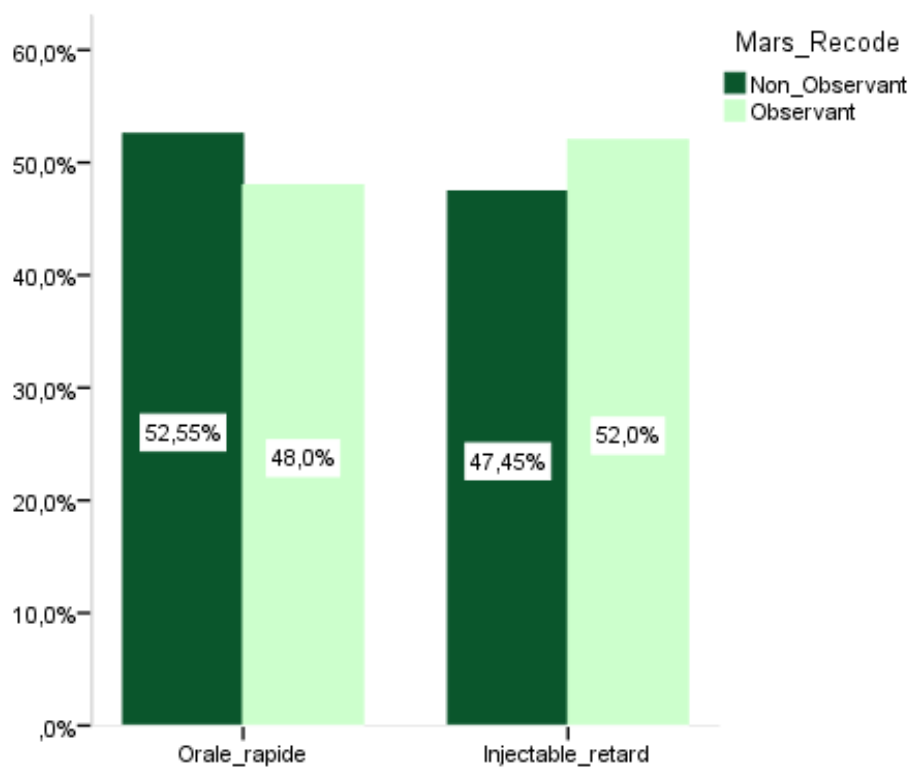


**Figure 53 : Répartition de la forme d'administration selon les scores de l'échelle PANSS**

#### **4.2. Comparaison de la forme d'administration selon les résultats de l'échelle MARS :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et les résultats de l'échelle MARS.

- Voie orale observant : 48%
- Voie injectable retard observant : 52%



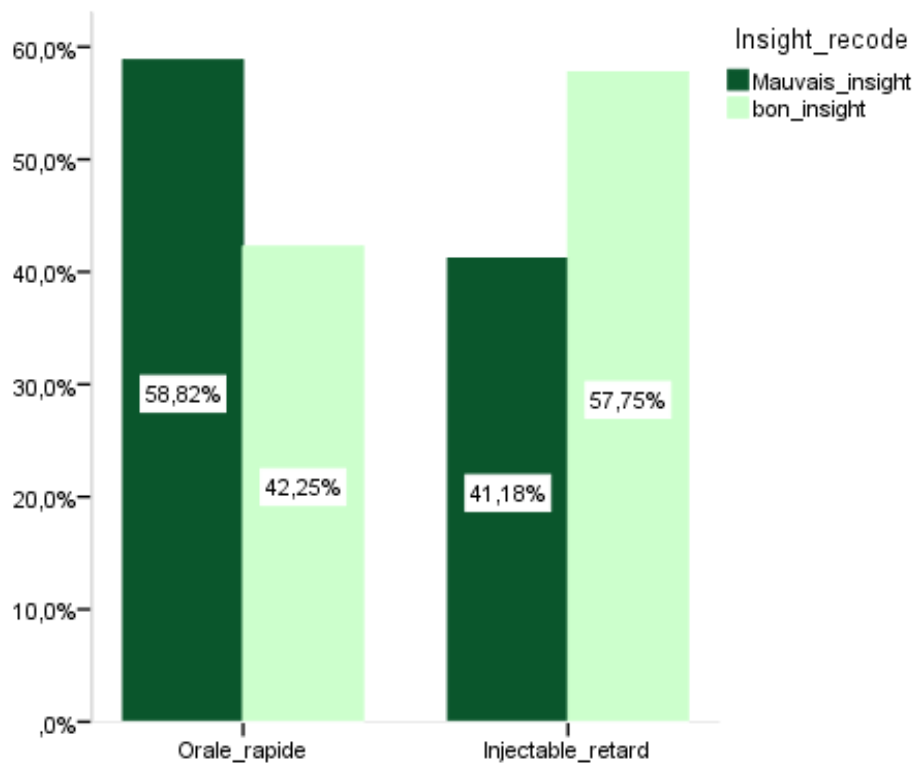
**Figure 54 : Répartition de la forme d'administration selon l'échelle MARS**

### 4.3. Comparaison de la forme d'administration selon les résultats de l'échelle MARKOVA :

Il y a de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et les résultats de l'échelle MARKOVA ( $p=0,032$ ) :

Voie orale bon insight : 42%

Voie injectable retard bon insight : 58%



**Figure 55: Répartition de la forme d'administration selon les résultats de l'échelle MARKOVA**



#### **4.4. Comparaison de la forme d'administration selon les résultats de l'échelle S-QOL18:**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administrations et les résultats de l'échelle de la qualité de vie S-QOL 18. Les deux sous domaines altéré dans les deux voies sont :

- Vie sentimentale une moyenne de : Voie orale : moyenne de 3,36  
Voie injectable retard : moyenne de 2,95
- Relation amis une moyenne de : Voie orale bon insight : moyenne de 4,34  
Voie injectable retard : moyenne de 3,79

Tableau XXIV: comparaison entre la forme d'administration et la SQOL Vie sentimentale

		<b>S-QoL VIE SENTIMENTALE</b>					
		Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
<b>Forme</b>	Voie orale	3,36	2	2	9	2	4
<b>d'administration</b>	Voie retard	2,95	2	1	9	2	3

Tableau XXV : comparaison entre la forme d'administration et la SQOL estime de soi (voie retard)

		<b>S-QoL ESTIME DE SOI</b>					
		Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
<b>Forme</b>	Voie orale	5,67	6	2	10	4	7
<b>d'administration</b>	Voie retard	5,47	5	2	10	4	8

Tableau XXVI : comparaison entre la forme d'administration et la Relation famille (voie retard)

		<b>S-QoL RELATION FAMILLE</b>					
		Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
<b>Forme</b>	Voie orale	5,42	6	2	10	3	8
<b>d'administration</b>	Voie retard	5,40	6	2	10	4	8

Tableau XXVII : comparaison entre la forme d'administration et la Relation avec les amis (voie retard)

		<b>S-QoL RELATION AMIS</b>					
		Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
<b>Forme</b>	Voie orale	4,34	4	1	9	3	6
<b>d'administration</b>	Voie retard	3,79	3	1	9	2	5

Tableau XXVIII: comparaison entre la forme d'administration et l'Autonomie (voie retard)

		<b>S-QoL AUTONOMIE</b>					
		Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
<b>Forme</b>	Voie orale	5,77	6	2	10	3	8
<b>d'administration</b>	Voie retard	5,50	6	2	10	3,5	8

Tableau XXIX: comparaison entre la forme d'administration et Bien-être psychologique (voie retard)

		<b>S-QoL BIEN-ETRE PSYCHOLOGIQUE</b>					
		Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
<b>Forme</b>	Voie orale	9,70	10	4	15	7	12
<b>d'administration</b>	Voie retard	8,87	9	3	15	6	11

Tableau XXX : comparaison entre la forme d'administration Bien-être physique (voie retard)

		<b>S-QoL BIEN-ETRE PHYSIQUE</b>					
		Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
<b>Forme</b>	Voie orale	5,51	5	2	10	4	8
<b>d'administration</b>	Voie retard	5,28	5	2	10	4	7

Tableau XXXI : comparaison entre la forme d'administration la Résilience (voie retard)

		<b>S-QoL RESILIENCE</b>					
		Moyenne	Médiane	Min	Max	Percentile 25	Percentile 75
<b>Forme</b>	Voie orale	8,57	9	2	15	6	11
<b>d'administration</b>	Voie retard	7,58	7	2	15	4	11

### Données de la multivariée :

Les variables ayant une précision > 0,25 sont incluses dans une analyse multivariée type régression logistique (Forme d'administration, insight, suivi, effets secondaire, type du traitement, niveau d'instruction)

L'analyse de la régression logistique, a montré la présence de deux facteurs de risques :

Le suivi : Odds ratio >1 c'est un facteur de risque

La forme d'administration : Odds ratio > 1 c'est un facteur de risque

Tableau XXXII : Résultats de l'analyse multivariée

Variable Indépendante	Degrés de signification (p)	Odds Ratio	Intervalle de confiance
Suivi	0.01	2.37	1.2_4.5
Forme administration	0.012	3.062	1.2_7.33

# Etude comparative entre les patients sous NAP et les patients sous APAP (Analyse bivariée) :

## 1.Comparaison des Données cliniques :

### 1.1. Comparaison du type de traitement et le nombre d'hospitalisation :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux types de traitements. Le nombre d'hospitalisation en moyenne est de 04 hospitalisations dans les deux types de traitements.

- APAP : une moyenne de 04
- NAP : une moyenne de 04

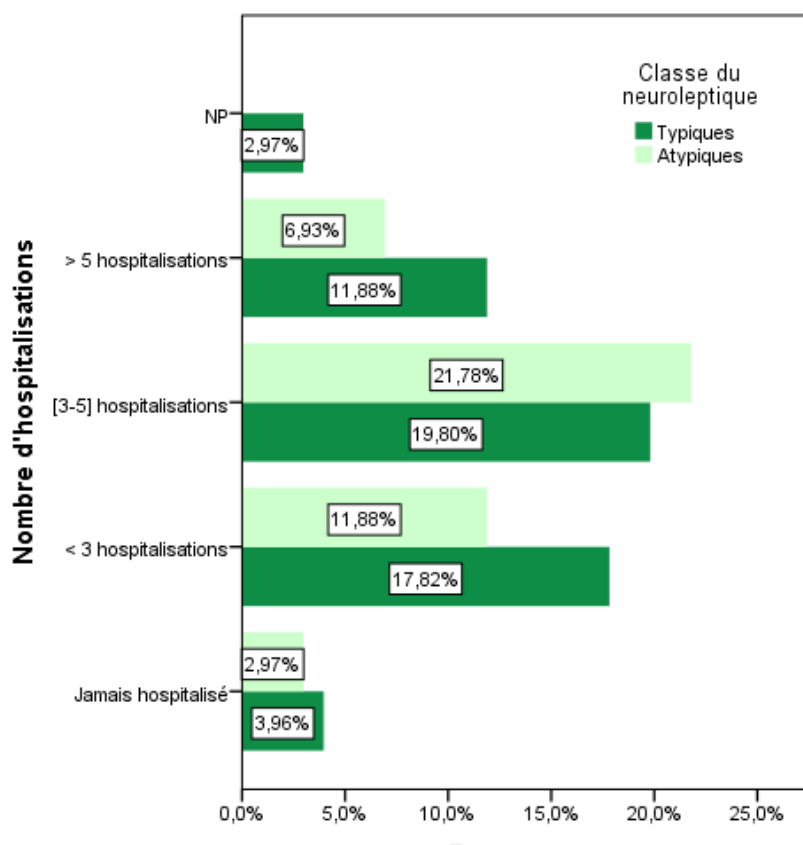
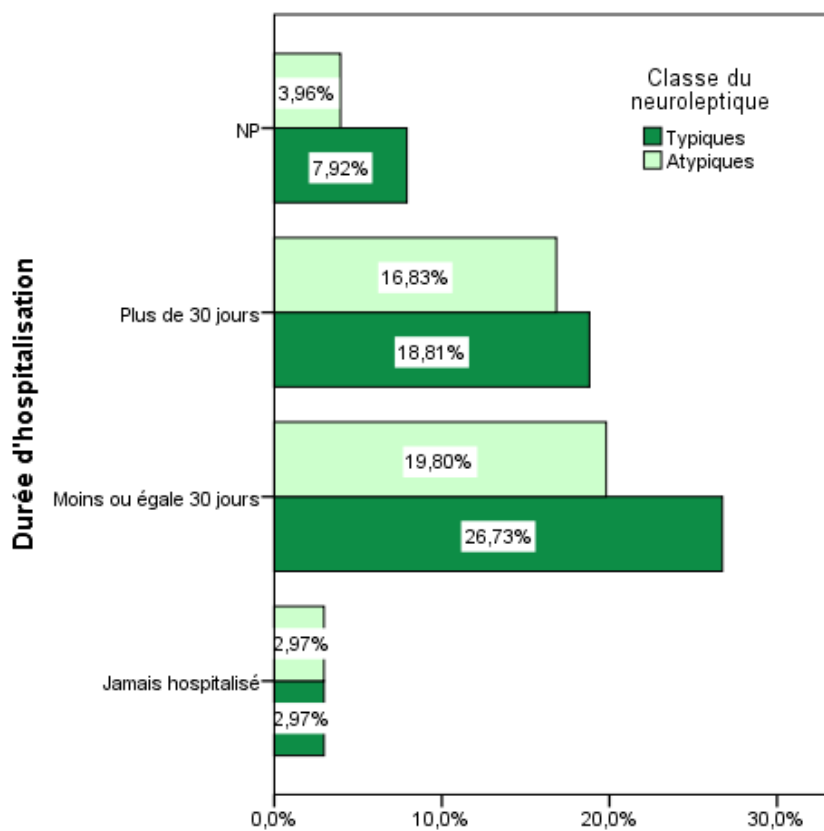


Figure 56 : Répartition du type de traitement dans la voie injectable retard selon le nombre d'hospitalisation

## 1.2. Comparaison du type de traitement et la durée d'hospitalisation :

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux types de traitements et la durée d'hospitalisation.

- APAP : 20% < 01 mois
- NAP : 27% < 01 mois

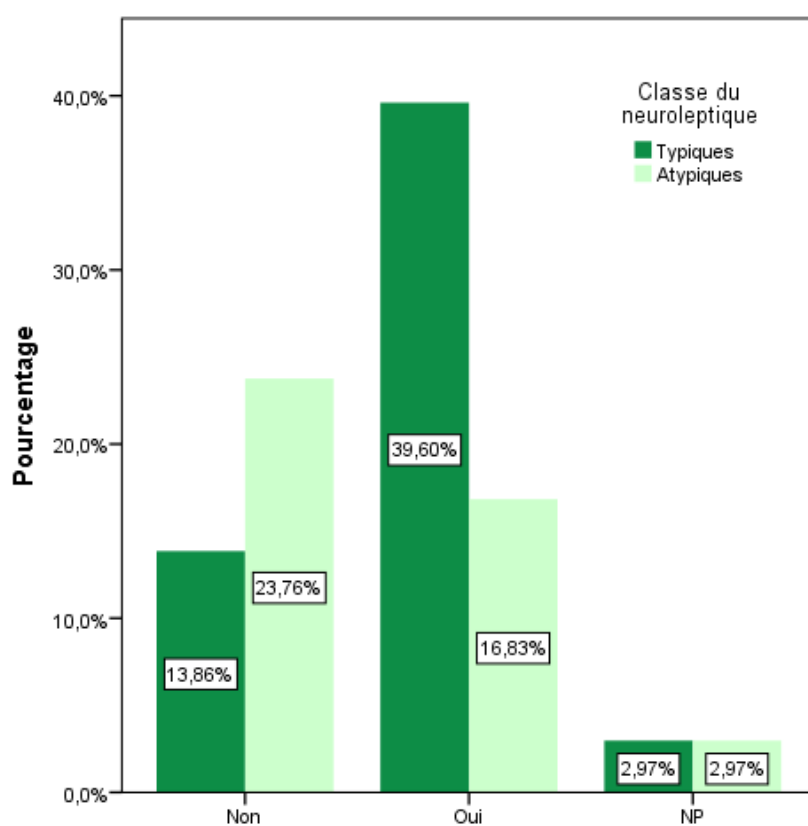


**Figure 57: répartition selon la durée d'hospitalisation**

### 1.3. Comparaison du type de traitement et les effets secondaires :

Il y a une différence statistiquement significative entre les deux types de traitements et les effets secondaires. Ils sont plus présents chez les patients sous NAP.

- APAP : 17%
- NAP : 40%

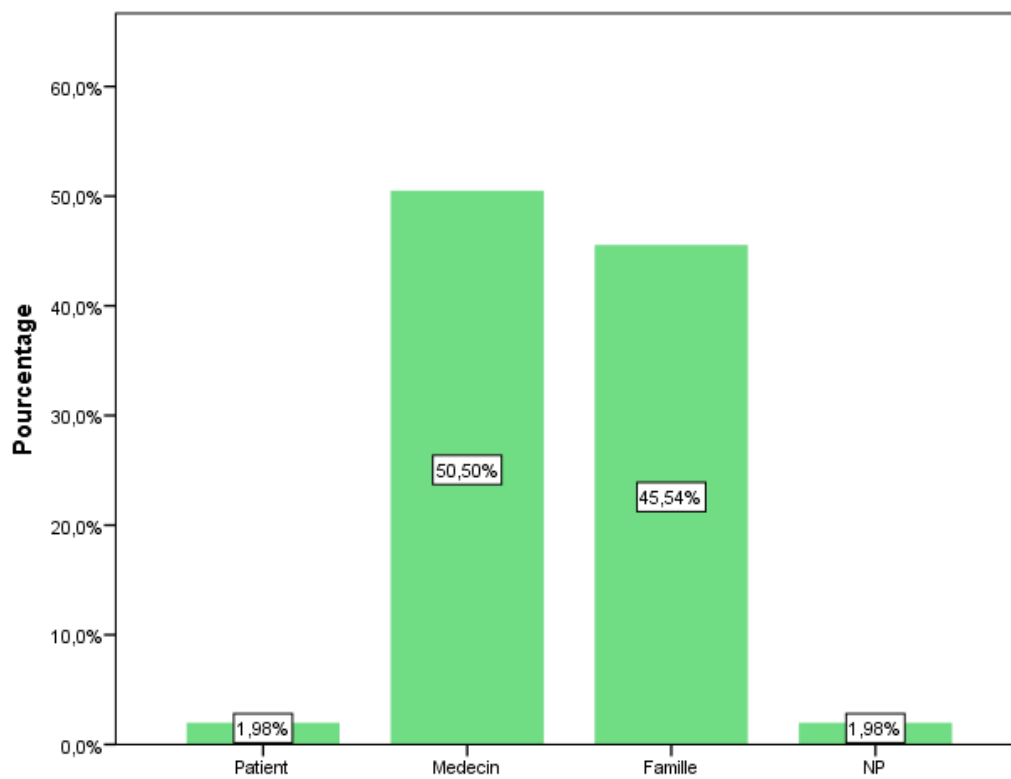


**FIGURE 58 : répartition selon les effets secondaires**

### Qui a décidé de la voie retard ?

Dans la majorité de cas, c'est le médecin qui à décider de mettre le patient sous voie retard (50,50%) suivi de la famille dans (45,54%).

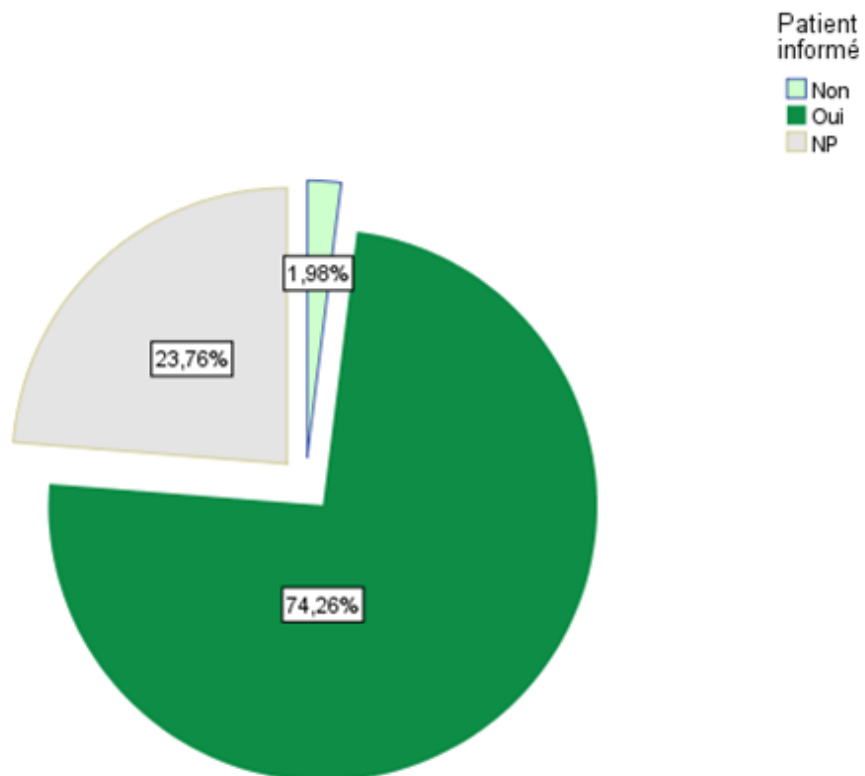
Les patients ont émis le souhait d'être sous voie retard dans seulement 2%.



**Figure 59 : qui a décidé de la voie retard ?**

**L'information du patient sur la mise sous voie retard :**

Dans la majorité de cas, les patients ont été informé de leur mise sous voie retard (74%)



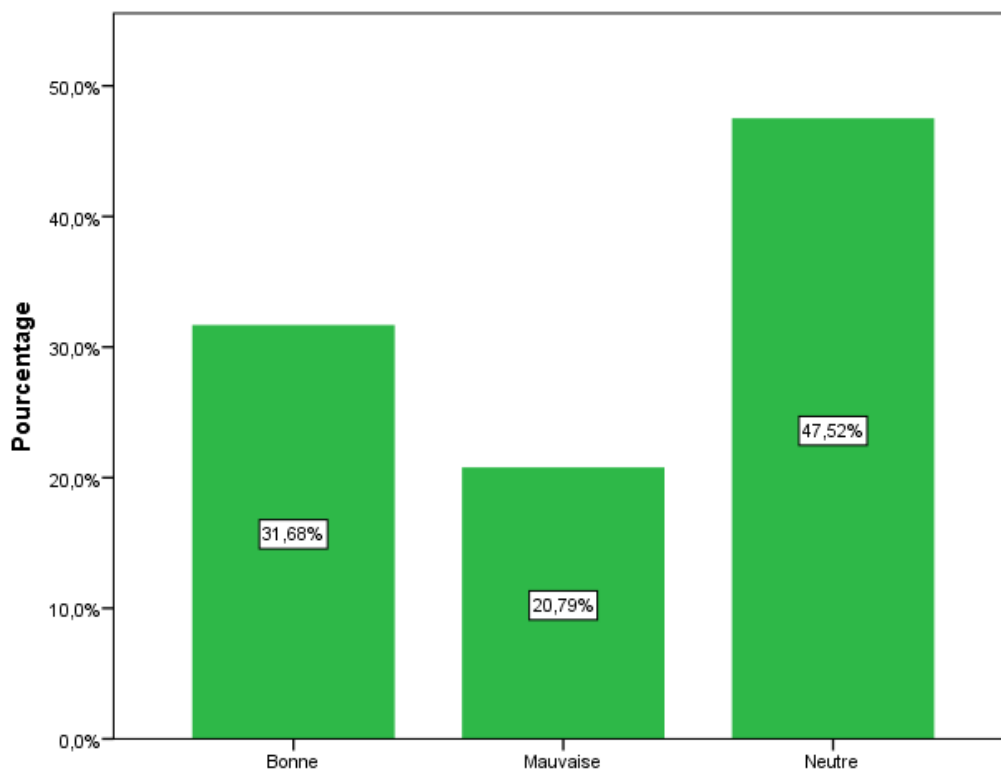
**Figure 60 : l'information du patient sur la mise sous voie retard**



### Les perceptions et croyances autour de la voie retard par le patient :

Les perceptions et croyances sont nuancées :

- 47,5% sont neutres.
- 32% sont positives.
- 21% sont mauvaises.



**Figure 61 : la perception de la voie retard par le patient**

# **DISCUSSION**

## **Discussion des résultats la population globale :**

### **1.Données sociodémographiques :**

Dans notre étude : la majorité des patients appartient à la tranche d'âge comprise entre [29-39] ans. Ces résultats sont en accord avec la littérature **(19, 133)**.

Il y a une nette prédominance masculine (sexe ratio= 2,77), ceci est en accord avec un bon nombre d'études sur la schizophrénie. **(134)** qui ont trouvé des résultats similaires avec 66 % d'hommes et 34 % de femmes. Ceci ne concorde pas avec les études internationales qui ont évalué le sexe ratio à 1 donc autant d'hommes que de femmes. Ceci peut s'expliquer par le fait que :

L'âge tardif d'apparition de la schizophrénie chez la femme lui conférant un meilleur pronostic et donc moins de rechute et d'hospitalisation,

Une plus grande difficulté à prendre en charge l'homme lors des décompensations ;

D'autres facteurs culturels ont un rôle non négligeable, une plus grande réticence de la famille à hospitaliser la femme en milieu psychiatrique d'autre part celle-ci reste donc plus longtemps tolérée par son environnement familial.

La majorité des patients (72,5%) sont célibataires. Ceci est en accord avec l'étude de Rafrafi et al qui a retrouvé des chiffres similaires avec 78,3 % de célibataires, ceci s'explique par l'impact de la maladie, notamment dans les formes déficitaires. **(135)**

La majorité des patients sont d'origine urbaine (78%). Ce qui est en accord avec la littérature. Cette prédominance de l'origine urbaine est retrouvée dans la méta-analyse américaine de Brawn. **(136)**. Ceci peut s'expliquer par le fait que le risque de développer une schizophrénie est corrélé au degré d'urbanisation et au temps de vie en milieu urbain. **(137)**

La majorité de nos patients vit en famille. Ceci est en accord avec l'étude de Rafrafi et al qui a trouvé que la majorité des patients (90 % des cas) vivaient avec leur famille nucléaire et bénéficiaient d'un soutien **(135)**

La moitié (55%) des patients de la population d'étude ont un niveau d'instruction moyen qui ne leur aura pas permis d'obtenir un diplôme. Ceci est en accord avec les données de la littérature **(138)**. Ce qui peut s'expliquer par l'impact de la schizophrénie sur les capacités cognitives des malades d'autant plus qu'il s'agit d'une pathologie précoce, soit elle les empêche d'accéder aux études soit de les continuer, s'ils sont déjà scolarisés.

Plus de la moitié (68%) des patients de la population globale sont au chômage. Ceci est en accord avec les données de la littérature **(139)**. Ceci peut s'expliquer par les caractéristiques propres à la maladie à savoir le déclin cognitif, la sévérité de la symptomatologie qui constitue

un obstacle d'avoir un travail ou de le maintenir sans oublier l'image négative du malade mental véhiculée dans la société.

Plus de la moitié (57%) des patients ont un revenu, et une couverture sociale (carte chifa) (69%) avec une allocation handicap et une gratuité des soins. On peut supposer que la présence d'un revenu et d'une carte de soins peut abaisser le coût de la prise en charge pour le patient, mais nous avons pas pu comparer nos résultats aux données de la littérature car ce paramètre n'a pas été documenté. Toutes les études faites sur l'impact économique de la schizophrénie, parlent du fardeau économique de la maladie, du coût sur le système sanitaire et les coûts sur les établissements médicosociaux **(140)**.

## **2. Données cliniques :**

Les motifs d'hospitalisations les plus fréquents sont : le potentiel dangereux avec l'hétéroagressivité 44% des cas, les troubles du comportements (refus thérapeutiques, fugue) dans 41% des cas et les tentatives de suicides avec un taux de 3,73% des cas, ceci concorde avec les données de la littérature. Motifs retrouvés dans l'étude malienne : d'Ousmane DIN avec 47,3 % d'agressivité, 18,9 % d'agitation **(138)**. Ceci peut s'expliquer par le fait que les troubles du comportements et l'hétéroagressivité ont été mis en évidence chez les patients schizophrènes en particulier dans les périodes symptomatiques de la maladie ou dans les périodes au cours desquelles les patients ne recevaient aucun traitement psychotrope et aussi la présence d'un potentiel suicidaire élevé **(141,142)**.

Le nombre moyen des hospitalisations est de 04 hospitalisations avec des extrêmes allant de 00 hospitalisation et plus de 20 hospitalisations et avec une durée moyenne d'hospitalisation de 04 semaine avec des extrêmes allant de moins de 24heures et plus d'un mois. Ceci est en accord avec la littérature **(143)**. Ceci peut s'expliquer par le fait que la schizophrénie est une maladie mentale chronique caractérisée par des épisodes de rechute souvent associés à des hospitalisations.

La consommation des toxiques est retrouvée chez 37% des patients. L'addiction aux substances psychoactives chez le schizophrène est retrouvée dans l'étude (ACE) William E. Narrow, Darrel A. Regier, qui a trouvé entre 20-60 % chez les schizophrènes hospitalisés en psychiatrie. Ceci peut s'explique par la théorie de l'automédication qui postule que les schizophrènes ont besoin de consommer les toxiques pour lutter contre les signes déficitaires de la maladie **(144)**.

12,5% de des patients ont une comorbidité somatique, L'absence de concordance entre les résultats de notre étude et les données de la littérature internationale **(145)**. Ceci peut s'expliquer **(146)** :

D'une part par un biais de sélection : il s'agit d'une série hospitalière.

D'autre part au fait que les comorbidités somatiques sont souvent sous diagnostiquées par les professionnels de la santé et négligée par les patients et leurs proches, à cause d'accès restreint aux soins.

Dans 38% des cas, ces patients ont des antécédents familiaux psychiatriques, ceci est en accord avec les données de la littérature. Cette morbidité psychiatrique familiale est retrouvée dans l'étude Tunisienne S. Bouhlel et all chez 57,5 % des patients. Ceci s'explique par le fait que la schizophrénie est une maladie en partie d'origine génétique **(147)**.

Nous retrouvons 12,5% des patients ont des antécédents de tentatives de suicide. Ceci est en accord avec les données de la littérature **(147)**. Ceci peut être expliquer qu'au cours de l'évolution de la schizophrénie, le risque suicidaire est lié aux symptômes psychotiques, la désorganisation et à la comorbidité dépressive.

### **3. Données thérapeutiques**

Dans notre étude autant de patients sous la voie orale rapide (49%) et que de patients sous voie injectable retard (51%). Ceci est désaccord avec les données de la littérature, où le taux de prescription des NAP/APAP est estimé à 20-25% dans l'étude Heres et al (**148**). Ceci peut s'expliquer par le fait que dans notre pratique à l'EHS, la voie retard a une place privilégiée dans la prescription médicamenteuse, mais en accord avec les recommandations de la prescription (voie injectable retard est recommandé même lors du premier accès) (**149**).

Dans la majorité (75,5%) des cas le patient a le même médecin traitant référent. Ceci peut s'expliquer par le fait que les médecins qui assure les soins en poste cure au CISM sont ceux qui prennent en charge le patient au niveau de l'EHS et ceci dans le but de renforcer l'alliance thérapeutique et la relation médecin malade.

37% de nos patients ont un suivi régulier, ceci s'explique par le fait que le traitement injectable retard et l'existence de CISM facilite un suivi ambulatoire régulier.

La majorité des patients (73%) arrêtent leurs traitements. Ceci est en accord avec les données de la littérature (**150**). Les raisons évoquées sont multiples, 43,5% pour un mauvais insight, 24,66% pour mauvaise alliance thérapeutique, 20% pour des effets secondaires du traitement. Ces derniers sont présents avec un taux de 45%.

La moitié des patients (53,5%) sont mis sous antipsychotiques de deuxième générations. Conformément à la plupart des recommandations (notamment l'Association des psychiatres américains APA) qui préconisent d'utiliser les antipsychotiques de deuxième génération en première intention et les antipsychotiques de premières générations en seconde intention (**151**).

Plus de la moitié (54,5%) des patients n'ont pas bénéficié d'une psychothérapie. Ceci est en désaccord avec les données de la littérature qui recommande l'association systématique de la psychothérapie à la chimiothérapie. Ceci peut s'expliquer par le fait que la chimiothérapie prend une place prépondérante dans la pratique des médecins à l'EHS au dépend de la psychothérapie (**152**).

#### **4. Données des échelles :**

On note une nette prédominance de la forme positive de la schizophrénie selon les scores de la PANSS avec un taux de 69% des cas. Ceci est en accord avec les données de la littérature **(153)**. Ceci peut s'expliquer par le fait que la symptomatologie positive bruyante (délire, hallucination) amène souvent les familles à demander l'hospitalisation de leurs patients contrairement aux formes négatives.

L'évaluation de l'observance par l'échelle MARS retrouve que 69,5% des patients ont une mauvaise observance. Ceci est en accord avec les données de la littérature, la plupart (2/3) des patients souffrant de schizophrénie présentent une observance médicamenteuse partielle ou nulle **(154)**. Ceci peut s'expliquer que cette dernière est liée à un mauvais insight, à une mauvaise relation médecin-malade et aux effets secondaires (facteurs mis en évidence par notre étude).

Il ressort des résultats de l'échelle MARKOVA autant de mauvais insight 51% que de bon insight 49%. Ceci est en accord avec les données de la littérature. Ceci peut s'expliquer par le fait que la schizophrénie est la pathologie par excellence où l'insight est mauvais est due à la schizophrénie elle-même qui est la pathologie par excellence où l'insight est mauvais **(155)**.

Tous les domaines de la vie sont conservés à l'exception deux sous domaines (vie sentimentale, vie amicale). Ceci est en accord avec les données de la littérature **(132)**. Ceci peut s'expliquer par l'impact de la schizophrénie sur le malade, elle entraîne une réduction de ces capacités à exprimer et de ressentir des émotions par les signes négatifs et donc avoir un handicap important dans l'insertion sociale.

## **Etude comparative entre voie orale versus voie injectable retard :**

### **1. Données sociodémographiques :**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administration concernant l'âge. La majorité des patients ont un âge moyen compris entre [29-39] ans (la tranche d'âge moyenne est retrouvée dans 39% dans la voie orale et dans 34,65% dans la voie retard).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administration concernant le sexe, il y a une nette prédominance masculine dans les deux voies (sexe ratio= 3).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'administration concernant le statut marital, avec une nette prédominance du célibat pour lequel on trouve autant de patients par voie orale 34% que par voie injectable retard 38%.

Concernant le lieu de vie des patients, même si majoritairement nos patients vivent en famille et qu'ils sont en majorité issus d'un milieu urbain dans les deux voies d'administrations. Il n'y a pas de différence statistiquement significative avec les patients vivants seuls et d'origine rurale donc ces critères n'ont pas influencé le choix de la voie d'administration.

Les patients qu'ils soient sous voie injectable retard ou voie orale ont un niveau d'instruction moyen dans 55% des cas. **(153)** Les 2/3 de nos patients sont au chômage dans les deux formes d'administrations. Pas de différence significative selon les deux critères et dans les deux formes Ceci est en accord avec la littérature. **(139)**

Les résultats sociodémographiques (l'âge, le sexe, le statut marital, le fait de vivre en famille, origine géographique, le niveau d'instruction, situation professionnelle) sont en accord avec la littérature tel que l'étude Lin C-HL et All **(156)** qui n'avait pas trouvé de différence significative entre les deux formes d'administration.

Nous n'avons pas pu faire des conclusions spécifiques concernant les spécificités sociodémographiques dans les deux populations des deux voies (orale, injectable retard) ceci peut s'expliquer par le fait que :

1<sup>ER</sup> : les caractéristiques spécifiques et particulières de la schizophrénie indépendamment de tout critère liés à la forme d'administration. **(156, 160, 161)**

2<sup>eme</sup> : il n'y a pas de recommandations internationales de prescription d'antipsychotique concernant une voie d'administration spécifique selon les critères sociodémographiques. **(139, 151, 157, 158, 159)**

La moitié (54%) des patients ont un revenu mensuel, cependant ils ont une couverture sociale avec une carte shifa dans 70% des cas. Il n'y a pas de différences significatives entre les deux formes d'administration, à notre connaissance, il n'y a pas de données dans la littérature concernant l'impact du coût sur le choix de la forme d'administration. Ceci peut s'expliquer par le fait que les NAP/APAP sont délivrés gratuitement par l'état, et la voie orale est facilitée par la carte de soin.



## **2. Données clinique :**

La comparaison entre la forme d'administration et le nombre d'hospitalisation montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significatif. Ceci est en accord avec les données de la littérature **(162, 164)**, qui n'a pas montré de supériorité entre la voie orale et APAP.

D'autres études, au contraire on trouvait des résultats contradictoires **(163)**, qui a montré une forte supériorité d'efficacité de la voie injectable retard (APAP) par rapport aux antipsychotiques oraux pour prévenir l'hospitalisation.

Ceci peut être expliquer par les fréquentes ruptures des produits au niveau de l'EHS (NAP /APAP qui peut durer des mois) associés aux effets secondaires (les NAP sont prescrits plus et qui sont source d'effets secondaires) qui compromettent la continuité des soins même avec la voie retard, sources de rechutes et de réhospitalisations.

Cependant, cette diminution du taux du nombre d'hospitalisation avec la voie injectable retard (soit APAP ou NAP) reste une information controversée. Ceci peut s'expliquer par le fait que la réhospitalisations ou la rechute qui nécessite l'hospitalisation est le résultats d'une multitude de facteurs, elles restent fréquentes quelle que soit la forme d'administration. **(165)**

La comparaison entre la forme d'administration et la durée d'hospitalisation montre qu'il y a une différence statistiquement significative. Les patient sous voie retard ont des durée d'hospitalisation plus courte que les patients sous voie orale. Ceci est en accord avec la méta-analyse de Davis et al, qui a pu démontrer une diminution statistiquement significative du nombre de jours d'hospitalisation pour les patients sous APAP par rapport à ceux sous voie orale. Ceci s'explique qu'il existe une meilleure corrélation entre la dose administrée et les concentration plasmatique pour APAP. **(166)**

Cependant l'utilisation de la voie retard offre des possibilités pour le traitement de la schizophrénie bien que les épreuves actuelles concernant leur supériorité soient toujours contradictoires et limitées. **(167)**

Il n'y a pas de différence significative entre les deux voies d'administration et la consommation de toxiques. Nous n'avons pas trouvé de recommandations spécifiques par rapport à l'utilisation de l'une ou de l'autres des deux voies mais des précautions de prescription des antipsychotique est nécessaire due à l'interaction du toxique et l'antipsychotique (soit majoration ou accélération du catabolisme). **(168, 169)**

Il n'y a pas de différence significative entre les deux voies d'administration et les antécédents personnels de tentatives de suicide. Les patients dans les deux formes d'administration ont fait au moins une tentative de suicide au cours de l'évolution de leur maladie. Ce critère n'a pas été abordé par les études qui compare les deux formes d'administration.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux voies d'administration et l'état somatique du patient. Ceci s'explique par le fait que les antipsychotiques qu'ils soient sous forme injectable retard ou sous voie orale ont les mêmes indications et les contres indications et sont soumis au même bilan pré thérapeutiques. **(170)**

### **3. Données thérapeutiques :**

La comparaison de la forme d'administration et les effets secondaires montre une différence statistiquement significative ( $p=0,019$ ), les effets secondaires sont prépondérants dans la voie injectable retard.

Ceci est en accord avec la littérature, l'étude de ZAAFRANE et AL, (171) qui a montré que le décanoate de fluphénazine induirait 1,5 fois plus de syndrome extrapyramidaux que la forme orale, certaine étude ont démontré que les APAP offrent peu d'avantages pour réduire les symptômes psychotiques, produisant une taille d'effet modérée en comparaison avec placebo mais pas d'effet supérieur par rapport à administration orale, et avec un plus grand risque d'effets secondaires. (172) Dans notre étude ceci peut s'expliquer par le fait que les patients sous la voie injectable retard sont en majorité sous NAP (56%) substances classiques (antipsychotiques de premières générations) non sélectives et donc susceptibles d'être à l'origine d'effets secondaires.

L'analyse du suivi entre les patients sous voie retard et les patients sous voie orale montre qu'il y a une différence significative, les patients sous voie injectable retard ont un suivi plus régulier dans 55% des cas (voie orale : 38%).

Ceci est en accord avec la littérature (173, 174), ainsi l'administration d'un médicament par voie retard favorise les contacts réguliers entre le patient et l'équipe de soins, qui peut s'assurer de l'administration de l'antipsychotique ou être alertée et intervenir de manière appropriée en cas de non observance.

De plus des relations de qualité avec le personnel soignant, ainsi qu'un suivi régulier du patient contribuerait à une meilleure observance.

L'existence ou l'absence d'un même médecin traitant référent n'est pas un facteur influençant le choix de la voie d'administration du traitement, en effet la majorité des patients que ce soit sous voie retard (78%) ou sous voie orale (75%) ont le même médecin traitant référent. Ceci peut s'expliquer que le choix de la forme d'administration s'est fait selon d'autres critères cliniques (tolérance, observance, choix du patient...) ou économique.

#### **4. Les échelles d'évaluation :**

Il n'y a pas de différences statistiquement significative selon la forme de la schizophrénie, cette dernière n'influence pas le choix de la forme d'administration. Ceci est en accord avec les données de la littératures **(175)**. Ceci peut s'explique par le fait que les antipsychotiques qu'ils soient sous voie orale ou voie injectable retard, peuvent être prescrit indifféremment dans la forme positive et négative, mais conditionné par le type de molécule (dose inhibitrice ou anti productive).

La comparaison de la forme d'administration avec les résultats de l'échelle MARS, nous n'avons pas trouvé une différence significative de l'observance (voie orale observant : 48%, voie injectable retard observant : 52%) ni de l'inobservance.

Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature qui ont démontré la non supériorité de la voie retard (APAP) sur l'observance :

La mauvaise observance étant due à plusieurs facteurs (effets secondaires, mauvais insight...). **(176)** et dans nos résultats nous avons un taux d'effets secondaires important dans la voie retard, la non disponibilité du traitement injectable retard fait que le patient même observant peut rater une injection. La voie retard n'améliore pas l'observance mais la rend visible **(177)**.

Par contre d'autres données de la littérature sont en désaccord, elles montrent que la prescription d'un APAP permet effectivement d'améliorer significativement l'observance.

L'insight est corrélé de façon positive (bon) dans la population sous voie injectable retard. Ceci est en adéquation avec la littérature **(155)**. Ceci peut s'expliquer par le fait que cette population possède beaucoup de bon facteurs qui influence l'insight à savoir le suivi régulier, un médecin traitant référent.

Dans la population globale indépendamment de la forme d'administration, la qualité de vie est altérée dans les deux sous domaines (vie sentimentale, vie amicale) en accord avec l'étude Algérienne portant sur la schizophrénie et troubles anxieux. **(132)**

Il n'y a pas de différence significative de cette altération dans les deux voies d'administration ceci est en accorde avec les données de la littérature qui s'accorde sur le fait que les deux voies ont la même efficacité sur la qualité de vie du schizophrène.

Par contre les résultats de notre étude sont en désaccord avec d'autres études qui ont mis en évidence une amélioration de la qualité de vie après l'instauration des APAP **(178)**.

En effet cette altération de la perception de la qualité de vie est plus liée à l'impact de la pathologie schizophrénique et le dysfonctionnement social qu'elle engendre ; le traitement seul ne semble pas être suffisants pour améliorer tous les aspect de la vie du patient d'où l'intérêt de compléter la chimiothérapie, tout en tenant compte des aspect communicationnel intrafamiliaux et la prise en charge socio-thérapeutique en prenant en compte le réseau social dans lequel il évolue le patient.**(179)**

## **5. Analyse multivariée :**

Après régression logistique, deux variables ont une forte corrélation avec la forme d'administration : les effets secondaires et le suivi ambulatoire.

Suivi : Odds ratio  $>1$  c'est facteur de risque.

Forme d'administration  $> 1$  c'est facteur de risque.

La variable dépendante est les effets secondaires

L'analyse de la régression logistique, a montré la présence d'un facteur deux facteurs de risques :

Le suivi irrégulier dans la voie orale Odds ratio  $> 1$

La voie retard Odds ratio  $> 1$

La forme injectable retard est corrélé significativement aux effets secondaires. Ce facteur de risque peut être diminuer voire éliminer par l'utilisation des APAP **(180)**.

Le suivi irrégulier est corrélé significativement aux effets secondaires, donc ces derniers ne sont pas détectés, ni corriger par les médecins, l'instauration d'un suivi régulier permet d'avoir des relations de qualités qualité avec le personnel soignant et contribuerait à améliorer l'observance des patients **(181)**.

## **Discussion de l'étude comparative entre les patients sous APAP et les patients sous NAP (la voie injectable retard) :**

### **1. Données cliniques :**

Il n'y a pas de différence significative entre le nombre d'hospitalisation des patients sous NAP versus patient sous APAP. Cependant dans la littérature il n'y a pas eu d'études qui ont comparé les NAP et les APAP. Il y a eu des études qui ont comparé l'efficacité des NAP versus voie orale, Adams et al ont trouvé une diminution du nombre d'hospitalisation des patients sous NAP (155) et des études comparant APAP versus orale, Kichimoto Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia (163) qui a montré la supériorité de la voie retard sur la réduction du nombre d'hospitalisations. D'autres ne trouvent pas cette supériorité.

Cependant, cette diminution du taux du nombre d'hospitalisation avec la voie injectable retard (soit APAP ou NAP) reste une information controversée, certaines études démontrant effectivement la supériorité, d'autres non/ Ceci peut s'expliquer par le fait que la réhospitalisation ou la rechute qui nécessite l'hospitalisation est le résultat d'une multitude de facteurs (165) et qu'elles restent tout de même fréquentes quelle que soit la forme d'administration ou le type de traitement utilisée.

Il n'y a pas de différence significative entre la durée d'hospitalisation des patients sous NAP versus patient sous APAP. Cependant dans la littérature, il n'y a pas eu des études qui ont comparé les NAP et les APAP. L'étude de Davis a montré la supériorité des APAP sur la durée d'hospitalisation. La méta-analyse de Fusar (162) a conclu à la non supériorité d'aucune voie. L'utilisation de la voie retard offre des possibilités pour le traitement de la schizophrénie bien que les preuves actuelles concernant leur supériorité soient toujours contradictoires et limitées (182).

La comparaison des effets secondaires entre les APAP et les NAP montre une différence significative ( $p=0,014$ ). On retrouve une prépondérance des effets secondaires dans les NAP résultat attendu et conforme à la littérature. Ceci peut s'expliquer par le fait que les NAP sont des antipsychotiques de premières générations et ce sont des molécules non sélectives par rapport aux APAP qui sont des antipsychotiques de deuxième générations. (67)

### **2. Qui a décidé de la mise sous voie retard ?**

La prise de décision est prise en majorité par le médecin 50,50% des cas et la famille 45,54% des cas et seul 2% des patients demandent d'être mis sous voie retard.

Ceci est en désaccord avec la littérature. L'étude de Das et al a montré que la décision partagée avec le patient améliore l'observance. Dans notre étude ceci est liée au type de relation médecin malade principalement de type directif, les patients sont très peu ou pas consultés Concernant leur traitement (NAP/APAP) et que d'autres part la mauvaise observance et les multiples hospitalisations font que la famille est souvent dépassée et en tendance à opter et demander ce

type de traitement (les ateliers de psychoéducation informent les parents sur la voie retard). (181).

### **3. L'information du patient sur la mise sous voie retard :**

La majorité des patients (74%) ont été informés par le médecin sur leur mise sous voie retard. Ceci est ne concorde pas avec les données de la littérature, l'étude de Pae et al (183) qui a montré que l'information du patient n'est pas une pratique courante, elle doit s'inscrire dans le cadre de la décision médicale partagée et permet au patient de devenir acteur de sa prise en charge. La connaissance des patients sur la voie retard s'expliquer par la mise en place dans l'EHS d'atelier de psychoéducation.

### **4 La perception et croyance de la voie injectable retard par le patient :**

La perception de la voie retard par le patient reste nuancée autant de bonnes que de mauvaises perceptions et une grande majorité de patients neutres.

Ceci est en accord avec la littérature. L'étude de O.Canceil et al (184) a mis en évidence qu'il y a plusieurs facteurs limitant le recours à un NAP ou APAP tel que : le sentiment de contrainte et perte de liberté, le caractère intrusif ou douloureux de l'injection.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients sont sensibilisées à la voie retard par le biais des programmes de psychoéducation dispensé à l'EHS.

**Tableau XXXIII : Tableau comparative entre notre étude et d'autres études.**

Titre de l'étude	L'auteur et l'année	Type de l'étude	Population étudiée	Site de l'étude	Résultats
Risque de réhospitalisations avec antipsychotiques de deuxième génération et à effet retard.	Conley et al (2003)	Observationnelle	411 groupes	USA	Nombre d'hospitalisation chez les patients sous voie orale est faible par rapport aux patients sous NAP
Efficacité antipsychotique dans la prise en charge ambulatoire de la schizophrénie : résultats des études observationnelles par rapport aux études randomisées	SOHO study (Haro et al 2006, 2007)	Observationnelle		10 des pays Européen	L'efficacité de la voie orale et voie injectable retard (APAP) sur la rechute et la réhospitalisations est la même
Injectable à action prolongée versus Antipsychotiques oraux dans la schizophrénie	Taishiro Kishimoto, 2013	Meta-analyse	5940 Patients	28 pays	Une forte supériorité des APAP sur les antipsychotiques oraux
Efficacité et innocuité des médicaments à action prolongée de deuxième génération Injections dans la schizophrénie	Paolo Fusar-Polia, 2012	Meta-analyse	6313 patients	USA	Les APAP offrent peu d'avantages par rapport aux antipsychotiques oraux voir un risque d'effets secondaires plus grand
Médicaments antipsychotiques oraux ou à effet retard pour la schizophrénie— Un aspect critique revue systématique et méta-analyse d'essais	Claudia Leucht a,	Meta-analyse	1700 Patients	USA	La supériorité des APAP sur voie orale controversé

randomisés à long terme					
Notre étude : L'intérêt clinique et socio-économique des patients sous voie orale et des patients sous voie injectable retard chez les patients schizophrènes	N. Boussa	Etude de cohorte type observationnelle prospective	200 Patients	Constantine Algérie	Nous avons trouvé que la durée d'hospitalisation et le suivi ambulatoire régulier sont corrélé positivement avec la voie injectable retard cependant nous avons trouvé plus d'effets secondaires chez les patients sous NAP



## **La validité et les limites des résultats :**

Nous estimons que les résultats ne sont pas généralisables :

### **1. Biais de sélection :**

L'échantillonnage a concerné une série hospitalière non représentative de l'ensemble des patients souffrants de schizophrénie.

En effet il s'agit de patients avec multiples rechutes, un mauvais insight, une réticence pathologique.

Les accompagnateurs sont souvent peu coopérant.

### **2. Biais de confusion :**

Le niveau d'instruction moyen à bas des patients sélectionnés constitue un sérieux frein à la compréhension des échelles.

Les échelles n'ont pas été traduites en arabe dialectale.

## **CONCLUSION**

Ces dernières années, les objectifs de la prise en charge de la schizophrénie ont évolué, de la rémission clinique vers le rétablissement qui regroupe :

- La rémission symptomatique durable
- La prévention des rechutes
- La restauration des capacités fonctionnelles
- L'optimisation des conditions de vie quotidienne et sociale
- Le réengagement dans une vie active

Les rechutes sont fréquentes, et leur prévention est un enjeu majeur afin de limiter les réhospitalisations multiples responsable de coût majeur pour le patient, mais aussi pour leur entourage et la société.

La plupart des patients atteints de schizophrénie ont besoin d'un traitement pharmacologique sur de très longues périodes, et les antipsychotiques représentent aujourd'hui le pilier des soins médicamenteux.

Leur développement a amélioré de manière significative la qualité de vie des patients, leur contribution précieuse ayant été démontrée à tous les stades de la pathologie.

Notre étude a eu le mérite, de prouver que bien que les antipsychotiques par voie orale ou injectable ont la même efficacité sur la prévention des hospitalisations, la voie retard à une efficacité supérieure sur la durée des hospitalisations

Le suivi régulier et les APAP influencent positivement l'observance (les APAP ont moins d'effets secondaires)

L'observance étant un problème récurrent chez les schizophrènes, les antipsychotiques injectables à action prolongée peuvent ainsi jouer un rôle important dans l'amélioration de l'observance. L'amélioration de la qualité de vie des patients.

Les enjeux actuels des APAP restent au-delà de l'obtention de la rémission symptomatique mais le maintien au long cours de celle-ci, prérequis essentiel à une réinsertion des patients.

Notre étude nécessite certes une population plus large mais constitue indéniablement un indicateur essentiel quant à l'intérêt de la voie retard par rapport à la voie orale.

**RECOMMENDATIONS  
ET  
PERSPECTIVES**

Notre travail avait pour objectif une connaissance de l'intérêt clinique et socio-économique des antipsychotiques à action rapide versus à action prolongée chez le schizophrène par l'étude de leurs caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques et à travers les résultats de notre étude nous permettons de proposer les recommandations suivantes :

- Favoriser l'utilisation des APAP par rapport aux NAP, pour réduire les hospitalisations et favoriser la prise en charge ambulatoire, réduire le coût et le fardeau économique de la schizophrénie
- Optimiser la disponibilité des APAP au niveau des officines afin d'éviter la rupture.
- Former de façon continue les médecins psychiatres notamment en psychopharmacologie en particulier sur leur intérêt dans le but de rationaliser la prescription médicamenteuse.
- Revaloriser et mettre en place des structures de soins intermédiaires permettant une prise en charge axée sur la resocialisation des patients.
- Actualiser et revoir la sectorisation des consultations pour améliorer les soins des patients (rapprocher les patients des lieux des soins post cures).
- Faire un travail d'encouragement et d'incitation auprès des psychiatres sur la nécessité de la prescription de les APAP, en valorisant l'application des consensus et des lignes directrices.
- Améliorer la perception des patients et leurs familles quant à la voie injectable retard par le biais des programmes psychoéducatifs (axé sur le volet médicament voie retard).
- Favoriser la prise de décision médicale partagée qui va permettre au patient de devenir partenaire de sa prise en charge.

Bien entendu toutes ces recommandations sont à intégrer dans notre contexte socio-culturel et économique et adapter à notre pratique de la psychiatrie en Algérie

## **Références Bibliographique :**

1. World Health Organization. Principaux repères sur la schizophrénie. 2022. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Charrier N, Chevreul K, Durand-Zaleski I. Le coût de la schizophrénie : revue de la littérature internationale - EM consulte [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/809062/lecout> de la schizophrénie revue de la littérature
3. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *AJP*. Sept 2020;177(9):868-72
4. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 1991;17(2):325-51.
5. Buis C, Gourion D, Vaiva G. État des lieux des recommandations pour l'utilisation des APAP. *L'Encéphale*. janv. 2009;35: S91-5.
6. 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. *Schizophrenia Research*. 1 avr. 2011;127(1):83-92.
7. Ho B-C, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. Févr 2011;68(2):128-37.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013. 1520 p.. Disponible sur: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
9. Favrod J, Maire A. Se rétablir de la schizophrénie: Guide pratique pour les professionnels. Elsevier Masson; 2012. 329 p.
10. Rössler W. Epidemiologie der Schizophrenie. 2011; Disponible sur: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/58497>
11. Y Merdji. Etude des psychoses à travers l'est algérien. Service de psychiatrie et de psychologie médicale, CHU Ben Badis. Constantine. 1990.
12. Tayebi Ait aoudia SM. Prévention des rechutes schizophréniques à propos de 500 patients de l'EHS Mahmoud Boucebci. [EHS Mahmoud Boucebci]: Alger; 2011.
13. Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures : A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on

- Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders. *Psychol Med.* nov. 1986 [cité 24févr2020];16(4):909-28. Disponiblesur:[https://www.cambridge.org/core/product/identif/identif/S0033291700011910/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identif/identif/S0033291700011910/type/journal_article) Lee PW, Lieh-Mak F, Yu KK, Spinks JA. Patterns of outcome in schizophrenia in Hong Kong. *Acta Psychiatr Scand.* oct. 1991;84(4):346-52.
14. Lieberman JA. Prediction of outcome in first-episode schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 1993;54(3, Suppl):13-7.
  15. Marneros A, Deister A, Rohde A, Steinmeyer EM, Jünemann H. Long-term outcome of schizoaffective and schizophrenic disorders: a comparative study. I. Definitions, methods, psychopathological and social outcome. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1989;238(3):118-25.
  16. Jalenques I E, Legrand G, Tourtauchaux R. Schizophrénie et vieillissement : aspects cliniques. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/219450/schizophrénie-et-vieillissement-aspects-cliniques>
  17. Tabbane K, Joobor R, Spadone C, Poirier MF, Olié JP. [Mortality and cause of death in schizophrenia. Review of the literature]. *Encephale.* Févr 1993;19(1):23-8.
  18. Hautecouverture S, Limosin F, Rouillon F. Épidémiologie des troubles schizophréniques - EM consulte [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/102970/epidemiologie-des-troubles-schizophréniques>
  19. Gottesman II, Shields J. Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle. Cambridge: Cambridge University Press. Août 1983;13(3):690-2. Disponible sur: [https://www.cambridge.org/core/product/identif/identif/S0033291700048133/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identif/identif/S0033291700048133/type/journal_article)
  20. Birley JLT, Brown GW. Crises and Life Changes preceding the Onset or Relapse of Acute Schizophrenia: Clinical Aspects. *Br J Psychiatry.* Mars 1970 [cité 27 févr 2020];116(532):327-33. Disponible sur: [https://www.cambridge.org/core/product/identif/identif/S0007125000190932/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identif/identif/S0007125000190932/type/journal_article)
  21. Potvin S, Stip E. Schizophrénie et toxicomanie : une relecture du concept d'automédication. *L'Encéphale.* 2003; cahier 1:12.
  22. Arseneault L. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ.* 23 nov. 2002; 325(7374):1212-3. Disponible sur: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.325.7374.1212>.
  23. Dalery J, D'Amato T, Saoud M. Pathologies schizophréniques. Lavoisier; 2012. 384 p.
  24. Thibaut F. Données génétiques de la schizophrénie. EMC - Psychiatrie. Janv. 2007;

25. Weinberger DR. Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. Juill 1987.
26. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia. In: *International Review of Neurobiology*. Elsevier; 2007
27. Meador-Woodruff J. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Research Reviews*. Mars 2000;31(2-3):288-94.
28. Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*. Sept 1997;17(3):141-50.
29. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. Avr 2005;6(4):312-24.
30. Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA. Decreased Glutamic Acid Decarboxylase67 Messenger RNA Expression in a Subset of Prefrontal Cortical  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Neurons in Subjects with Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1 mars 2000)
31. Kemali D, Maj M, Galderisi S, Ariano MG, Starace F. Factors associated with increased noradrenaline levels in schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Janv. 1990.
32. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of Anticholinergic Load With Impairment of Complex Attention and Memory in Schizophrenia. *AJP*. Janv 2004
33. Pralong D, Tomaskovic-Crook E, Opeskin K, Copolov D, Dean B. Serotonin2A receptors are reduced in the planum temporale from subjects with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. Juill 2000.
34. Rasmussen H, Erritzoe D, Andersen R, Ebdrup BH, Aggernaes B, Oranje B, et al. Decreased Frontal Serotonin2A Receptor Binding in Antipsychotic-Naive Patients With First-Episode Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1 janv 2010.
35. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *AJP*. Janv 2000
36. Sheng J, Zhu Y, Lu Z, Liu N, Huang N, Zhang Z, et al. Altered volume and lateralization of language-related regions in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*. Août 2013



37. Gurevich EV, Joyce JN. Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: A postmortem study. *Biological Psychiatry*. Oct 1997
38. Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. Janv 2006
39. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. avr. 2013
40. Foster R, Kandaneeratchi A, Beasley C, Williams B, Khan N, Fagerhol MK, et al. Calprotectin in microglia from frontal cortex is up-regulated in schizophrenia: evidence for an inflammatory process ? *European Journal of Neuroscience*. déc. 2006
41. N. Franck. Clinique de la schizophrénie [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/737505/clinique-de-la-schizophrénie>
42. Guelfi J-D, Rouillon F, Mallet L. Manuel de psychiatrie. Elsevier Health Sciences; 2021. 1051 p.
43. Kocak F, Fagnère C. La schizophrénie, une psychose chronique. *Actual Pharm*. 1 janv 2019;58(582):48-53
44. Covington MA, He C, Brown C, Naçi L, McClain JT, Fjordbak BS, et al. Schizophrenia and the structure of language: The linguist's view. *Schizophr Res*. Sept 2005;77(1):85-98.
45. Barch DM, Ceaser A. Cognition in Schizophrenia: Core Psychological and Neural Mechanisms. *Trends Cogn Sci*. Déc. 2013;16(1)27-34.
46. Raffard S, Bayard S, Capdevielle D, Garcia F, Boulenger J-P, Gely-Nargeot M-C. La conscience des troubles (insight) dans la schizophrénie : une revue critique. *L'Encéphale*. Oct 2008;34(5):511-6.
47. Feinstein AR. Clinical biostatistics. V. The architecture of clinical research (concluded). *Clin Pharmacol Ther*. Oct 1970;11(5):755-71

48. Fenton WS. Comorbid conditions in schizophrenia: Current Opinion in Psychiatry. Janv 2001;14(1):17-23. Disponible sur: <http://journals.lww.com/00001504-200101000-00004>).
49. Siris SG, Addington D, Azorin J-M, Falloon IRH, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. Schizophrenia Research. Mars2001;47(2-3):185-97. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996400001353>).
50. Mueser KT, Lu W, Rosenberg SD, Wolfe R. The trauma of psychosis: Posttraumatic stress disorder and recent onset psychosis. Schizophrenia Research. Févr 2010;116(2-3):217-27
51. Bottas A, Cooke RG, Richter MA. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? J Psychiatry Neurosci. Mai 2005;30(3):187-93.
52. De Haan L, Beuk N, Hoogenboom B, Dingemans P, Linszen D. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: A prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. The Journal of clinical psychiatry. 1 mars 2002
53. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. Schizophr Bull. 1996;22(3):413-30.
54. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, et al. Prevalence and Correlates of Diabetes in National Schizophrenia Samples. Schizophrenia Bulletin. 1 janv 2000
55. Green AI. Schizophrenia and comorbid substance use disorder: effects of antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 6:21-6.
56. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. Nicotine & Tobacco Research. 1 déc. 2008
57. Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie : aspects thérapeutiques. L'Encéphale. Sept 2007;33(4):629-32.
58. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia - a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica. Août 2009

59. Lambert PA, Revol L. Classification psychopharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications thérapeutiques générales dans la psychose. *Presse Med* 1960;41:1509–11
60. Deniker P, Delay J. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie : Les nouveaux médicaments psychotropes, par Jean Delay, Pierre Deniker. Masson et Cie Laval, Barnéoud; 1961.
61. Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1978 ;135:165-73
62. Deniker P, Ginestet D. Les effets psychiques des neuroleptiques. *Confront Psychiatr* 1975;13:135 53.
63. Petit M, Colonna L. Critères de choix d'un neuroleptique. In: Entretiens de Bichat, Thérapeutique. Paris: Expansion Scientifique Française; 1978. p. 306–8.
64. N. Franck, F. Thibaut. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC - Psychiatrie. 2005;2:300-39
65. E-VIDAL [Internet]. Disponible sur: <https://www-evidal-fr.docadis.ups-tlse.fr/>
66. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM, Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis ([http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61764-X/](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61764-X/)) abstract, *Lancet*, 2009;373:31-41
67. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. Prescrire les psychotropes [Internet]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/prescrire-les-psychotropes-9782294759970.html>
68. Franck N, Fromager F. Prescrire les antipsychotiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/prescrire-les-antipsychotiques-9782294746338.html>
69. Senon P.J.L. Université de Poitiers Faculté de Médecine. Les neuroleptiques.
70. Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution?. Paris: Acanthe édition; 2001. p. 171–89.
71. P.Lalande, G-F Pinard. Psychiatrie clinique Approche bio-psycho-sociale. TC. Média livres inc 2016. P. 1461-1463.
72. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé publique. Commission de la transparence. Avis du 30 novembre 2011. Commandité par l'HAS

73. Raja M, Azzoni A. Novel antipsychotics and acute dystonic reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:393-7
74. Stanniland C, Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2000;22:195-214.
75. Petit M, Dollfus S, Langlois S, Moity F. Neuroleptiques. In: Senon JL, Sechter D, Richard D, editors. *Thérapeutique psychiatrique*. Paris: Hermann; 1995. p. 369-422.
76. Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl9):16-20.
77. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159:109-15
78. Schwenkreis P, Assion HJ. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:73-82.
79. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotics on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70:1-7.
80. Barnes TR. *Antipsychotic drugs and their side-effects*. London: Academic Press; 1993 (287p).
81. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine in treatment resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:62-7.
82. Häfner H, Maurer K. Epidemiology of positive and negative symptoms in schizophrenia. In: Shriqui C, Nasrallah HA, editors. *Contemporary issues in the treatment of schizophrenia*. Washington: Publication American Psychiatric Press; 1995. p. 125-54.
83. Dieirick M, Ansseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P. *Manuel de Psychopharmacothérapie*. Gent: Academia Press; 2003 (678p).
84. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52
85. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;43(5suppl1):1-45.

86. Ginestet D, Kapsambelis V, Brion N. Neuroleptiques. Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. 2e éd. Paris: Expansion scientifique française, 1988, 1209-32
87. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC(Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-B-10, 2005: 12p
88. Coryell W, Miller DD, Perry PJ. Haloperidol plasma levels and dose optimization. *Am J Psychiatry* 1998;155:48-53
89. Geddes J, Freemantle Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6
90. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
92. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull* 2003;29:15-31
93. Olié J-P, Gallarda T, Duaux E. Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e éd.). Lavoisier; 2012. 499 p
94. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. mars 2001;158(3):360-9.
95. Stahl S. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e édition. Paris: Lavoisier; 2015. 608 p.
96. Masand PS, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial Adherence to Antipsychotic Medication Impacts the Course of Illness in Patients With Schizophrenia: A Review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(4):147-54.
97. Charpentier A, Goudemand M, Thomas P. L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. févr 2009;35(1):80-9.
98. Sacchetti, Emilio, Heinz Grunze, Stefan Leucht and A. De Vita. Long-acting injection antipsychotic medications in the management of schizophrenia. (2015).
99. Marder, S. R., Hubbard, J. W., Van Putten, T. & Midha, K. K. Pharmacokinetics of long-acting injectable neuroleptic drugs: clinical implications. *Psychopharmacology (Berl.)* 98, 433–439 (1989).

100. Rössler W, Salize HJ, van Os J, et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):399—409.
101. Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la Transparence - Avis du 1er février 2012 : XEPLION; 2012 [Available from (updated February): <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/xeplion01022012avisct11046.pdf>].
102. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Direction Générale de la Santé. Rapport du GTNDO : analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique - définition d'objectifs; 2003 Available from : <http://www.eps-polelorraine.fr/actions/S0004/docs/observationlocale/rapportgtndo>].
103. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2010;16(5):306–24
104. Constant É. Enjeux cliniques du passage d'un antipsychotique à l'autre. *L'Encéphale*. 1 déc 2013;39(6):439-44.
105. Edlinger M, Baumgartner S, Eltanaihi-Furtmüller N, Hummer M, Fleischhacker WW. Switching between second-generation antipsychotics: why and how? *CNS Drugs*. 2005;19(1):27-42.
106. Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 1:4-17.
107. VIDAL - Recherche : neuroleptique [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:neuroleptique>
108. 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*. dec 2013;39(4):189-203
109. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM, et al. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(suppl 3):1-24.
110. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic longacting injections. *Br J Psychiatry*. nov 2009;195(S52): s63-7.

111. Gaebel W, Jänner M, Frommann N, Pietzcker A, Köpcke W, Linden M, et al. First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res*. 1 janv 2002 ;53(1) :145-59.
112. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques ; 2010.
113. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res* 2013; 149:1–14.
114. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001; 15:469–94.
115. Pignon B, Tebeka S, Schurhoff F, Szöke A. Traitement pharmacologique de la schizophrénie. *Thérapeutique En Psychiatr. Différents Modèles Appl. Prat.* Elsevier Masson ; 2015. p. 127–62.
116. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics* 2014;55:29–36.
117. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:8706.
118. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res* 2012;134:180–6.
119. Vanier C, Tourjman V. Electroconvulsivothérapie. p. 1226-1237. 2001
120. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques. *EMC- Psychiatr* [Internet]. avr 2015 [cité 21 févr 2018];12(2). Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/956163>
121. Nguimfack P. Évaluation de la notion de « schizophrénie résistante ». Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 juill 2004;162(6):441-52.
122. Charpeaud T, Genty J-B, Llorca P-M. Usage de l'électroconvulsivothérapie en psychiatrie. /data/traites/ps/37-75402/. 25 juill 2016 [cité 28 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1069324>
123. F. Petit jean, M.C. Bralet, Y. Hodé, V. Tramier. *Psychoéducation dans la schizophrénie.* Elsevier Masson SAS. :12.

124. Hervieux C, Bastien-Toniazzo M, Lancon C, Gendron AM, Martano B, Umido G. Un nouveau programme de Réhabilitation Sociale PRACS (Programme de Renforcement de l'Autonomie et des Capacités Sociales). *L'Encéphale*. Janv 2009; 35: S24-32. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700609755290>
125. Demily C, Franck N. Remédiation cognitive dans la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie*. Janv 2008; 5(1):1-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0246107208503853>
126. ECHELLES D'EVALUATION DE LA PSYCHOPATHOLOGIE Auteurs P HARDY D SERVANT (texte initial P CIALDELLA pour la révision de 1999). [Cité 27 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.coursehero.com/file/24904126/echeldoc/>
127. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, Dunn G, Bebbington PE, Fowler D, et al. A large-scale validation study of the medication adherence rating scale (MARS). *Schizophr Res* 2008;100:53-9.
128. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 5 mai 2000;42(3):241-7.
129. Owie GO, Olotu SO, James BO. Reliability and validity of the Medication Adherence Rating Scale in a cohort of patients with schizophrenia from Nigeria. *Trends Psychiatry Psychother*. 2018;40(2):85-92.
130. Bouvet C, Ettaher N, Diot E. Insight, dépression, estime de soi et satisfaction de vie chez des personnes souffrant de schizophrénie. *Évol Psychiatr*. 2010 Jul;75(3):471-83.
131. Boyer L, Simeoni MC, Loundou A, D'Amato T, Reine G, Lancon C, et al. The development of the S-QoL 18: A shortened quality of life questionnaire for patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 2010 Aug;121(1-3):241-50.
132. Boucif H. Schizophrénies et troubles anxieux Etude épidémiologique et clinique d'une population de schizophrènes suivis au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen entre 2010-2012. THESE Pour l'obtention du Doctorat En Sciences Médicales. :193
- 133 Coldefy M, Nestrigue C. La variabilité de la prise en charge de la schizophrénie dans les établissements de santé en 2011. 2011;8
- 134 Passerieux C, Caroli F, Giraud-Baro E. Les personnes atteintes de schizophrénie et la rechute. *L'Encéphale*. déc. 2009 [cité 28 févr 2020];35(6):586-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700609001833>



135. Rafrafi R, Zaghdoudi L, Mahbouli M, Bouzid R, Labbane R, El Hechmi Z. Pronostic social des schizophrénies en Tunisie : étude transversale à propos de 60 cas. *L'Encéphale*. Juin 2009 [cité 28 févr 2020];35(3):234-40. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700608001504>
136. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*. Janv 2011 [cité 27 févr 2020];93(1):23-58. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008210001681>
137. Aurélie Bourguignon, Philippe Joubert Aspects épidémiologiques et évolutifs de la schizophrénie. Dans *Pathologies schizophréniques* (2012), pages 37 à 43.
138. Ousmane DIN. Approche épidémiologique de la Schizophrénie au service de psychiatrie du CHU du Point G. THESE Pour l'obtention du Doctorat En Sciences Médicales. 2010. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie. CHU du Point G. Mali
139. Dounia Belghazi et coll. (Belghazi D, Moussaoui D, Kadri N. Spécificités épidémiologiques, cliniques et culturelles des patients hospitalisés au centre psychiatrique universitaire Ibn-Rochd de Casablanca. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. Mars 2016 [cité 28 févr 2020];174(2):100-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003448713003764>)
140. Charrier, N., Chevreul, K., & Durand-Zaleski, I. (2013). Le coût de la schizophrénie : revue de la littérature internationale. *L'Encéphale*, 39, S49–S56. D.
141. Marie-Laure Florea, Philippe Courtet. Schizophrénie et risque suicidaire. Dans *Suicides et tentatives de suicide* (2010), pages 128 à 133
142. Dobrin, R., Praud, N., Huynh, A.-C., & Prat, S. S. (2019). Passages à l'acte violent de sujets atteints de schizophrénie : un guide des facteurs de risques et de leurs évaluations. *La Revue de Médecine Légale*. doi:10.1016/j.medleg.2019.11.001
143. Hopko DR, Lachar D, Bailey SE, Varner RV. Assessing Predictive Factors for Extended Hospitalization at Acute Psychiatric Admission. *PS*. oct. 2001 [cité 28 févr 2020];52(10):1367-73. Disponible sur: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ps.52.10.1367>.
144. Narrow WE. Use of Services by Persons With Mental and Addictive Disorders: Findings From the National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. *Arch Gen Psychiatry*. 1 févr 1993 [cité 28 févr 2020];50(2):95. Disponible sur: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1993.01820140017002>

145. Sim K, Chan YH, Chua TH, Mahendran R, Chong SA, McGorry P. Physical comorbidity, insight, quality of life and global functioning in first episode schizophrenia: A 24-month, longitudinal outcome study. *Schizophrenia Research*. déc. 2006 [cité 28 févr 2020];88(1-3):82-9. Disponiblesur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996406003240>
146. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1996;22(3):413-30.
147. Bouhlel S, M'solly M, Benhawala S, Jones Y, El-Hechmi Z. Les facteurs liés aux tentatives de suicide dans une population tunisienne de patients atteints de schizophrénie. *L'Encéphale*. Févr 2013 [cité 28 févr 2020];39 (1):6-12. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700612000978>.
148. Heres S, Schmitz FS, Leucht S, et al. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Inter Clin Psychopharmacol* 2007 ; 22 (5) : 275-82
149. Samalin, L., Abbar, M., Courtet, P., Guillaume, S., Lancrenon, S., & Llorca, P.-M. (2013). Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN: prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale*, 39, 189–203. doi:10.1016/s0013-7006(13)70121-0
150. Chadya Aarab<sup>1,2,&</sup>, Fatima Elghazouani<sup>3</sup>, Rachid Aalouane<sup>1,2</sup>, Ismail Rammouz<sup>1,2</sup>. Facteurs de risque de l'inobservance thérapeutique chez les patients schizophrènes: étude cas- témoins. Centre psychiatrique universitaire Ibn Alhassan, Maroc.
151. American psychiatric association. A quick reference guide for treating schizophrenia (based on practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition). [www.psych.org](http://www.psych.org) (site web de l'APA) 2004:1—27.
152. F. Petitjean, M.C. Bralet, Y. Hodé, V. Tramier. Psychoéducation dans la schizophrénie [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/895834/psychoeducation-dans-la-schizophrenie>
153. MBOLA KOUOTANG ES. Etude de l'insight chez les patients schizophrènes hospitalisés au service de psychiatrie du CHU Med VI de Marrakech. THESE Pour l'obtention du Doctorat En Sciences Médicales 2013. Université Kadi Ayad Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.
154. Masand M, Roca M, Turner M, Kane J. Partial Adherence to Antipsychotic Medication Impacts the Course of Illness in Patients With Schizophrenia: a review primary care companion. *J Clinical Psychiatry*. 2009; 11(4):147-54. PubMed

155. Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, David AS. Systematic metareview of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *B J Psychiatry* 2001;179:290–9
156. Lin C-HL, Chen F-C, Chan H-Y, Hsu C-C. A Comparison of Long-Acting Injectable Antipsychotics With Oral Antipsychotics on Time to Rehospitalization Within 1 Year of Discharge in Elderly Patients With Schizophrenia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 1 août 2019;28.
157. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Les recommandations pour la pratique clinique—base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANAES, 1999: 1—31. (<http://www.anaes.fr>)
158. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques. Texte de la conférence de consensus. ANAES, janvier 2003:1—34
159. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Texte du consensus. Paris: ANDEM; 1994. pp. 1—32
- 160 . Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures: A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders. *Psychol Med*. nov. 1986;16(4):909-28. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/product/identifiant/S0033291700011910/type/journal-article>
161. D. Delessert, V. Pomini, F. Grasset, P. Baumann. Traitement pharmacologique de la schizophrénie : évaluation comparative de la qualité des recommandations de pratique clinique [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/151059/traitement-pharmacologique-de-la-schizophrenie-eva>
162. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. mars 2013;28(2):57-66.
163. Taishiro Kishimoto, MD; Masahiro Nitta, MS; Michael Borenstein, PhD; John M. Kane, MD; and Christoph U. Correll, MD A Systematic Review and Meta-Analysis of Mirror-Image Studies
- 164 . Peron-Magnan P. Le cas des neuroleptiques à action prolongée et des (traitements d'entretien. *L'Encéphale* 1991;XVII:263–6

165. Linguanotto L. Enquête sur la pratique et les représentations des neuroleptiques à action prolongée. 19 oct 2006. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01266441>
166. Davis, J. M., Matalon, L., Watanabe, M. D., Blake, L. & Metalon L [corrected to Matalon, L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 47, 741–773 (1994)
167. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001;15:469–94.
168. Roberts E, Eden Evins A, McNeill A, Robson D. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for smoking cessation in adults with serious mental ill-ness: a systematic review and network meta-analysis. *Addict Abingdon Engl*2016;111:599–612
169. Mikhail SW, Kennedy HG. Homicide, novel antipsychotics, and non-compliance. *Lancet* 2000;355. April 1:1189
170. Esposito, E., & Vanelle, J.-M. (2003). Les neuroleptiques d'action prolongée : quelle actualité ? *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 161(7), 522–527. doi:10.1016/s0003-4487(03)00135-5
171. Zaafrane, F. et al. Avantages des neuroleptiques à action prolongée dans le traitement des schizophrénies : à propos d'une étude comparative. *Journal de Pharmacie Clinique* 20, 33–8 (2001)
172. Zhornitsky, S., & Stip, E. (2012). Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Special Populations at Risk for Treatment Nonadherence: A Systematic Review. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 1–12. doi:10.1155/2012/407171
173. S.Heres, M Lambert, R Vauht. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* [Internet]. nov 2014; 29 Suppl 2. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455704/>
174. Higashi, K. et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 3, 200–218 (2013)
175. Emsley et al. *Clin. Ther-* 2008 ; 30(12) ; 2378-2386

176. Tihonen et al. *Schizophr Res Treatent*. 2011 ; 168 (6) :603-609
177. Hiemke C. Consensus guideline based therapeutic drug monitoring (TDM) in psychiatry and neurology. *Curr Drug Deliv* 2016;13:353–61
178. 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. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 juill 2008;32(5):1231-5.
179. Viala A, Cornic F, Vacheron M-N. Treatment Adherence with Early Prescription of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Recent-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Research and Treatment*. 3 avr 2012; 2012:e368687.
180. Franck (1994) Nicolas. Efficacité et effets secondaires des antipsychotiques dans la schizophrénie (2019), p 323-338
181. 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.
182. Miyamoto, S. & Wolfgang Fleischhacker, W. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* 4, 117–126 (2017)
- 183 Pae C-U. Patient Preference and Satisfaction in Decision-Making Process. *J Korean Med Sci*. juill 2014;29(7):1030-1.
184. O. Canceil, F. Limosin, C. Passerieux Quels sont les facteurs limitant le recours à un APAP et comment les dépasser ? *L'Encéphale* (2009) Supplément 3, S101–S107

# ANNEXES

## **ANNEXE I**

### **Questionnaire de recueil des données**

#### **I/ Données sociodémographiques**

##### **1/ Identifiant**

- Numéro de dossier
- Nom
- Prénom
- Date de naissance/âge
  - [18-28]
  - [29-39]
  - [40-50]
  - [51-61]
  - 60 et plus
- Sexe :
  - F
  - M

##### **2/ Etat civil**

- Célibataire
- Marié(e) si OUI le Nombre d'enfants :
- Divorcé(e)
- Séparé(e)
- Sans réponse

##### **3/ Milieu de vie**

- Rural
- Urbain

##### **4/ cohabitation :**

- Seul
- En famille
- Autres

##### **6/ Niveau d'instruction**

- Aucun
- Primaire
- Moyen
- Secondaire
- Universitaire
- Imprécisé

7/ Situation professionnelle actuelle

- En activité
- En congé maladie de moins de 3 mois
- En congé de longue durée
- En invalidité
- Au chômage
- Autre
- Imprécisé

8/ Revenu mensuel : - NON

- OUI

Si OUI préciser :

- Moins de 10.000 Da
- De 10.000 à 19.999 Da
- 20.000 à 29.999 Da
- 30.000 à 39.999 Da
- Plus de 40.000

- Sans réponse



- 9/ Couverture sociale : - NON
- OUI : (CNAS, CASNOS, Caisse militaire, Caisse étrangère)
- Imprécisé

## II/ Données cliniques :

- 1/ Motif d'hospitalisation : - Refus /arrêt thérapeutique
- Potentiel dangereux : \* HA
- \* TS

- Refus alimentaire

Agitation

Fugue

Non précisé

Jamais hospitalisé

3/ Le nombre d'hospitalisation jamais hospitalisé

NON PRECISE

- 4/ La durée d'hospitalisation : - jamais hospitalisé
- moins ou égale 30 jours
- Plus de 30 jours
- imprécisé

- 5/Intervalle moyen entre les hospitalisations - inf à 1 an
- sup ou égale à 1 an
- imprécisé

- 7/La date de la dernière hospitalisation : non précisé :
- Jamais hospitalisé

- 8/ Avez-vous un médecin traitant : - OUI
- NON
- Non précisé

- 9/ Antécédents personnels toxiques :
- NON
  - OUI
  - non précisé

- 10/ Antécédents personnels somatiques :
- NON
  - OUI
  - non précisé

11/ Antécédents familiaux psychiatriques

- NON
- OUI
- non précisé

12/ Les antécédents personnels de tentatives de suicide (TS)

- NON
- OUI
- non précisé

Si OUI préciser :

- Le nombre : : NON Précisé : pas de Ts
- Date de la TS : : Non précisé
- : pas de TS

**III/ Données thérapeutiques :**

- 1/ patient a-t-il arrêté son traitement :
- NON
  - OUI
  - non précisé

Si OUI préciser le motif :

- Effet secondaire
- Mauvais insight
  
- Mauvaise alliance thérapeutique
  
- Non disponibilité du produit
  
- Le cout
  
- Autres
  
- Impécisé

2/ Historique du traitement pris au cours de la maladie :

Neuroleptiques (citez les médicaments):

- Classe du neuroleptique (Préciser si bithérapie)
  - Typiques
  - Atypiques
  - Non précisé
  
- Forme d'administration
  - Comprimés/Gélules
  - Solution buvable
  - Neuroleptiques retards (NAP/APAP)
  - Non précisé

Neuroleptiques retards (NAP/APAP)

Type de neuroleptique retard : Nap                      Apap      non précisé

- Qui a décidé ? patient
  - Medecin
  - Non précisé
  - Pas de neuroleptique retard
  
- Patient informé :      - OUI      - NON      -NON PRECISE      -

- Vision du patient : bonne mauvaise non précisé

3/ Effets secondaires liées au traitement : - NON  
- OUI  
- NON PRECISE

4/ Le patient a bénéficié de :

- Psychothérapies :
  - OUI
  - NON
  - NON PRECISE

5/ Quelle a été la périodicité du suivi ?

- Régulier
- Irrégulier
- Aucun
- Non précisé

- ❖ ECT
- ❖ Psychothérapie
- ❖ Autres

## **VI/ Echelles :**

1- PANSS

- Echelle positive
- Echelle négative

2-MARS

3-Echelle insight

4-Qualité de vie



## **ANNEXE III**

### **L'échelle d'évaluation de l'adhésion aux médicaments (MARS)**

1. Vous est-t-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ? Oui/ Non
2. Négligez-vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ? Oui/ Non
3. Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez-vous parfois votre traitement ? Oui/ Non
4. Vous est-t-il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ? Oui/ Non
5. Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade. Oui/ Non
6. Ce n'est pas naturel pour mon corps et pour mon esprit soient équilibrés par des médicaments. Oui/ non
7. Mes idées sont plus claires avec les médicaments. Oui / Non
8. En continuant à prendre les médicaments je peux éviter de tomber à nouveau malade. Oui/ Non
9. Avec les médicaments je me sens bizarre comme un Zombie. Oui/ Non
10. Les médicaments me rendent lourd et fatigué. Oui/ Non

La MARS est un instrument multidimensionnel d'auto-évaluation comportant 10 items décrivant trois dimensions :

- Le comportement d'adhésion aux médicaments (items 1-4),
- L'attitude envers la prise de médicaments (items 5-8) et
- Les effets secondaires négatifs et les attitudes envers les médicaments psychotropes (items 9-10).

## ANNEXE IV

### Questionnaire de Qualité de Vie : S-QoL 18

Remplir l'heure exacte de début de remplissage du questionnaire : \_\_\_\_ h \_\_\_\_ mn

Cochez pour chaque question la case qui correspond le plus à ce que vous ressentez actuellement. Si vous n'êtes pas concerné(e) par une question, entourez le numéro de cette question.

<i>Actuellement,...</i>	Beaucoup Moins	Moins	Un peu moins	Autant	Plus
	... que souhaité				
1. j'ai confiance en la vie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. je me bats pour réussir dans la vie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. je fais des projets professionnels et/ou personnels pour l'avenir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. je suis bien dans ma tête	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. je suis libre de prendre des décisions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. je suis libre d'agir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. je fais des efforts pour travailler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. je suis en bonne forme physique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. je suis plein(e) d'énergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. je suis aidé(e) par ma famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. je suis écouté(e) par ma famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. je suis aidé(e) par mes amis (proches)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. j'ai des amis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. j'ai une vie sentimentale satisfaisante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. je réalise mes projets familiaux, sentimentaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<i>Actuellement,...</i>	Beaucoup Plus	Plus	Un peu plus	Autant	Moins
	... que prévu				
16. j'ai des difficultés à me concentrer, à réfléchir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. je suis coupé(e) du monde extérieur	?	?	?	?	?	?
18. j'ai du mal à exprimer ce que je ressens	?	?	?	?	?	?

Remplir l'heure exacte de fin de remplissage du questionnaire :   h   mn

Commentaires .....

.....



SCORING

<i>Actuellement,...</i>	Beaucoup Moins	Moins	Un peu moins	Autant	Plus
	... que souhaité				
1. j'ai confiance en la vie	1	2	3	4	5
2. je me bats pour réussir dans la vie	1	2	3	4	5
3. je fais des projets professionnels et/ou personnels pour l'avenir	1	2	3	4	5
4. je suis bien dans ma tête	1	2	3	4	5
5. je suis libre de prendre des décisions	1	2	3	4	5
6. je suis libre d'agir	1	2	3	4	5
7. je fais des efforts pour travailler	1	2	3	4	5
8. je suis en bonne forme physique	1	2	3	4	5
9. je suis plein(e) d'énergie	1	2	3	4	5
10. je suis aidé(e) par ma famille	1	2	3	4	5
11. je suis écouté(e) par ma famille	1	2	3	4	5
12. je suis aidé(e) par mes amis (proches)	1	2	3	4	5
13. j'ai des amis	1	2	3	4	5
14. j'ai une vie sentimentale satisfaisante	1	2	3	4	5
15. je réalise mes projets familiaux, sentimentaux	1	2	3	4	5

<i>Actuellement,...</i>	Beaucoup Plus	Plus	Un peu plus	Autant	Moins
	... que prévu				
16. j'ai des difficultés à me concentrer, à réfléchir	1	2	3	4	5
17. je suis coupé(e) du monde extérieur	1	2	3	4	5
18. j'ai du mal à exprimer ce que je ressens	1	2	3	4	5

## ANNEXE V

### IS MARKOVA

	Non	Oui
1. Je ne me sens pas comme je me sens d'habitude		
2. Il n'y a rien d'anormal chez moi		
3. Je suis malade		
4. Les gens autour de moi semblent différents		
5. J'ai l'impression de ne pas avoir de place		
6. Tout semble désorganisé		
7. L'esprit ne peut pas être malade, seulement le corps		
8. Mes sentiments envers les gens semblent différents		
9. Je me sens mal à l'aise		
10. J'ai de la difficulté à réfléchir		
11. En ce moment, j'ai des problèmes avec mes nerfs		
12. Tout autour de moi est différent		
13. Je perds contact avec moi-même		
14. Je trouve difficile d'être à l'aise avec des gens que je connais		
15. Il m'arrive quelque chose d'étrange		
16. Je veux savoir pourquoi je me sens ainsi		
17. Je ne semble pas capable de fonctionner normalement		
18. La maladie mentale peut affecter plusieurs personnes dans la population		
19. J'ai l'impression de ne plus avoir autant de contrôle sur mes pensées		
20. Je ne suis pas malade, mais je suis fatigué		
21. J'ai l'impression de perdre la tête		
22. Je perds contact avec mon entourage		
23. Tout me semble beaucoup plus clair maintenant que jamais auparavant		
24. J'ai l'impression que des choses étranges se passent autour de moi		
25. Je sais que mes pensées sont étranges, mais je n'y peux rien		
26. J'ai l'impression que tout est différent autour de moi		
27. Les choses n'ont plus de sens		
28. Mon problème principal est ma santé physique		
29. Je sens que mon état actuel a été causé volontairement par quelque chose		
30. Je pense que j'ai besoin d'une aide quelconque		

## ANNEXE VI

### Echelle MARKOVA en arabe

NON	OUI	يرجى وضع علامة (X) تشير إذا ما كنت تتفق مع أو لا تتفق مع العبارات التالية.
0	1	*1 *أني أحس أنني مختلف عن العادة.
1	0	*2 *أني أحس أنني في حالة جيدة.
0	1	*3 *أني مريض.
0	1	*4 *يبدو لي أن الناس من حولي مختلفون.
0	1	*5 *أني لا أحس نفسي بخير أينما كنت.
1	0	*6 *كل شيء يبدو لي غامضا.
1	0	*7 *يمكن للجسد أن يمرض، لا العقل.
0	1	*8 *أحاسيسي تجاه الآخرين تبدو مختلفة.
0	1	*9 *أحس إنني غير مرتاح.
0	1	*10 *عندي صعوبة في التفكير.
0	1	*11 *الآن عندي مشاكل عصبية.
1	0	*12 *كل شيء من حولي قد تغير.
0	1	*13 *أفقد الاتصال مع نفسي.
0	1	*14 *أجد صعوبة لأكون مرتاحا مع الأشخاص الذين أعرفهم.
0	1	*15 *وقع لي شيء غريب .
0	1	*16 *أريد أن أعرف لماذا أحس نفسي هكذا.
0	1	*17 *أشعر أنني لا أستطيع أن أعيش بطريقة عادية.
0	1	*18 *قد يحدث المرض العقلي لأشخاص من بين الناس.
0	1	*19 *أشعر أن قدرة مراقبة تفكيري قد انخفضت.
1	0	*20 *أنا لست مريضا، أنا تعب.
0	1	*21 *أشعر أنني أفقد الصواب.
0	1	*22 *أحس أنني أفقد الاتصال مع محيطي الاجتماعي.
1	0	*23 *أجد الآن كل شيء جيدا وواضحا حسب ما كان عليه في الماضي.
0	1	*24 *أشعر أن أشياء غريبة تحدث من حولي.
0	1	*25 *أعلم أن لدى أفكارا غريبة ولكن لا أستطيع أن افعل أي شيء.
0	1	*26 *أشعر أن كل ما يجري من حولي مختلف.
0	1	*27 *فقدت الأشياء معانيها .
1	0	*28 *مشكلي الرئيسي هو صحتي الجسدية.
1	0	*29 *أشعر أن وضعي الحالي ناتج عن حدوث شيء ثم عمدا.
0	1	*30 *أشعر إنني في حاجة إلي مساعدة.

Score total :    |    |    | / 30

## ANNEXE VII

EHS psychiatrique Mahmoud Belamri. Constantine

Formulaire de Consentement libre et éclairé

Intérêt Clinique Et Socio-Economique Des Antipsychotique à Action Rapide Versus à Injectable à Action Prolongée

Je certifie avoir donné mon accord pour participer à une étude épidémiologique sur l'Intérêt clinique et socio-économique des antipsychotique à action rapide versus à injectable à action prolongée.

J'accepte volontairement de participer à cette étude et je comprends que ma participation n'est pas obligatoire et que je peux stopper ma participation à tout moment sans avoir à me justifier ni encourir aucune responsabilité. Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Au cours de cette étude, je comprends que les informations recueillies sont strictement confidentielles et à usage exclusif des chercheurs concernés.

J'ai été informé que mon identité n'apparaîtra dans aucun rapport ou publication et que toute information me concernant sera traitée de façon confidentielle. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent être conservées dans une base de données et faire l'objet d'un traitement informatisé non nominatif

Date : .....

Nom du volontaire : .....

Signature du volontaire (précédée de la mention « lu et approuvé ») ou parents :

Nom de l'expérimentateur : .....

Signature de l'expérimentateur : .....

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	III
SOMMAIRE	IV
LISTE DES ABRIVIATIONS	VI
LISTE DES TABLEAUX	VIII
LISTE DES FIGURES	X
LISTE DES ANNEXES	XIII

### **INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE**

INTRODUCTION	2
PROBLEMATIQUE	3

### **REVUE DE LITTERATURE**

#### **SCHIZOPHRENIE**

<b>1. DEFINITION</b>	6
<b>2. Epidémiologie</b>	6
2.1. Prévalence	6
2.2. Incidence	6
2.3 Évolution	6
2.3.1 Études sur le court terme	6
2.2.2 Études sur le moyen terme	7
2.3.3 Études sur le long terme	7
2 .4. Mortalité	7
2.5 Sexe et âge	7
2.6 Statut marital	7
2.7 Facteurs de vulnérabilité à la maladie :	8
2.7.1 Facteurs génétiques	8
2.7.2 Facteurs environnementaux	8
2.7.2.1 Stress sociaux	8

2.7.2.2 Utilisation et abus de substances psychoactives	8
<b>3. HYPOTHESES ETIOPATHOGENIQUES</b>	8
3.1 Facteurs génétiques	8
3.2 Facteurs neurobiologique	8
3.2.1 Dopamine (DA)	8
3.2.2 Glutamate (GLU)	8
3.2.3 GABA	9
3.2.4 Noradrénaline (NA)	9
3.2.5 Acétylcholine (ACh)	9
3.2.6 Sérotonine	9
3.3 Facteurs neuropathologiques	9
3.3.1 Volume cérébral et aspect macroscopique	9
3.3.2 Substance blanche	9
3.3.3 Connectivité synaptique et développement cérébral	9
3.3.4 Microglie et inflammation	9
3.3.5 Cortex frontal	10
3.3.6 Hippocampe	10
<b>4.LA CLINIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE</b>	10
4.1. Les dimensions de la Schizophrénie	11
4.1.1. La Dimension positive	11
4.1.2. La Dimension négative	11
4.1.3. Dimension de désorganisation	11
4.1.4. Dimension cognitive	11
4.2. Autres symptômes	11
4.2.1. Les troubles de l'humeur	11
4.2.2. Les symptômes anxieux	12
4.2.3. Les troubles du sommeil	12
4.2.4. Les troubles du comportement alimentaire	12
4.2.5. Les dysfonctions sexuelles	12
4.2.6. L'absence d'insight	12

<b>5. DIAGNOSTIC POSITIF SELON LE DSMV</b>	12
<b>6. SCHIZOPHRENIE ET COMORBIDITE</b>	14
6.1 Comorbidités psychiatrique	14
6.1.1 Les troubles thymiques	14
6.1.2 L'état de stress post-traumatique (PTSD, post traumatic stress disorder)	14
6.1.3 Trouble obsessionnel compulsif (TOC)	14
6.2 Comorbidités somatique	15
6.2.1 Le diabète	15
6.2.2 Les maladies cardiovasculaires	15
6.2.3 Les maladies infectieuses	15
6.2.3.1 Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)	15
6.2.3.2 Hépatite C	15
6.2.4 Les troubles neurologiques	15
6.2.5 Les troubles digestifs	16
6.3 Schizophrénie et troubles addictifs	16
6.3.1 Le Cannabis	16
6.3.2 Le Tabac	16
6.3.3 L'Alcool	16
6.3.4 La Cocaïne	16

## **ANTIPSYCHOTIQUE**

<b>1. INTRODUCTION –DEFINITION</b>	19
<b>2. CLASSIFICATION DES NEUROLEPTIQUES</b>	19
2.1- CLASSEMENT SELON L'EFFET THERAPEUTIQUE	19
2.2 CLASSIFICATION SELON LA STRUCTURE CHIMIQUE	23
2.1. Neuroleptique de première génération	23
2.1.1 Les phénothiazines	23
2.1.2 Les Butyrophénones	23
2.1.3 Les Benzamides	24
2.1.4 Les thioxanthènes	24
2.2 Les médicaments de deuxième génération	24
2.2.1 Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines	25

2.2.2. Les benzisoxazoles	25
2.2.3. Les dihydroquinolones	25
<b>3. PHARMACODYNAMIQUE</b>	26
3.1 Mode d'action des antipsychotique de premier génération	26
3.2 Mode d'action des antipsychotique de seconde génération	26
<b>4.PHARMACOCINETIQUE</b>	27
4.1 Absorption	27
4.2. Elimination	27
<b>5. EFFETS INDESIRABLES DES ANTIPSYCHOTIQUES</b>	28
5.1- Effets indésirables neurologiques	29
5.1.1 Les effets extrapyramidaux précoces	29
5.1.1.1 Dyskinésies aiguës	29
5.1.1.2 Syndrome parkinsonien	29
5.1.1.3 Akathisie	30
5.1.2 Effets extrapyramidaux tardifs ou Dyskinésies tardives	30
5.1.3 Épilepsie	30
5.2 Effets indésirables métaboliques et endocriniens	31
5.2.1-Prise de poids	31
5.2.2-Diabète	31
5.2.3-Dyslipidémies	31
5.2.4-Effets endocriniens	
5.2.4.1-Hyperprolactinémie	31
5.2.4.2-Effets secondaire sexuels	32
5.2.4.3-Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique	32
5.3-Effets indésirables psychiques et cognitifs	32
5.3.1-Effets indésirables psychique	32
5.3.2-Effets cognitifs	32
5.4-Effets indésirables neurovégétatifs	32
5.4.1-Effets anticholinergiques	32
5.4.1.1-Effets anticholinergiques centraux	32
5.4.1.2-Effets anticholinergiques périphériques	33
5.4.2-Autres effets neurovégétatifs	33
5.4.2.1-Effets antagonistes du système adrénergique	33
5.4.2.2-Syndrome malin des neuroleptiques	33
5.5-Effets indésirables cardiaques	33
5.6-Effets hématologiques	34
<b>6. LES INDICATIONS DES ANTIPSYCHOTIQUES</b>	34
6.1Antipsychotiques de première génération	34
6.2Antipsychotiques de deuxième génération	34
<b>7. ORIGINE DE L'ATYPICITE</b>	35
7.1 Hypothèse 01	35
7.2 Hypothèse 2	35
7.3 Hypothèse 3	36



7.4 Hypothèse 4	36
7.5 Hypothèse 5	36
<b>8. LE DEVELOPPEMENT DES FORMES INJECTABLES RETARDS</b>	<b>36</b>
8.1 Les avantages et les inconvénients de la voie injectable retard (NAP/APAP) versus voie oral	36
8.1.1 Les avantages	36
8.1.2 Les inconvénients	37
8.2 Le coût de la schizophrénie	37
<b>9. LE PASSAGE D'UN ANTIPSYCHOTIQUE A UN AUTRE (SWITCH)</b>	<b>38</b>
9.1 Le passage en plateau= switch progressive	38
9.2 Le passage direct= switch brusque	38
9.3 La technique du chevauchement= switch croisé	38
<b>10. La prise en charge la schizophrénie</b>	<b>40</b>
10.1. Chimiothérapie	
10.1.1. Les stratégies thérapeutiques	40
10.1.2. Bilan pré-thérapeutique	42
10.1.3. Surveillance	43
10.1.3.1. Interactions Médicamenteuses	43
10.1.3.2. Tabac et alcool	43
10.1.3.3. Hyperprolactinémie et troubles sexuels	43
10.1.3.4. Syndrome malin des neuroleptiques	44
10.1.3.5 ; Effets anticholinergiques	44
10.1.4. La résistance aux antipsychotiques	44
10.1.4.1 DEFINITION	44
10.1.4.2 Conduite à tenir devant une résistance au antipsychotiques	45
10.1.4.2.1 Clozapine	45
10.1.4.2.2 L'électro convulsivothérapie (ECT)	45
10.2. Psychothérapie	45
10.2.1. La psychoéducation : PRACS	45
10.2.2 La remédiation cognitive	46
10.2.3 Les thérapies familiales	46
10.3. LES ECHELLES	47
10.3.1 POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (P.A.N.S.S)	47
10.3.2 ECHELLE MARS	48
10.3.3 Echelle "IS de Markova".	49
10.3.4 Echelle de qualité de vie S-QoL18	49
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>50</b>
1. Type d'étude	51
2. Population de l'étude	51

<b>3. Critères d'éligibilités</b>	51
3.1. Critères d'inclusion	51
3.2. Critères de non inclusion	51
<b>4. Données à collecter</b>	51
4.1. Déroulement de la recherche	51
4.2. Aspect éthique	52
4.3. Données collectés	52
4.3.1. Données sociodémographiques	52
4.3.2. Données cliniques	52
4.3.3. Données thérapeutiques	52
<b>5. Outils d'évaluation</b>	53
5.1. L'échelles MARS	53
5.2. L'échelles PANSS	53
5.3. L'échelles S-QOL	53
5.4. L'échelles IS de MARKOVA	53
<b>6. Saisie et analyse statistique</b>	54
6.1. Aspects statistiques	54
6.2. Méthodes statistiques	54

## **RESULTATS** 56

### **DONNEES DE LA POPULATION GLOBALE** 57

<b>1. Données sociodémographiques</b>	57
1.1 Répartition de la population selon âge	57
1.2 Répartition de la population selon le sexe	58
1.3 Répartition de la population selon le statut marital	59
1.4 Répartition de la population selon l'origine des patients	60
1.5 Répartition de la population selon la cohabitation	61
1.6 Répartition de la population selon le niveau d'instruction	62
1.7 Répartition de la population selon la situation professionnelle	63
1.8 Répartition de la population selon le revenu mensuel	64
1.9 Répartition de la population selon la Couverture sociale	65
<b>2. Données cliniques</b>	66
2.1. Répartition de la population selon les motifs d'hospitalisations les plus fréquents :	66
2.2 Répartition de la population selon le nombre d'hospitalisation	67
2.3 Répartition de la population selon la durée des hospitalisations	68
2.4 Répartition de la population selon l'intervalle moyen entre les hospitalisations	69
2.5 Répartition de la population selon les antécédents toxiques	70
1.6 Répartition de la population selon les antécédents somatiques	71
1.7 Répartition de la population selon les antécédents familiaux psychiatriques	72
1.8 Répartition de la population selon les antécédents personnels de tentatives de suicide (TS)	73

<b>3. Données thérapeutiques</b>	74
3.1. Répartition de la population selon la forme d'administration du traitement	74
3.2 Répartition de la population selon la présence ou l'absence de médecin traitant	75
3.3 Répartition de la population selon le suivi ambulatoire	76
3.4 Répartition de la population selon les causes d'arrêt du traitement	77
3.5 Répartition de la population selon le type de l'antipsychotique	79
3.6 Répartition de la population selon les effets secondaires	80
3.7 Répartition de la population selon la psychothérapie	81
<b>4. Les échelles</b>	82
4.1 La répartition de la population selon les résultats de la PANSS	82
4.2-La répartition de la population selon les résultats MARS	83
4.3 La répartition de la population selon les résultats de l'INSIGHT	84
4.4 Répartition de la population selon les résultats de l'échelle de qualité de vie (S-QOL)	85
4.4.1-S-Qol 1: Vie sentimentale	85
4.4.2-S-Qol 2: Estime de soi	85
4.4.3-S-Qol 3: Relation famille	85
4.4.4-S-Qol 4: Relation amis	86
4.4.5-S-Qol 5: Autonomie	86
4.4.6-S-Qol 6: Bien-être psychologique	86
4.4.7-S-Qol 7: Bien-être physique	86
4.4.8-S-Qol 8: Résilience	86
<b>ETUDE COMPARATIVE DE LA VOIE ORALE VERSUS VOIE RETARD (ANALYSE BIVARIEE)</b>	88
<b>1. Comparaison des données sociodémographiques</b>	88
1.1. Comparaison de la forme d'administration selon l'âge	88
1.2. Comparaison de la forme d'administration selon le sexe	89
1.3. Comparaison de la forme d'administration selon l'état maritale	90
1.4. Comparaison de la forme d'administration selon la cohabitation	91
1.5. Comparaison de la forme d'administration selon la couverture sociale	92
1.6. Comparaison de la forme d'administration selon la situation professionnelle actuelle	93
1.7. Comparaison de la forme d'administration selon le niveau d'instruction	94
<b>2. Comparaison des données cliniques</b>	95
2.1 Comparaison de la forme d'administration selon le nombres d'hospitalisation	95
2.2 Comparaison de la forme d'administration selon la durée d'hospitalisation	96
2.3 Comparaison de la forme d'administration selon l'intervalle d'hospitalisation	97
2.4. Comparaison de la forme d'administration selon les antécédents toxiques :	98
2.5 Comparaison de la forme d'administration selon les antécédents somatiques :	99
2.6 Comparaison de la forme d'administration selon les antécédents de tentatives de suicide :	100
<b>3. Comparaison des données thérapeutiques</b>	101
3.1. Comparaison de la forme d'administration selon les effets secondaires :	101
3.2. Comparaison de la forme d'administration selon le type de suivi :	102

3. 3. Comparaison de la forme d'administration selon la présence ou l'absence du médecin traitant :	103
<b>4.Comparaison de données des échelles</b>	104
4 .1. Comparaison de la forme d'administration selon les résultats de la PANSS :	104
4 .2. Comparaison de la forme d'administration selon les résultats de la MARS :	105
4 .3. Comparaison de la forme d'administration selon les résultats de l'INSIGHT :	106
4 .4. Comparaison de la forme d'administration selon les résultats de la S-QOL :	107
<b>Données de la multivariée</b>	109
<b>Analyse bivariée de la voie injectable retard</b>	110
<b>1.Comparaison des Données cliniques</b>	110
1.1. Comparaison du type de traitement et le nombre d'hospitalisation :	110
1.2. Comparaison du type de traitement et la durée d'hospitalisation :	111
1.3. Comparaison du type de traitement et les effets secondaires :	112
1.4. Qui a décidé de la voie retard :	113
1.5. L'information du patient sur la voie retard :	114
1.6. La vision du patient sur la voie retard :	115
<b>DISCUSSION</b>	116
Discussion de la population globale	117
1. Données sociodémographiques	117
2. Données cliniques	119
3. Données thérapeutiques	120
4. Les échelles d'évaluation	121
<b>Etude comparative entre voie orale versus voie injectable retard</b>	122
1. Données sociodémographiques	122
2.Données clinique	123
3.Données thérapeutiques	124
4. Les échelles d'évaluation	125
5. Analyse multivariée	126
<b>Discussion bivariée de la voie retard</b>	127
1.Données cliniques	127
2.Qui a décidé de la mise sous voie retard ?	127
3.L'information du patient par rapport à la voie retard	128
4.La vision du patient par rapport à la voie retard	128
<b>La validité et les limites des résultats :</b>	131
1. Biais de sélection	131
2. Biais de confusion	131

<b>CONCLUSION</b>	132
<b>RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES</b>	133
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	135
<b>LISTE DES ANNEXES</b>	151
<b>RESUME</b>	176

## **Summary:**

**Introduction:** Schizophrenia is a complex psychiatric disorder due to clinical heterogeneity. It causes complications for both the patient and those around him. According to the World Health Organization, it is the eighth most debilitating disease. The management of schizophrenia requires a pragmatic and rigorous approach. The main objectives of pharmacotherapy are to reduce symptoms, reduce hospitalizations, prevent relapses, promote autonomy and the return to daily activities. The arrival of long-acting neuroleptics by injection and subsequently of prolonged-release antipsychotics has enabled caregivers to better take care of their patients and to achieve increasingly ambitious care objectives.

**Objective:** The objective of this study is to describe the clinical and socio-economic interest of patients on the oral route and patients on the long-acting injectable route, and as a secondary objective, to compare long-acting neuroleptics and APAPs in terms of clinical benefit, relapses, rehospitalizations and side effects.

**Method:** This is a retrospective observational cohort study with a descriptive aim, carried out at the Mahmoud Belamri psychiatric EHS in Constantine during the period from January 1, 2019 to December 31, 2021. This study involved 200 patients meeting the DSM 5 diagnostic criteria for schizophrenia, recruited from EHS hospitalization units and consultations.

**Results:** The average age of our patients belongs to the age group [29-39]. 72% of patients are single. We find an average number of hospitalizations of 04 with a minimum of 00 and a maximum of 20. A longer hospital stays for the oral route (> 01 months) and a shorter hospital stay for the long-acting injectable route (< 01 months).

The presence of a follow-up is statistically significant with a rate of 55.45% for the delayed route and 38.38% for the oral route. Side effects are positively correlated with the delayed pathway ( $p=0.014$ ) with a rate of 40% for long-acting neuroleptics. After a logistic regression, these two variables are strongly correlated with the form of administration

**Conclusion:** It is clear from this study that the number of hospitalizations is not correlated with the form of administration, unlike the duration. However, side effects and follow-up are strongly correlated endpoints.

**Key word:** Schizophrenia – First generation antipsychotic – Second generation antipsychotic – Side effects – recurrent hospitalizations – Long-acting neuroleptic – Long-acting antipsychotic.

## الملخص:

**المقدمة:** الفصام هو اضطراب نفسي معقد بسبب عدم التجانس السريري. يسبب مضاعفات لكل من المريض ومن حوله. وفقاً لمنظمة الصحة العالمية (WHO)، فهو ثامن أكثر الأمراض الموهنة.

تتطلب إدارة مرض انفصام الشخصية اتباع نهج عملي وصارم. تتمثل الأهداف الرئيسية للعلاج الدوائي في تقليل الأعراض وتقليل الاستشفاء ومنع الانتكاسات وتعزيز الاستقلالية والعودة إلى الأنشطة اليومية. أتاح وصول مضادات الذهان طويلة المفعول عن طريق الحقن (NAP) في الستينيات، ومضادات الذهان طويلة الأمد (APAP) في العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، لمقدمي الرعاية إدارة أفضل لمرضاها وأكثر طموحاً.

**الأهداف:** الهدف من هذه الدراسة هو وصف الاهتمام الإكلينيكي والاجتماعي والاقتصادي للمرضى على الطريق الفموي والمرضى على مسار الحقن طويل المفعول. نهدف أيضاً إلى مقارنة NAP و APAP من حيث الفائدة السريرية، من حيث الانتكاس، وإعادة الاستشفاء، والآثار الجانبية.

**المنهجية:** هذه دراسة جماعية وصفية استرجاعية بهدف وصفي، أجريت في مركز محمود بلعمري للطب النفسي في قسنطينة خلال الفترة من 1 يناير 2019 إلى 31 ديسمبر 2022. تضمنت هذه الدراسة 200 مريض استجابوا لـ DSM 5 التشخيصي. معايير لمرض انفصام الشخصية، تم تجنيدهم على مستوى EHS ومشاوراته.

**النتائج:** ينتمي متوسط عمر مرضانا إلى الفصل [29-39]. 72% من المرضى عازبون. متوسط عدد حالات الاستشفاء 04 بحد أدنى 00 وحد أقصى 20. مدة دخول المستشفى أقصر للطريق الفموي (< 01 شهراً) ومدة أقصر من الاستشفاء للمسار طويل المفعول القابل للحقن (أقل من شهر واحد). المتابعة ذات دلالة إحصائية بنسبة 55.45% للمسار المتأخر و38.38% للمسار الفموي.

ترتبط الآثار الجانبية ارتباطاً إيجابياً بالمسار المتأخر ( $E = 0.014$ ) بمعدل 40% لبرامج العمل الوطنية بعد الانحدار اللوجستي، هناك متغيرين يرتبطان بقوة بشكل الإدارة

**الخلاصة:** يتضح من هذه الدراسة أن عدد حالات الاستشفاء ومدة الاستشفاء لا يرتبطان بشكل الإدارة. ومع ذلك، ترتبط الآثار الجانبية والمتابعة ارتباطاً وثيقاً بنقاط النهاية.

الكلمات المفتاحية: الفصام - الجيل الأول من مضادات الذهان - الجيل الثاني من مضادات الذهان - الأعراض الجانبية - الاستشفاء المتكرر - مضادات الذهان طويلة المفعول - مضادات الذهان طويلة المفعول.

## **Résumé :**

**Introduction :** La schizophrénie est une affection psychiatrique complexe du fait de l'hétérogénéité clinique. Elle engendre des complications à la fois pour le patient et son entourage. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, Il s'agit de la huitième maladie la plus invalidante. La prise en charge des schizophrénies, nécessite une approche pragmatique et rigoureuse. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de diminuer les symptômes, de réduire les hospitalisations, de prévenir les rechutes, de favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes. ; L'arrivée des neuroleptiques retard par voie injectable et par la suite des antipsychotiques à libération prolongée, a permis aux soignants, une meilleure prise en charge de leurs patients et des objectifs de soins de plus en plus ambitieux.

**Buts :** L'objectif de cette étude est la description de l'intérêt clinique et socio-économique des patients sous voie orale et des patients sous voie injectable retard, et comme objectif secondaire, comparer les neuroleptiques à action longue et les APAP en terme d'avantage clinique, de rechutes, de réhospitalisations et d'effets secondaires.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude de cohorte de type observationnelle rétrospective à visée descriptive, réalisée à l'EHS psychiatrique Mahmoud Belamri de Constantine durant la période allant du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2021. Cette étude a porté sur 200 patients répondants aux critères diagnostiques de schizophrénie du DSM 5, recrutés au niveau des unités d'hospitalisations de l'EHS et des consultations.

**Résultats :** La tranche moyenne d'âge de nos patients appartient à la classe d'âge [29-39]. 72% des patients sont célibataires. On retrouve une moyenne du nombre d'hospitalisation de 04 avec un minimum 00 et un maximum de 20. Une durée d'hospitalisation plus longue pour la voie orale (> 01 mois) et une durée d'hospitalisation plus courte pour la voie injectable retard (< 01 mois).

La présence d'un suivi est statistiquement significative avec un taux de 55,45% pour la voie retard et de 38,38% pour la voie orale. Les effets secondaires sont corrélés positivement avec la voie retard ( $p=0,014$ ) avec un taux de 40% pour les neuroleptiques à action longue. Après une régression logistique ces deux variables, sont fortement corrélées la forme d'administration

**Conclusion :** Il ressort clairement de cette étude que le nombre d'hospitalisation n'est pas corrélée à la forme d'administration, contrairement à la durée. Cependant les 'effets secondaires et le suivi, sont des critères de jugement fortement corrélés.

**Mot-clé :** Schizophrénie – Antipsychotique première génération- Antipsychotique deuxième génération – Effets secondaires – hospitalisations récurrentes –. Neuroleptique à action longue – Antipsychotique à action prolongée.