

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et Soutenue publiquement

Le 25 novembre 2020

Par Mlle FOURCARD Alexandra

**Prise en charge du patient Schizophrène: la
place du Pharmacien d'Officine et de la PDA au
travers d'exemples.**

Membres du jury :

Président du jury : Monsieur Belarbi Karim, Maître de Conférences
Professeur de pharmacologie, Faculté de pharmacie Lille

Directeur de thèse : Monsieur Dine Thierry, Professeur des universités
Professeur de pharmacie clinique, Faculté de pharmacie
Praticien hospitalier, Centre hospitalier Haubourdin

Assesseur : Monsieur Diot Valentin, Docteur en pharmacie



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais

M.	OSTYN	Gaël	Anglais
----	-------	------	---------

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

LEXIQUE DES ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION	17
PARTIE 1 : Physiopathologie de la Schizophrénie	19
Chapitre 1 : Généralités	19
1. Épidémiologie.....	19
2. Étymologie.....	19
3. Aspects étiopathogéniques.....	20
Chapitre 2 : La schizophrénie et les symptômes	22
1. La maladie	22
2. Les symptômes schizophréniques.....	23
• La dimension désorganisée : le syndrome dissociatif.....	24
• Les symptômes productifs	25
• Dimension négative : les symptômes déficitaires et l'autisme schizophrénique.....	31
• Symptômes déficitaires : les troubles cognitifs	33
3. Diagnostic	33
4. Description des formes de schizophrénie	36
• Forme catatonique	37
• Forme désorganisée ou hébéphrénique	38
• Forme paranoïde	39
• Forme indifférenciée	40
• Forme résiduelle	40
• Dépression post-schizophrénique	41
• Forme simple	41
5. Entrée dans la maladie	42
6. Évolution de la maladie et rechutes	44
Chapitre 3 : Schizophrénie et comorbidités somatiques et addictives	46
1. Dépression et risque suicidaire	46
2. Troubles anxieux.....	48
3. Cannabis et autres toxiques.....	49
4. Schizophrénie et alcool.....	51
PARTIE 2 : Prise en charge thérapeutique	53
Chapitre 1 : Classification des médicaments utilisables	54
1. Les neuroleptiques et antipsychotiques.....	55
• Indications des neuroleptiques.....	57
2. Les antidépresseurs	58
3. Les anxiolytiques ou tranquillisants.....	59
4. Les hypnotiques ou somnifères.....	60
Chapitre 2 : Traitements de fond : Neuroleptiques et antipsychotiques.....	60
1. Mécanisme d'action des neuroleptiques conventionnels / de première génération	60
2. Effets indésirables des neuroleptiques conventionnels.....	64
• Effets secondaires neurologiques.....	64
• Effets secondaires psychiques.....	66
• Effets secondaires cardiovasculaires.....	66
• Effets secondaires neurovégétatifs.....	67
• Effets secondaires métaboliques et endocriniens.....	68
• Autres effets secondaires.....	69
3. Principales contre-indications des neuroleptiques de première génération	69
4. Mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques (APA) et leurs profils de tolérance	70

5.	Effets indésirables des antipsychotiques atypiques	72
•	Effets secondaires neurologiques.....	72
•	Effets secondaires métaboliques et endocriniens.....	73
•	Effets secondaires neurovégétatifs.....	73
6.	Principales contre-indications des antipsychotiques de deuxième génération	74
7.	Choix dans les galéniques	74
8.	Pharmacocinétique	77
9.	Surveillances cliniques et biologiques	79
	Chapitre 3 : Traitements symptomatiques.....	82
1.	Antidépresseurs.....	82
2.	Anxiolytiques : Benzodiazépines et autres anxiolytiques	83
3.	Hypnotiques.....	85
	PARTIE 3 : Place du Pharmacien d'Officine et de la PDA dans	
	l'accompagnement des patients.....	87
	Chapitre 1 : La PDA : Préparation des Doses à Administrer	87
1.	Qu'est ce que la PDA ?	87
2.	Législation.....	89
3.	La PDA : un acte pharmaceutique à part entière.....	90
•	La place de la PDA dans le circuit du médicament.....	90
•	Formes pharmaceutiques concernées par la PDA.....	90
4.	Les différents types de PDA.....	92
•	La PDA manuelle (69).....	92
•	La PDA semi automatisée	94
•	La PDA automatisée (70)(69)	97
	Chapitre 2 : Place de la PDA dans l'acte de dispensation en psychiatrie.....	99
1.	Etat des lieux des aides thérapeutiques proposés aux patients schizophrènes	99
2.	La prescription en psychiatrie.....	101
3.	Présentation de cas cliniques et évolution des traitements.....	103
•	1 ^{er} patient : Monsieur K.....	104
•	2 ^{ème} patient : Monsieur J.....	107
•	3 ^{ème} patient : Monsieur B	109
•	4 ^{ème} patient : Monsieur H.....	112
4.	Avis des patients et professionnels de santé sur la PDA	114
•	Avis des pharmaciens d'officine	115
•	Avis des patients.....	123
5.	Arguments en faveur de la PDA en psychiatrie	125
	CONCLUSION	129
	BIBLIOGRAPHIE	131
	ANNEXES	137
	SERMENT DE GALIEN.....	155

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

APA : Antipsychotique atypique

APAP : Antipsychotique d'action prolongée

CI : Contre Indication

CIM : Classification Internationale des Maladies de l'Organisation mondiale de la santé

CMP : Centres Médicaux Psychologiques

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux de l' American Psychiatric Association

ECG : Electrocardiogramme

EPPH : Effet de Premier Passage Hépatique

EPSM : Établissement Publique de Santé Mentale

ESPT : États de Stress Post Traumatique

HAD : Hospitalisation À Domicile

HAS : Haute Autorité de la Santé

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase de type A

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine et Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine

LP : Libération Prolongée

MDPH : Maison Départemental pour Personnes Handicapées

NAP : Neuroleptiques d'Action Prolongée

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDA : Préparation des Doses à Administrer

SAMSAH : Service d'Accompagnement Médicosocial pour Adulte Handicapé

SAVS : Service d'Accompagnement dans la Vie Sociale

SNC : Système Nerveux Central

SPR : Symptômes de Premier Rang

TAG : Troubles Anxieux Généralisés

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

INTRODUCTION

La santé est «un état de complet bien-être physique, mental et social, et qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité». (1)

Cette définition s'applique parfaitement à la santé mentale, les troubles mentaux doivent être stabilisés, les effets indésirables limités, les patients doivent garder une vie sociale et une certaine autonomie.

Tous ces objectifs font que la prise en charge d'un patient atteint de troubles mentaux est complexe et que de nombreux facteurs rentrent en compte pour le bien-être du patient.

La schizophrénie est une maladie qui, aujourd'hui encore, suscite un sentiment de peur et une stigmatisation sociale à l'égard des patients schizophrènes.

Comme dans toutes les pathologies, les professionnels de santé ont un rôle très important dans le diagnostic, la prise en charge médicamenteuse, le suivi biologique, le suivi de la maladie mais aussi dans l'accompagnement des patients dans leurs activités quotidiennes et dans leurs vies sociales.

Certains patients sont peu autonomes et ont donc recours à différentes aides, comme tutelles, curatelles, infirmières, aides au repas, des accompagnements pour le logement et des emplois protégés ; ces aides sont indispensables dans la prise en charge du patient schizophrène.

Ils peuvent aussi avoir besoin d'aide avec leurs traitements. En effet, l'observance est un élément clé de la prise en charge des maladies psychiatriques, les patients sont polymédicamentés et les ordonnances sont complexes avec des traitements de fond et des traitements de crise. Tout ceci peut être difficile à gérer pour le patient surtout lorsque la maladie n'est pas stabilisée.

Le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans l'accompagnement médicamenteux des patients schizophrènes.

Cet accompagnement pharmaceutique passe par l'explication du traitement, l'entretien pharmaceutique, la mise en place d'un plan de posologie.

La PDA, préparation des doses à administrer, est donc nécessaire dans certain cas. Le pharmacien d'officine peut donc proposer ou être sollicité par le médecin ou par le patient lui-même à délivrer de façon journalière ou hebdomadaire les traitements.

PARTIE 1 : Physiopathologie de la Schizophrénie

Chapitre 1 : Généralités

1. Épidémiologie

La schizophrénie est une maladie présente dans le monde entier, dans toutes les cultures et dans tous les milieux sociaux. Elle est présente depuis des millénaires, on retrouve des textes sur ces troubles mentaux dans de nombreux ouvrages que nos ancêtres ont écrit avant notre ère.

Encore aujourd'hui méconnues, les maladies mentales et en particulier la schizophrénie sont stigmatisées, ainsi l'apparition des premiers symptômes chez l'individu peut provoquer un sentiment de rejet, d'incompréhension et d'indifférence.

La population la plus touchée est une population jeune, les symptômes de la maladie débutant le plus souvent chez les 15-25 ans. Les troubles schizophréniques ne sont pas plus présents chez les hommes que chez les femmes, le sex-ratio est de 1.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les taux d'incidence annuelle fluctuent entre 0,01% et 0,07% selon les pays, ce taux représente le nombre de nouveaux cas par an. En Europe, plus précisément, le taux d'incidence de ce trouble psychiatrique est de 0,02%.
(1)

La prévalence représente le nombre de cas à un instant donné. Dans la schizophrénie, elle est de 1%, ce qui correspond, en France, à 400 000 patients schizophrènes et 10 000 nouveaux cas par an. (2) (3)

La schizophrénie est deux fois plus fréquente que la maladie d'Alzheimer, cinq fois plus que la sclérose en plaque et six fois plus que diabète insulino-dépendant. (4)

2. Étymologie

C'est le Psychiatre suisse Eugen Bleuler qui utilisera le mot « schizophrénie » pour la première fois au début du vingtième siècle.

L'origine de cette maladie vient du grec : *schizo* qui veut dire « séparé, rupture » et *phrên* qui veut dire « esprit, pensée » donc littéralement la schizophrénie vient du grec « esprit séparé », « rupture de la pensée ». Le Docteur Bleuler, définira donc cette maladie comme un dysfonctionnement psychique et non comme un dédoublement de la personnalité. (5)(6)

Tout au long du vingtième siècle d'autres psychiatres utiliseront ce mot « schizophrénie » et l'un en particulier le définira définitivement comme une maladie psychiatrique, ce psychiatre est l'allemand Emil Kraepelin. (6) Cependant, E. Kraepelin pensait que ces malades étaient des déments précoces, c'est son élève le Docteur Bleuler qui démontrera que ce ne sont pas des déments et qu'il existe une vraie richesse de la pensée chez les patients schizophrènes. (5)

Le terme « neuroleptique » a été pour la première fois employé par Delay et Deniker ; ces derniers donneront leur nom à la première classification des neuroleptiques.

Delay et Deniker ont choisi le mot « neuroleptique », qui veut dire littéralement « qui prend le nerf » pour désigner l'action neurologique spécifique de ce groupe de médicaments.

Le terme « antipsychotique » est employé un peu plus tard par les anglophones comme un synonyme de neuroleptique.

3. Aspects étiopathogéniques

La schizophrénie est une maladie plurifactorielle, les facteurs de risque commencent à être de plus en plus connus, cependant l'incidence de la maladie dépend de la vulnérabilité de l'individu. Cette vulnérabilité et les mécanismes physiopathologiques sont eux bien moins définis.

L'amélioration des connaissances génétiques et des connaissances des maladies en santé mentale a permis la formalisation de modèle permettant d'expliquer la survenue des maladies psychotiques et en particulier de la schizophrénie.

Dans cette maladie, les aspects génétiques et environnementaux ne peuvent être dissociés, en effet la schizophrénie se déclare s'il y a une susceptibilité génétique qui interagit avec des facteurs de risque environnementaux.

Plusieurs psychiatres et chercheurs se sont penchés sur le sujet et on décrit des modèles de vulnérabilité génétique selon différents facteurs de risque. (7)

Ce sont Zubin et Spring qui, dans les années 70, vont proposer le modèle stress-vulnérabilité de la schizophrénie. (8)

Ces derniers décrivent que selon ce modèle stress/vulnérabilité chaque être humain possède un certain degré de vulnérabilité face à la maladie ainsi qu'un degré de capacité de résistance au stress. Cette vulnérabilité peut être génétique et/ou acquise par des facteurs de risque environnementaux. Selon ce modèle, les personnes susceptibles de développer cette maladie et donc susceptibles de faire des rechutes sont celles avec une vulnérabilité génétique et une moindre résistance aux stress. (8) Il est important d'avoir connaissance de ce modèle pour pouvoir adapter le traitement médicamenteux ainsi que le traitement psychosocial.

La question sous jacente à ce modèle a donc été de comprendre comment le stress peut avoir des conséquences sur les états psychotiques. Des études ont montré que face à un stress, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien s'activait pour augmenter la sécrétion de cortisol dans l'organisme. De plus, comme cet axe agit avec le système dopaminergique, la sécrétion de cortisol déclenche et augmente les symptômes schizophréniques. (9)

L'héritabilité génétique des troubles schizophréniques a été étudiée dans de nombreuses études d'agrégation familiale, d'études d'adoption et de jumeaux, c'est surtout grâce aux études sur les jumeaux que l'on a pu établir que l'héritabilité de la schizophrénie se transmettait à 80%. (10) Ces études ont démontré que la schizophrénie n'était pas monogénique mais que de nombreux gènes pouvaient intervenir dans le développement de la maladie même si ces gènes ne sont pas tous connus, un grand nombre de variants génétiques peuvent être impliqués dans la maladie. Cette susceptibilité génétique n'est significative qu'à partir d'un certain seuil qui est modulé par des facteurs environnementaux. (10)

Mais l'influence génétique reste pourtant en grande partie inexplicée, on parle d'héritabilité manquante ou invisible. Il existe dans la schizophrénie des formes rares dues à des mutations et où les variants génétiques sont connus mais la plupart des troubles psychotiques n'ont pas d'héritabilité simple et connue.

De plus, il est impossible de dissocier cette vulnérabilité génétique des facteurs environnementaux (11). On parle donc du modèle d'interaction gène/environnement. C'est à dire qu'un ou plusieurs facteurs de risque environnementaux interagissent avec un ou plusieurs facteurs de risque génétiques chez un individu donné.

Cette personne plus ou moins sensible et résistante peut alors engendrer le développement de la maladie.

Les études d'adoption ont montré que l'environnement socio-économique (facteur environnemental) avait une incidence chez des personnes ayant des antécédents familiaux de schizophrénie de développer la maladie. Un individu avec des antécédents familiaux psychotiques et ayant grandi dans un milieu socio-économique favorable de la part de la famille de l'adoptant avait un moindre risque de développer la maladie que s'il avait été dans un milieu défavorable. Ces études ont aussi démontré que le risque de développer la schizophrénie parmi les enfants adoptés n'était présent que dans cette interaction gène-environnement ou le facteur génétique est l'antécédent familial et le facteur environnement le milieu socio-économique. (12)

L'étiopathogénie complexe de la schizophrénie permet donc de mieux aborder la maladie ainsi que ses symptômes. Les troubles pourront être traités plus spécifiquement et précocement.

Cette étiopathogénie permettra d'élargir la prévention sur des individus susceptibles de développer la maladie.

Chapitre 2 : La schizophrénie et les symptômes

1. La maladie

La schizophrénie est une psychose délirante chronique.

Le parcours de soins s'inscrit dans l'ALD n°23 « Affections psychiatriques de longue durée ». Les ALD (Affections Longues Durées) exonérantes sont listées par le Ministère de la santé, ce sont des affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessite un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse ; et pour lesquelles, le ticket modérateur est supprimé. (13)

La maladie schizophrénique se caractérise cliniquement par beaucoup de symptômes rendant difficile le diagnostic.

La schizophrénie est une maladie chronique avec des épisodes aigus comme des délires, des hallucinations ainsi que des troubles du comportement. Elle se caractérise par une incapacité de la part du patient à comprendre sa pathologie, à participer à la prise en charge ; on retrouve régulièrement chez les patients schizophrènes un repli sur soi, une

incapacité à communiquer correctement, une rupture avec la réalité avec des problèmes de désocialisations.

Les manifestations cliniques sont multiples et très dépendantes du patient et de l'évolution de la maladie.

Une des définitions les plus célèbres de la schizophrénie a été donnée par le psychiatre suisse Eugen Bleuler : « groupe de psychoses qui évolue tantôt sur le mode chronique, tantôt par poussées, qui peut s'arrêter ou rétrocéder à n'importe quel stade, mais qui ne permet pas de *restitutio ad integrum* complète. Ce groupe est caractérisé par une altération de la pensée, du sentiment et des relations avec le monde extérieur d'un type spécifique et qu'on ne retrouve nulle part ailleurs. Il existe dans tous les cas une scission plus ou moins nette des fonctions psychiques (...)».

C'est une maladie très invalidante, demandant parfois une surveillance constante ; elle est classée par l'OMS parmi les 10 pathologies chroniques les plus handicapantes.

2. Les symptômes schizophréniques

Chez les patients schizophrènes, on retrouve généralement un syndrome dissociatif, des symptômes productifs et des symptômes déficitaires. On retrouve aussi des symptômes non spécifiques de la maladie comme des troubles du sommeil, des épisodes dépressifs, ect... .

Les symptômes retrouvés dans la schizophrénie sont non spécifiques à la maladie, on retrouve principalement des délires et des hallucinations, lesquels représentant le plus la maladie, mais ceux ci sont présents dans d'autres psychoses et d'autres maladies. (14)

La schizophrénie est donc une maladie difficile à diagnostiquer car on ne retrouve aucun symptôme exclusif, cependant chaque symptôme permet de confirmer le diagnostic et certains ont une valeur diagnostique très importante.

Nous allons dans la suite de cet écrit analyser les trois dimensions des symptômes schizophréniques :

- dimension désorganisée avec le syndrome dissociatif de la personnalité ;
- dimension productive avec des délires, hallucinations, troubles de la pensée, perceptions délirantes ;
- dimension négative : avec l'autisme schizophrénique.

- ***La dimension désorganisée : le syndrome dissociatif***

Ce syndrome est la cause du comportement « bizarre » du patient schizophrène, il est responsable d'une désorganisation du système de pensée et d'une désorganisation de la parole.

Il est aussi responsable de symptômes dissociatifs ; tels qu'une **dissociation de la pensée**, caractérisée par des troubles du cours de la pensée : le patient peut s'arrêter brutalement de parler pendant quelques secondes à quelques minutes puis reprendre sa phrase en changeant totalement de sujet, la pensée devient alors fluctueuse et perd de sa logique et de sa cohérence.

Cette dissociation de la pensée se traduit aussi par des troubles du langage ; les patients sont atteints de paralogisme qui est un faux raisonnement fait de bonne foi, ils vont utiliser des mots détournés de leur sens, inventer des mots ; ils peuvent aussi être atteints d'apragmatisme se traduisant par une incapacité à entreprendre des actions comme par exemple une discussion.

Ils peuvent aussi souffrir de schizophasie. Emil Kraepelin a défini la schizophasie comme un langage répétitif et confus lié à des troubles psychiatriques. (15)

Ce trouble dissociatif de la pensée se traduit donc par des propos incohérents et sans pertinence.

La **dissociation affective** est l'un des symptômes dissociatifs dont peut être atteint un patient schizophrène. On retrouve une coexistence de sentiments contraires chez ces patients ainsi qu'une distance affective se traduisant par un comportement « froid » et indifférent envers l'entourage. Un patient schizophrène peut donc se montrer imprévisible sentimentalement avec des réactions parfois démesurées et incohérentes pouvant être accompagnées d'une brutale agressivité.

Le dernier symptôme dissociatif est une **dissociation comportementale et psychomotrice** avec des gestes maniérés, des balancements, des sourires forcés, des grattages, ect... .

La cause de la désorganisation du psychisme est donc ce syndrome dissociatif caractéristique du patient schizophrène.

- **Les symptômes productifs**

Les symptômes productifs sont les symptômes dits « positifs » ou psychotiques. Parmi ces symptômes, on retrouve les délires, les hallucinations, les troubles du comportement, la désorganisation de la pensée ou de l'humeur, le syndrome d'influence, les diffusions de pensée ou encore les vols de pensée.

Ces symptômes productifs ont un caractère saillant par rapport à un comportement « normal ».

- **Symptômes productifs : Les délires**

Les délires chez un patient schizophrène sont des croyances fausses et fixées, qui n'ont aucun lien avec la réalité.

Le patient est fort attaché à ses croyances car même avec des arguments qui prouvent le contraire, il n'en démord pas. Ses convictions peuvent le pousser à réaliser des actions en inadéquation avec la réalité.

Les idées délirantes n'ont aucun facteur déclenchant rationnel cependant l'évolution de ses idées est influencée par la réalité et l'histoire du patient.

On rencontre deux délires fréquents :

- Les délires les plus fréquents sont des **délires de persécution et de grandeur**.

En effet le patient peut avoir le sentiment d'être quelqu'un d'autre par exemple quelqu'un d'important, de surpuissant avec des pouvoirs, c'est le cas dans le délire de grandeur. Ce délire peut être une conséquence de l'utilisation d'internet chez ces patients schizophrènes, c'est le cas d'un patient se pensant sorcier car il pouvait selon lui surfer sur internet seulement en utilisant sa pensée. (16)

Pour le délire de persécution, le patient va nous dire que quelqu'un cherche à lui nuire, que quelqu'un est contre lui. Le patient est alors méfiant du monde autour de lui. Le délire de persécution est presque toujours présent dans la schizophrénie.

Le délire de persécution engendre un climat émotionnel particulier avec des angoisses et des peurs provoquant alors des réactions de défense de la part du patient, parfois même avec de l'agressivité.

Le caractère dangereux et imprévisible de ce délire peut amener le patient à une hétéro voire une auto agressivité.

De plus, en sachant que la prise en charge de cette maladie se fait seulement si un climat de confiance a été établi, le délire de persécution peut rendre difficile le dialogue et compliquer la relation avec le malade.

Un exemple fréquent de délire de persécution est que le patient est persuadé que la personne en face de lui est un sosie de celle ci et qu'il doit la libérer ; souvent par la violence ce qui peut avoir de graves conséquences pour le patient et son entourage.

Le délire de grandeur est une façon pour le patient d'augmenter son estime de soi, il surestime ses capacités ou encore son pouvoir, cela peut être le signe d'un manque affectif, dans le cas de patients isolés.

Ce délire est très largement retrouvé dans la schizophrénie paranoïde. Les délires de grandeur dans la maladie ont souvent un thème religieux ; c'est le cas du patient qui pense être Dieu ou encore le cas de la patiente qui est persuadée d'être enceinte de Dieu.

- Les **délires à thème de référence et d'influence** sont eux aussi très présents dans la maladie, le patient est persuadé que tout se rapporte à lui, que l'on parle toujours de lui ; ces délires le guident dans la vie de tous les jours et dans ses actions.

Il pense qu'une force a pris possession de lui, que les événements se passant autour de lui ont un rapport avec lui, qu'un message lui est destiné.

C'est le cas du patient, qui en regardant la télévision, pense que le journal télévisé parle de lui.

Les troubles du vécu favorisent l'apparition d'un délire paranoïde. En effet, les événements passés de la vie d'un patient influencent les thèmes du délire. On parle de délire paranoïde car le monde est vu par le patient comme persécuteur sans trouver de réelle solution à cette persécution.

Ce délire paranoïde schizophrénique est illogique et non structuré.

Dans la prise en charge thérapeutique le patient doit être pris dans sa globalité et avec tout son vécu, cela permet aux soignants de mieux comprendre l'apparition de ces délires et pouvoir les expliquer au patient.

En effet, ces symptômes poussent le patient à être méfiant envers autrui, il est donc important d'instaurer un climat de confiance pour que le patient puisse se confier sur son vécu car celui ci reste souvent secret alors que les idées délirantes sont exprimées très ouvertement, les rendant encore plus illogiques et non structurées.

➤ Symptômes productifs : Les hallucinations

Dans la schizophrénie, les patients souffrent d'hallucinations et en particulier d'hallucinations auditives et visuelles.

Une hallucination est un trouble de la perception, ce que le patient entend ou voit n'est pas réel. C'est une perception de faits, d'objets, de paroles qui n'est pas réelle et qui survient sans stimuli détectable.

- Les manifestations les plus fréquentes et caractéristiques de la maladie sont **les hallucinations verbales**.

Le patient vit certain de ses actes ainsi que certains de ses états personnels comme étant d'origine étrangère.

Le patient schizophrène atteint d'hallucinations verbales peut entendre des voix, des sons, de la musique, toutes sortes de stimuli sonores.

Les hallucinations, spécifiquement les hallucinations verbales, et les troubles de la pensée sont parfois difficiles à distinguer. En effet, c'est souvent à cause de troubles de la pensée que le patient a des hallucinations auditives et verbales.

En effet ; soit le patient entend autrui lui parler, commenter ses actes ou même lui donner des ordres alors que personne ne s'est manifesté; le patient parle à la 2^{ème} ou 3^{ème} personne sans stimulation sonore. Le patient schizophrène peut se plaindre de voix qui parlent de lui. Ce sont des hallucinations « véritables ».

Soit le patient a l'impression que ses pensées se mélangent avec celles d'autrui ; ce sont des troubles de la pensée (détaillés dans la suite de l'écrit), il peut s'agir :

- d'une intrusion de pensée : le patient se plaint de pensées que ne sont pas à lui
- de pensées imposées : le patient se plaint qu'on le force à avoir telle ou telle pensée
- de diffusion et/ou vol de pensées : le patient pense que les personnes autour de lui connaissent et/ou volent ses pensées
- de perceptions délirantes : le patient peut mal interpréter les faits ou les actions d'autrui.

Baillager et Jasper, deux psychiatres du XX^{ème} siècle, ont parlé d'origine psychique ou d'origine acoustico-verbale pour les hallucinations verbales. Les hallucinations psychiques sont perçues par la pensée et sont une conséquence des troubles de la pensée alors que les hallucinations verbales sont des voix que le patient perçoit. (17)

Baillager, quant à lui, a décrit un des phénomènes schizophréniques : « l'écho de la pensée » ; c'est le fait que le patient schizophrène entend ses propres pensées comme des voix extérieures. (18)

Les hallucinations verbales sont à traiter avec précaution car elles peuvent être dangereuses pour le patient et pour autrui. Ces hallucinations sont souvent décrites comme insupportables par le patient, il faut s'assurer que le patient les supporte et qu'elles ne deviennent pas insupportables à tel point que la seule solution pour lui soit le suicide. Elles ont un caractère dangereux et peuvent amener à une auto ou hétéro-agressivité avec des passages à l'acte.

- Moins fréquentes chez les patients schizophrènes, **les hallucinations visuelles** sont très diverses et elles aussi fonction du vécu du patient. Ce sont des hallucinations d'actes dans la vie réelle, comme par exemple des écoulements d'eau, des objets, des personnages, des scènes ect ; ce sont des perceptions visuelles faussées.

Les hallucinations visuelles peuvent se mêler aux hallucinations verbales, c'est le cas du patient qui parle à une personne imaginaire à ses côtés et qui pense que cette dernière lui répond.

- Les **hallucinations olfactives et gustatives** sont peu présentes, elles sont désagréables car ce sont souvent des mauvaises odeurs.

- Les **hallucinations tactiles et cénesthésiques** sont aussi peu décrites par les patients schizophrènes, elles sont respectivement relatives au toucher et aux sensations internes corporelles. Le patient possédant des hallucinations tactiles peut ressentir des fourmillements, des démangeaisons importantes, des caresses, ect ...

Quant au patient ayant des hallucinations cénesthésiques, il peut avoir l'impression que des organes disparaissent, que quelqu'un l'habite, ect ...

➤ **Symptômes productifs : Les troubles de la pensée**

De ces troubles de la pensée en résultent des hallucinations, en effet, c'est à cause de ces troubles de la pensée que le patient pense que les autres l'écoutent et entend des voix qui lui dictent certaines choses.

Comme premier trouble de la pensée, nous avons les **pensées imposées**. Ce sont des pensées, des idées qui sont imposées au patient schizophrène. Le patient a l'impression que

ce sont des pensées qui ne viennent pas de lui mais d'un esprit ou d'une force extérieure, il n'est d'ailleurs pas toujours d'accord avec ces pensées. Ces idées sont ressenties comme contrôlées par l'extérieur et par autrui. Les pensées imposées sont étrangères au patient et sont introduites dans l'esprit du patient sans qu'il sache d'où elles viennent et qui en est l'auteur.

Ces pensées se différencient des hallucinations verbales par leur caractère plus abstrait. Ce ne sont pas des voix que le patient entend mais des idées, pensées qui surviennent de nul part.

Le caractère d'extranéité de ces pensées imposées est un critère de diagnostic important dans la schizophrénie, c'est le fait que ces pensées soient ressenties par le patient comme externes, étrangères et imposées. (17)

Le deuxième trouble de la pensée retrouvée chez les patients schizophrènes est la **diffusion de la pensée**. Le patient a l'impression que ses pensées fuient à l'extérieur de son esprit, il les ressent comme partagées avec autrui malgré lui. Lorsqu'une personne pense la même chose que le patient schizophrène ce dernier a l'impression qu'il a partagé sans le vouloir ses pensées et qu'une force externe l'a obligé à dévoiler ses pensées.

Un des troubles de la pensée répandu chez les patients est le **vol de la pensée** ou le **retrait de la pensée**. Le patient parle d'une disparition brutale de la pensée souvent par une force étrangère. Le patient a la sensation que son esprit se vide alors qu'il est entrain de réfléchir. Ce trouble est décrit par certains psychiatres comme N. Franck, comme un barrage, un blocage total de la pensée, inattendu qui empêche le patient de penser. (17)

L'association de ces trois troubles de la pensée, (pensées imposées, retrait de la pensée, diffusion de la pensée) a été décrit comme un syndrome d'aliénation de la pensée par le Psychiatre Fish et a une valeur diagnostique dans la maladie schizophrénique. (18)

Les **actes forcés**, les **envies forcées** ou les **sensations forcées** sont décrits par les patients comme une contrainte dictée par une force étrangère. Cette influence externe les force à faire ou à ressentir quelque chose que le patient n'a pas forcément envie.

On parle de délire de contrôle ou syndrome d'influence (17), lorsque le patient est complètement dépossédé de ses actes ; c'est à dire qu'il ne contrôle plus ses actes, ses envies et même les sensations ressenties, toujours sous l'influence d'une force externe.

➤ **Symptômes productifs : Les perceptions délirantes**

Comme autres symptômes productifs, nous avons les perceptions délirantes ; celles ci se différencient des idées délirantes par le caractère primaire des idées. Les perceptions délirantes sont des distorsions délirantes de la réalité. Alors que les idées délirantes sont des convictions pensées par le patient.

Le patient perd alors le contact avec la réalité et la perception de cette réalité est altérée.

Selon le psychiatre Jaspers, les perceptions délirantes sont comparables aux idées pseudo délirantes car elles sont plus compréhensibles et plus logiques que les idées délirantes.

Les perceptions délirantes contrairement aux idées pseudo délirantes de Jaspers sont dues comme le nom l'indique à des perceptions. Ces perceptions sont des réunions de sensations mentales. (17)

➤ **Les symptômes de premier rang de Schneider**

Dans la dimension positive et productive de la maladie, une catégorie de symptômes est appelée « symptômes de premier rang » (SPR).

C'est le psychiatre, Kurt Schneider qui, en 1955, parlera des **symptômes de premier rang** dans la schizophrénie.

Il regroupa les expériences psychotiques en les caractérisant par « une altération des frontières entre les pensées et les actions du sujet ». (17)

En effet, chez le patient schizophrène, il existe un défaut de limitation entre la différenciation du soi, les forces externes étrangères et le champ d'action d'autrui. (19)

Ces symptômes de premier rang sont des troubles de la conscience du soi, de la conscience d'agir.

Les manifestations psychiatriques faisant partie des symptômes de premiers rang sont : « *publication de la pensée, audition de voix sous forme de propos et de répliques, audition de voix qui accompagnent de remarques les agissements du malade, expériences corporelles d'influence, vol de la pensée et autres influences de la pensée, diffusion de la pensée, perception délirante, ainsi que tout ce qui est fait ou influencé par d'autres dans le domaine des sentiments, des tendances (pulsions) et de la volonté* ». (17)

Schneider a démontré qu'il existait des processus responsables de l'identification de l'origine des actions et c'est l'atteinte de ces processus qui peut contribuer à la production des symptômes de premier rang. (20)

Ces symptômes de premier rang sont :

- les hallucinations verbales
 - o hallucinations auditives où des voix discutent entre elles
 - o hallucinations auditives où des voix commentent les actes du patient

- les troubles de la pensée :
 - o énonciation ou écho de la pensée
 - o vol ou retrait de la pensée
 - o divulgation/ diffusion de la pensée
 - o pensées imposées
 - o sentiments imposés ou contrôlés
 - o impulsions imposées ou contrôlées
 - o sensations corporelles imposées

- les perceptions délirantes.

Ces symptômes de premier rang ont une valeur diagnostique, selon Schneider, un seul de ces symptômes suffit pour donner le diagnostic de la maladie. Ils ont été repris dans les différentes classifications diagnostiques.

- ***Dimension négative : les symptômes déficitaires et l'autisme schizophrénique***

Chez les patients schizophrènes les symptômes positifs et le syndrome dissociatif sont très présents, mais beaucoup de patients ont aussi des symptômes déficitaires, autrement appelés « négatifs », ces derniers sont encore moins spécifiques de la maladie que les autres symptômes schizophréniques « positifs ».

Les patients schizophrènes peuvent souffrir d'un repli sur soi, d'un autisme schizophrénique. L'autisme schizophrénique est une rupture avec la vie réelle et autrui mais aussi une rupture psychique, la patient se repli sur lui même et ne différencie plus les symptômes des événements réels.

Ces symptômes déficitaires sont souvent les premiers à apparaître lors de la phase aiguë de la maladie, ce qui rend difficile le diagnostic de la schizophrénie. En effet, la phase aiguë de la schizophrénie se passe souvent lors de l'adolescence or ces symptômes déficitaires peuvent être pris pour la « crise de l'adolescence ». Ce qui est le plus important à surveiller et qui nécessite un avis spécialisé, c'est lorsqu'un important isolement social se fait ressentir. (21) Ces symptômes persistent généralement lorsque la maladie est traitée et stabilisée.

Les symptômes négatifs sont en quelque sorte une absence de comportement « normal » du patient face à une situation ou à un moment donné. Ils peuvent être perçus comme de la paresse.

On retrouve donc chez les patients schizophrènes un retrait social, une absence de motivation et d'énergie ainsi qu'un « déclin » de la pensée. (21)

Ce repli sur soi entraîne une diminution progressive des activités sociales avec un intérêt plus particulier pour les activités de détente.

Ce retrait a beaucoup de conséquences pour le patient comme un isolement social, le patient reste dans sa chambre et n'en sort que s'il est sollicité, c'est à ce moment que le patient cessera de réaliser ses activités professionnelles, sociales jusqu'à en arriver à un isolement total même familial. Le patient préfère rester chez lui où il retrouve un environnement calme, ce qui est pour lui une sensation sécurisante.

On retrouve le problème du surpoids chez les patients schizophrènes car ils diminuent progressivement toutes les activités et donc les activités physiques.

Les activités quotidiennes sont de plus en plus difficiles à réaliser, le patient perd tout intérêt à avoir une apparence convenable ainsi que tout intérêt en la propreté. Un patient schizophrène souffrant d'un autisme schizophrénique peut ne pas se laver pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines.

Le manque de motivation et de vivacité est très fréquent dans la maladie, on peut le ressentir par la difficulté du patient à aller au bout des choses, une difficulté à se projeter.

Un des autres symptômes déficitaires est l'affaiblissement affectif, le patient schizophrène paraît comme indifférent aux émotions, on remarque une diminution de l'expression des sentiments jusqu'à ne plus retrouver de nuance dans les émotions.

Chez les patients schizophrènes, on retrouve un déclin à s'exprimer de façon spontanée, une pauvreté de pensée. On retrouve régulièrement une absence d'avis aux discussions et une difficulté de réponse face aux questions.

- **Symptômes déficitaires : les troubles cognitifs**

Ces troubles cognitifs ne sont pas spécifiques de la schizophrénie mais sont très invalidants lorsqu'ils sont présents. Assez fréquents, 70 à 80% des patients schizophrènes ont des troubles cognitifs primaires. (22)

Ces troubles se caractérisent par une détérioration de la mémoire, le patient aura des difficultés à mémoriser surtout sur le long terme. Ils se caractérisent par des troubles de l'attention et une diminution de la vitesse d'exécution des tâches.

Les troubles cognitifs primaires sont à bien différencier des troubles cognitifs secondaires aux symptômes, c'est le cas des patients ayant de fortes hallucinations ou d'importants délires à tel point que cela les ralentit sur le plan cognitif.

3. Diagnostic

Le diagnostic de la schizophrénie se fait suite à l'apparition d'un premier épisode psychotique aigu, en général ce diagnostic n'est pas difficile (20). Le diagnostic doit être posé le plus rapidement possible en général par un médecin psychiatre car le pronostic est meilleur si le diagnostic est précoce. Ce dernier est exclusivement clinique en effet il n'y a pas d'altération sur le plan biologique ou structural. S'il devait y avoir une altération de la sorte cela permettrait d'établir un diagnostic différentiel (18).

Deux classifications sont mondialement reconnues permettant aux médecins de s'accorder sur les symptômes et les bases du diagnostic, ce sont la Classification Internationale des Maladies (CIM-10, 10^{ème} version) (23) et la classification DSM du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (24).

Dans la classification CIM-10, le diagnostic de la schizophrénie est posé lorsqu'au moins un des symptômes est présent :

- « *écho de la pensée, pensées imposées, vol de la pensée, divulgation de la pensée,*
- *perceptions délirantes, idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité,*
- *hallucinations dans lesquelles des voix parlent ou discutent du sujet à la troisième personne,*
- *troubles du cours de la pensée*
- *et symptômes négatifs » (23)*

La schizophrénie est une maladie qui peut être continue ou épisodique, elle évolue tout au long de la vie du patient. À la suite d'épisodes de crises, il peut y avoir des déficits ou aussi des rémissions partielles voire complètes. Ces déficits sont plus ou moins importants, généralement ce sont des déficits cognitifs.

Le DSM V est la classification la plus utilisée car elle prend en compte, en plus des symptômes, l'évolution de la maladie.

Les critères diagnostiques sont (24) :

A. « : *Symptômes caractéristiques : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :*

1. *idées délirantes*
2. *hallucinations*
3. *discours désorganisé (coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)*
4. *comportement grossièrement désorganisé ou catatonique*
5. *symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté)*

N. -B. : *Un seul symptôme du Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.*

B. : *Dysfonctionnement social, dysfonctionnement des activités : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre).*

C. : *Durée : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au Critère A (symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes*

négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le Critère A présents sous une forme atténuée (par exemple : croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. : Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur : Un Trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

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

F. : Relation avec un trouble envahissant du développement : En cas d'antécédent de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de Schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). » (24)

Le diagnostic de la schizophrénie se fait lors d'un bilan initial, la HAS (Haute Autorité de Santé) détaille les objectifs de ce bilan dans son guide de l'ALD numéro 23 « Schizophrénies » ; ces objectifs sont :

- « Établir un diagnostic précoce, avec le concours d'un spécialiste.
- Identifier les comorbidités somatiques et psychiatriques, les conduites addictives.
- Évaluer les risques d'auto-agressivité, notamment le risque suicidaire, ou éventuellement d'hétéro-agressivité.
- Évaluer les possibilités de soutien de l'entourage.
- Planifier la prise en charge et les modalités thérapeutiques.
- Délivrer une information thérapeutique adaptée au patient et à son entourage, établir une relation de confiance (alliance thérapeutique). » (3)

Les médecins spécialistes concernés par le diagnostic d'une schizophrénie sont les psychiatres, les pédopsychiatres lorsque le diagnostic est précoce dans la vie du patient et les neuropsychiatres. Le médecin généraliste reste quant à lui le principal interlocuteur entre les spécialistes, le patient et la famille. Le médecin généraliste a un rôle dans le diagnostic

des prodromes de la maladie, c'est lui qui pourra identifier en premier les signaux d'alerte et pourra orienter le patient vers le spécialiste ; de plus c'est le médecin généraliste qui assurera la continuité et l'alliance thérapeutique. C'est lors de ce bilan initial que tous les symptômes dont souffre le patient sont récapitulés ainsi que les comorbidités associées et les éléments biologiques de surveillance. (3)

À la suite de ce bilan, pour établir la ligne de conduite thérapeutique, plusieurs examens complémentaires cliniques, biologiques et d'imagerie sont nécessaires.

Les examens cliniques sont la taille, le poids, l'IMC, le périmètre abdominal et la tension artérielle. Les examens biologiques sont le bilan lipidique, la glycémie, le dosage des plaquettes, l'ionogramme, la créatinine ainsi qu'un électrocardiogramme et un test de grossesse. (3)

4. Description des formes de schizophrénie

Les expressions cliniques de la schizophrénie sont variées, on parle donc de schizophrénies au pluriel. Les différentes formes de schizophrénies et les plus fréquentes sont différenciées en fonction des classifications vues précédemment.

Un même patient atteint de schizophrénie peut alterner entre différentes formes cliniques tout au long de sa vie.

L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) présente sept formes principales de schizophrénie dans sa classification CIM-10, qui est la dixième version de la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Les sept formes retrouvées dans cette classification sont : la forme paranoïde, la forme hébéphrénique/désorganisée, la forme catatonique, la forme indifférenciée, la forme post schizophrénique, la forme résiduelle et la forme simple. (25)

Selon l'American Psychiatric Association (APA), il existe cinq formes principales de la maladie que l'on peut retrouver dans la version 5 du DSM qui est le « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ». (26) Dans la dernière version certaines formes de la maladie ont été supprimées pour une meilleure approche diagnostique. (24) De plus, on y retrouve, dans la 5^{ème} version, une nouvelle partie réservée à l'évaluation de la sévérité des symptômes schizophréniques.

Les cinq formes retrouvées dans la classification du DSM-V sont : la forme paranoïde, la forme hétéroforme/désorganisée, la forme catatonique, la forme indifférenciée et la forme résiduelle. (26)

Le DSM-V en comparaison avec le DSM-IV apporte un vrai critère diagnostique dans la schizophrénie et les sous-types cliniques et non plus seulement une aide pour la recherche. De ce fait dans le DSM-V, on ne parle plus de sous type clinique mais de symptômes spécifique à une forme de schizophrénie. (27)

La classification en sous type de schizophrénie reste fidèle à ce que Kraepelin a démontré, en différenciant les trois formes les plus fréquentes de schizophrénies c'est à dire la forme paranoïde, la forme hétéroforme (ou désorganisée) et la forme catatonique. (27)

- **Forme catatonique**

D'après l'historique, Kahlbaum (1874) a donné les prémices de cette forme. Elle est non spécifique à la schizophrénie car elle peut aussi se trouver dans les troubles de l'humeur et les autres troubles psychotiques. (28)

Selon Rosebush et Al, la catatonie serait à 46% diagnostiquée dans les troubles de l'humeur alors que dans la schizophrénie elle est diagnostiquée à 20% seulement. (29)

La catatonie est un syndrome psychomoteur, en effet on retrouve des symptômes moteurs, psychiques, comportementaux.

Cette forme de schizophrénie est très peu présente dans les pays industrialisés comme le notre. (21)

Dans la DSM-V, la schizophrénie de type catatonique est diagnostiquée lorsque deux de ces caractéristiques sont présentes : (26) (codée comme F20.2 (295.20))

- *immobilité motrice se manifestant par une catalepsie (comprenant une flexibilité cireuse catatonique) ou une stupeur catatonique*
- *activité motrice excessive (apparemment stérile et non influencée par des stimulations extérieures)*
- *négativisme extrême (résistance apparemment immotivée à tout ordre ou maintien d'une position rigide s'opposant aux tentatives destinées à la modifier) ou mutisme*
- *particularités des mouvements volontaires se manifestant par des positions catatoniques (maintien volontaire d'une position inappropriée ou bizarre), des mouvements stéréotypés, des maniérismes manifestes, ou des grimaces manifestes*
- *écholalie ou échopraxie*

L'écholalie est la répétition pathologique de paroles qu'une personne vient de dire et l'échopraxie est l'imitation pathologique des gestes d'une personne en face de soi. (26)

Dans le DSM-V, la catatonie est reconnue comme un symptôme d'une maladie psychiatrique comme un trouble dépressif, bipolaire ou psychotique ; ou d'une maladie non psychotique et dans ce cas on parle de « catatonie non spécifiée ». (26)

Dans la CIM-10 (codée F20.2), la particularité de ces troubles psychomoteurs est que le patient peut passer d'un extrême à l'autre, par exemple de la stupeur à l'hyperkynésie. Ces stations catatoniques peuvent être maintenues pendant de très longues périodes. Les épisodes d'agitation violente sont très fréquents. (25)

Les symptômes les plus fréquents sont le mutisme, l'immobilité, le négativisme, la fixité du regard, et les comportements en écho d'écholalie et échopraxie. (30)

- ***Forme désorganisée ou hébéphrénique***

La caractéristique d'une schizophrénie de forme hébéphrénique est qu'elle se déclare chez les adolescents et les adultes jeunes, ce qui oriente le diagnostic vers cette forme. (25) Cette forme est aussi appelée « trouble de la pensée » par l'apparition de symptômes désorganisés et d'une grande confusion des pensées. Le patient ayant cette forme est reconnaissable par son incapacité à penser clairement, à avoir un discours cohérent et complet, il fait face à une très faible capacité de concentration. (21)

On voit donc au premier plan que l'affect est inapproprié, la désorganisation des pensées et du comportement rend la réalisation des tâches quotidiennes difficile voire impossible. L'altération cognitive est telle que cela engendre un comportement dit « bizarre » de la part du patient schizophrène.

Selon le DSM-V, ce type de schizophrénie désorganisée (codée comme F20.1x (295.101)) répond aux critères diagnostiques : (26)

- *toutes les manifestations suivantes sont au premier plan :*
 - *discours désorganisé*
 - *comportement désorganisé*
 - *affect abrasé ou inapproprié*
- *et ne répond pas aux critères de type catatonique*

À ce discours désorganisé peut s'ajouter des rires et des niaiseries sans rapport avec la situation présente.

Cette forme ne doit pas remplir les critères de la catatonie, en effet les hallucinations et les délires n'ont aucun rapport avec la réalité et sont même très fragmentés et désorganisés. (26)

Dans la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), les critères de la schizophrénie hétéro-affectuelle (codée F20.1) sont les émotions discordantes, l'humeur superficielle, la pensée désorganisée, l'affect désorganisé, le comportement et le discours inadaptes. Le diagnostic est prononcé lorsque quatre de ces caractéristiques sont présentes. (25)

- ***Forme paranoïde***

Cette forme de schizophrénie est la plus fréquente et la plus simple à diagnostiquer, en effet ces patients ayant une schizophrénie de forme paranoïde, ont de fortes hallucinations, des délires de persécution, des délires de grandeur. Cette forme procure chez les patients un sentiment de méfiance envers autrui ; elles ont l'impression d'être suivies, qu'une voix leur donne des ordres. C'est dans cette forme que l'on retrouve le plus d'hétéro et d'auto-agressivité. (21)

Dans la classification internationale des maladies (CIM-10), pour la schizophrénie paranoïde (codée F20.0), on retrouve au premier plan une altération de la réalité avec des caractéristiques spécifiques telles que la présence de délires de tout genre qu'il soit persécuteur, de grandeur, de référence. Ces patients atteints de forme paranoïde ont des délires à thème de mission spéciale, de naissance de rang élevé, de jalousie ou de modification corporelle. Ces délires sont souvent accompagnés d'hallucinations et particulièrement des hallucinations acoustico-verbales ou auditives simples, elles sont perçues comme des voix leur dictant une conduite ou leur donnant des ordres. Les autres hallucinations (gustatives, olfactives, sexuelles, cénesthésiques, visuelles), comme dans toutes les autres formes, sont plus rares. Dans cette forme, on retrouve une faible voire une absence de perturbation de l'affect, du langage et de la volonté. (25)

Dans les critères diagnostiques du DSM-V, la schizophrénie de type paranoïde (codée F20.0x (295.30)), remplit les caractéristiques suivantes : (26)

- *une préoccupation par une ou plusieurs idées délirantes ou par des hallucinations auditives fréquentes*

- *et aucune des manifestations présentes n'est au premier plan : discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique, affect abasé ou inapproprié.*

Le DMS-V précise que les idées délirantes présentes dans le type paranoïde sont à thème de persécution et/ou de mégalomanie ainsi que moins fréquemment des délires spirituels et de jalousie. Les hallucinations, si elles sont présentes sont du thème de l'idée délirante associée.

Ce type de schizophrénie provoque une forte anxiété chez les patients avec de la colère, des plaintes et engendre donc un comportement méfiant et distant vis à vis des autres personnes et de l'entourage. (26)

- **Forme indifférenciée**

Un patient est diagnostiqué avec une schizophrénie de forme indifférenciée, lorsqu'il répond à tous les critères de la schizophrénie sans avoir un critère particulier au premier plan. On parle de forme indifférenciée, lorsque le patient ne présente aucun symptômes des formes paranoïde, désorganisée ou catatonique. (21)

Dans la classification CIM-10, la schizophrénie indifférenciée est codée F20.3, cette forme doit répondre aux symptômes généraux de la schizophrénie sans correspondre aux critères des formes F20.0 à F20.2. Les patients ayant une réponse à deux de ces formes précédemment vues sont aussi classés dans cette forme indifférenciée. (25)

Dans le DSM-V, ce type F20.3x (295.30) est donné aux patients ayant les symptômes généraux de la schizophrénie mais ne répondant pas aux trois formes précédentes. (26)

Dans cette forme, les deux classifications sont identiques.

- **Forme résiduelle**

Cette forme de schizophrénie est retrouvée chez les patients lorsque les symptômes aigus se sont atténués, en effet les délires et les hallucinations sont beaucoup moins fréquents cependant les symptômes négatifs sont toujours aussi présents et d'avantages remarquables car ils ne sont pas masqués par les symptômes positifs. On retrouve chez les patients ayant cette forme de schizophrénie un affect désorganisé, une perte de motivation,

un discours incohérent, une vie sociale très pauvre. Les symptômes positifs sont atténués voire absents. (21)

La CIM-10 code cette forme résiduelle F20.5 et la décrit comme l'état résiduel, chronique de la maladie schizophrénique. Cette forme est présentée comme étant progressive jusqu'à atteindre un stade où la chronicité s'installe avec des symptômes négatifs durables. En effet, pour le diagnostic de cette forme, il faut au moins un symptôme négatif présent pendant un an ainsi qu'une diminution nette des symptômes positifs. (25)

Le type résiduel du DSM (codé F20.5x (295.60)), doit correspondre aux critères : (26)

- *absence d'idées délirantes manifestes, d'hallucinations, de discours désorganisé et de comportement grossièrement désorganisé ou catatonique*
- *et une persistance d'éléments de la maladie, comme en témoigne la présence de symptômes négatifs ou de deux ou plusieurs symptômes de la maladie schizophrénique présents sous une forme atténuée (par exemple : croyances bizarres, perceptions inhabituelles)*

Le type résiduel peut être sur le chemin de la rémission mais généralement il dure dans les années.

- ***Dépression post-schizophrénique***

La dépression post-schizophrénique est seulement retrouvée dans la classification CIM-10 (codée F20.4). Cette forme de schizophrénie répond à quatre critères, le premier étant que des symptômes positifs de la maladie ont été présents lors de la dernière année, le deuxième est que l'épisode dépressif est accompagné de symptômes schizophréniques atténués, qu'il y a absence des caractéristiques des formes paranoïde, catatonique, hébéphrénique et indifférenciée et le dernier et principal critère est que le syndrome dépressif soit au premier plan. (25)

- ***Forme simple***

La forme simple schizophrénique est elle aussi classée que dans la CIM-10 et est codée F20.6. Elle peut être compliquée à diagnostiquer car dans cette forme, il n'y a pas d'antécédent personnel de délire ou d'hallucination. On retrouve les symptômes négatifs de

la forme résiduelle. Les trois critères pour le diagnostic sont la survenue lente et progressive sur au moins un an de symptômes dépressifs avec un comportement très fortement modifié.
(25)

5. Entrée dans la maladie

Le début de la schizophrénie, comme les autres maladies psychiatriques, correspond à la première hospitalisation ou au premier rendez-vous avec un psychiatre. Cependant, cela ne veut pas dire que le patient n'a pas fait de crises avant.

Dans certains cas, il peut se passer plusieurs mois voire plusieurs années entre le premier épisode schizophrénique et la première hospitalisation où le diagnostic est posé.

Le terme le plus approprié serait « début de diagnostic ». Pour parler du début de la maladie il faut reprendre là où les symptômes ont débuté.

Les débuts sont assez différents en fonction des patients, en effet, cela peut se faire brutalement ou au contraire sur plusieurs années.

Le début de la maladie peut être marquée par un gros épisode délirant, par un trouble de l'humeur ou par une tentative de suicide. Ces trois cas sont sujets à des hospitalisations en psychiatrie où le diagnostic de la schizophrénie peut être posé.

Un des freins au diagnostic est que le début de la maladie peut être cachée par des comorbidités comme une toxicomanie ou de l'alcoolisme (que l'on verra plus tard dans cette thèse). Ce début de maladie peut aussi être cachée par des troubles obsessionnels compulsifs ou des troubles alimentaires (boulimie, anorexie). De plus, si le sujet est jeune, cela peut être catégorisé comme « la crise d'adolescence ».

La schizophrénie est marquée par quatre formes différentes qui représentent l'évolution de la maladie :

- La phase pré-morbide : partie de la vie où les premiers symptômes ne sont pas encore présents, on peut retrouver quelques symptômes cognitifs non spécifiques de la maladie, ainsi que des difficultés sociales.
- La phase prodromique : les prodromes sont les signes précoces de la maladie, là encore très vastes et non spécifiques de la maladie. Cette phase correspond au « début de la maladie », où le premier épisode de crise a lieu.

- La phase psychotique : c'est la phase active de la maladie. C'est l'apparition des symptômes positifs, la psychose est significativement présente. C'est durant cette phase que le patient est généralement diagnostiqué : on parle, non pas de « début de la maladie » mais de « début de diagnostic ».
- La phase résiduelle : cette phase suit l'épisode aigu où le diagnostic est établi. Les traitements sont initiés et on parle de stabilisation de la maladie.

L'entrée dans la maladie se fait donc pendant la phase prodromique. Les patients déclarent après coup qu'*ils l'avaient ressenti*, c'est de cette phase dont ils parlent, où ils ressentaient que quelque chose se passait mais n'arrivaient pas à mettre de mots dessus.

C'est une phase de flou total pour le patient mais aussi pour les proches. En effet, les proches ressentent pendant cette phase un changement de comportement, un changement dans la vie quotidienne, avec des réactions « bizarres », sans pouvoir les expliquer.

Chez les patients, le trouble psychique s'installe avec des difficultés sociales, des problèmes au travail avec les collègues ou dans les missions.

Les symptômes négatifs ainsi que les symptômes positifs et la psychose ne sont pas encore présents. (31)

Même si les limites entre ces phases ne sont pas bien établies, elles sont rétrospectives, c'est à dire, qu'elles sont identifiées plus tard quand la maladie est stabilisée et que le patient comprend sa maladie, ses symptômes et peut expliquer le début de la maladie ainsi que son ressenti. (32)

Il a été démontré par plusieurs auteurs, que certains symptômes de la maladie sont fréquemment retrouvés lors de la phase prodromique, on en retrouve six groupes de symptômes (32) :

- symptômes névrotiques : une anxiété, des angoisses, de l'hystérie, des troubles obsessionnels compulsifs
- symptômes thymiques : des troubles de l'humeur, des troubles dépressifs, des idées suicidaires
- symptômes généraux : asthénie, apathie, démotivation, perte d'énergie
- symptômes cognitifs : des troubles de l'attention, de concentration ou de mémoire
- symptômes somatiques : des difficultés d'endormissement, des insomnies, des troubles de l'appétit
- et une modification du comportement. (32)

On retrouve aussi trois formes différentes de début de maladie :

- la forme à début aigu qui se fait en quatre semaines maximum, la phase prodromique est quasiment absente
- la forme à début subaigu dure entre quatre semaines et un an, la phase prodromique est peu présente
- la forme à début insidieux dure plus d'un an et la phase prodromique est fortement présente et se fait progressivement. (33)

Le diagnostic est d'autant plus difficile que la phase prodromique est longue, en effet les symptômes se déclarent sur plusieurs mois et attirent moins l'attention des proches et du patient que si les débuts sont brutaux avec des bouffées délirantes précoces. De plus, un diagnostic retardé complique la thérapeutique et donc le pronostic.

6. Évolution de la maladie et rechutes

Après la phase pré-morbide et la phase prodromique, on retrouve la phase psychotique. L'installation de la schizophrénie se fait lors de cette phase psychotique, c'est pendant cette dernière qu'évolue la psychose et le délire. On parle alors de patient « en crise » où il est indispensable de traiter le patient. Une hospitalisation est souvent nécessaire et la plus adaptée pour réaliser les soins. En effet, lors de cette phase les symptômes sont sévères et les crises aiguës, ce qui peut amener le patient dans des situations compliquées et dangereuses.

La symptomatologie joue un rôle dans l'évolution de la maladie ainsi que dans le pronostic de celle-ci.

Un patient avec des traitements pour la schizophrénie aura moins de symptômes positifs cependant dès que le traitement sera arrêté, les symptômes réapparaîtront. L'observance est donc très importante.

Selon les patients, trois formes d'évolution de la maladie sont décrites. (18)

La première forme d'évolution est « l'évolution positive », le patient n'a presque plus de symptômes positifs, la maladie est stabilisée, il peut donc reprendre le travail et des activités sociales normales.

La deuxième forme d'évolution est « la forme intermédiaire », on retrouve une persistance des symptômes négatifs voire du délire cependant la maladie est stabilisée et les symptômes positifs ne sont plus présents.

La troisième et dernière forme est « l'évolution négative », le patient souffre malgré les traitements de symptômes positifs et négatifs ainsi que du syndrome de désorganisation, ces symptômes sont parfois présents de façon plus sévère avec le temps et l'installation de la maladie. Dans cette dernière forme, le parcours de soin est plus compliqué. (18)

Face à ces trois formes d'évolution spécifiques de chaque patient et fonction de l'histoire de la maladie, il est important d'avoir des parcours de soin individuels et adaptés à chacun.

Les patients ayant le plus de symptômes positifs seront sujets à de multiples ré-hospitalisations et de tentative de suicide.

Les patients ayant des symptômes paranoïdes auront plus tendance à arrêter le traitement que les patients avec une prédominance en symptômes négatifs.

Même si le traitement est efficace, on pourra observer un échappement thérapeutique suite aux nombreux arrêts de traitements. Cependant, un patient avec des symptômes positifs prédominants aura moins de mal à s'insérer dans la vie sociale et la vie professionnelle qu'un patient avec beaucoup de symptômes négatifs.

La rechute est fortement redoutée dans la schizophrénie. On parle de rechute lors de la réapparition des symptômes de la maladie et / ou lors de l'exacerbation des symptômes schizophréniques dont souffre le patient malgré les traitements. La rechute est souvent associée à une hospitalisation.

Au fur et à mesure des rechutes, l'altération cognitive est de plus en plus forte, le pronostic est de moins en moins favorable.

Pour certains patients avec une schizophrénie fortement présente, il peut être prévu de petites hospitalisations pour refaire un point sur la thérapeutique afin d'éviter les rechutes.

Une des causes de rechute les plus fréquemment observée est la mauvaise observance. Dans l'année suivant la première crise 40 à 60% des patients arrêtent leur traitement et 80% cinq ans après le premier épisode. (34) Ces taux augmentent si le patient est sujet à de nombreuses rechutes. L'alliance thérapeutique permet d'éviter cette mauvaise observance et est indispensable.

L'utilisation de toxiques (cannabis, drogues dures, alcool...) est aussi une cause de rechute chez le patient schizophrène, due aux effets psychoactifs.

Les facteurs favorables à la non rechute sont un âge de début de maladie de plus de 25 ans, une bonne insertion sociale et professionnelle (patient marié et ayant un travail stable). (35)

Chapitre 3 : Schizophrénie et comorbidités somatiques et addictives

La psychose schizophrénique est l'une des pathologies provoquant la plus forte morbimortalité. On retrouve chez ces patients, des actes suicidaires mais aussi des actes non suicidaires augmentant le risque de mortalité, comme les accidents, la consommation de drogues et d'alcool. (28)(27)(26)(1)

1. Dépression et risque suicidaire

La dépression est une maladie souvent associée à la schizophrénie, elle est fréquente mais est parfois difficile à diagnostiquer. Cette dépression peut sembler être un symptôme de la maladie.

Il est nécessaire de la diagnostiquer et de la traiter car il existe un risque de surmortalité suicidaire.

La fréquence des épisodes dépressifs chez les patients schizophrènes est évaluée entre 20 et 80%. Un patient schizophrène a 65% de chance de faire un épisode dépressif tout au long de sa vie. (36)

La cause de ces épisodes dépressifs n'est pas très bien établie cependant certaines études montrent que cette dépression peut être secondaire à des symptômes négatifs, à des médicaments mais aussi peut être une composante indissociable de la maladie.

Ce qui différencie la dépression des symptômes négatifs ou iatrogènes est qu'elle est épisodique.

Le traitement de la dépression est nécessaire pour diminuer le risque suicidaire, améliorer la vie sociale du patient et diminuer l'impact négatif qu'elle a sur la vie quotidienne. La

dépression est associée à un fort risque de rechute de la maladie ainsi qu'à une mauvaise alliance thérapeutique et donc des conséquences sur l'observance du traitement antipsychotique.

L'espérance de vie d'un patient schizophrène est diminuée de 10 années par rapport à un individu non atteint de cette maladie. C'est une cause importante de surmortalité. Environ 40% des personnes atteintes de schizophrénie tentent de se suicider et 10% se donnent la mort. (37) Cette surmortalité par suicide est présente dès les premiers épisodes schizophréniques. Le risque est augmenté chez les patients ayant une comorbidité dépressive.

Les actes suicidaires chez les patients schizophrènes sont plus violents et plus mortels que ces actes dans la population générale. Les patients sont plus fréquemment de jeunes patients, de sexe masculin, célibataires. Chez les patients schizophrènes ayant fait une tentative de suicide, le taux de chômage était plus élevé que la moyenne. (38)

De plus, la présence d'une toxicomanie antérieure ou actuelle est un facteur d'augmentation du taux de violence des actes suicidaires. Le risque suicidaire est augmenté lors des hospitalisations ainsi lorsqu'il y a la présence d'une ou plusieurs comorbidités telles que la dépression, la prise de substances illicites ou d'alcool. (38)

Il a été démontré que la prise d'antidépresseurs chez un patient schizophrène permettait de diminuer le risque suicidaire alors que la prise de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité par suicide par la levée de l'inhibition. (39)

Des scientifiques espagnols ont établi des recommandations pour la prévention du risque suicidaire chez les patients atteints de schizophrénie (40) :

- les patients schizophrènes hospitalisés doivent être étroitement surveillés surtout s'ils présentent des antécédents de tentative de suicide, une humeur dépressive ou ont un taux élevé d'admission en hospitalisation psychiatrique
- une évaluation du risque suicidaire doit être faite dès l'admission
- une surveillance étroite et un traitement ambulatoire doivent être immédiatement mis en place dès leur sortie de l'hôpital
- les antécédents familiaux de suicide doivent être pris en compte chez tous les patients lors de l'évaluation du risque suicidaire
- les patients jeunes et ceux en début de maladie doivent être particulièrement surveillés
- la présence d'une comorbidité psychiatrique (toxicomanie) doit être recherchée chez tous les patients

- la présence d'une humeur dépressive et de désespoir doit être rigoureusement évaluée chez tous les patients atteints de schizophrénie
- tous les patients doivent être interrogés sur la présence d'idées suicidaires lors de chaque entretien
- l'adhésion au traitement doit être vérifiée lors de chaque entretien
- l'impulsivité doit être évaluée chez tous les patients schizophrènes
- les services d'hospitalisation doivent mettre en place des moyens nécessaires pour prévenir le comportement suicidaire en milieu hospitalier
- les soignants et les proches du patient ayant exprimé des idées suicidaires doivent être informés des moyens disponibles pour la prévention du suicide
- en cas de tentative de suicide, les circonstances du suicide doivent être explorées
- les patients exprimant des idées suicidaires lors d'un épisode aigu de la maladie doivent être hospitalisés

Il est indispensable d'identifier et de diagnostiquer les troubles dépressifs et les comorbidités psychiatriques pour les traiter et ainsi diminuer le risque suicidaire surtout chez les patients jeunes et lors des hospitalisations.

2. Troubles anxieux

Les troubles anxieux chez le patient souffrant de schizophrénie ont toujours été connus des psychiatres, auparavant cette anxiété était traitée dans un second temps car elle était vue comme une conséquence de la psychose. Les troubles anxieux n'étaient pas considérés comme une comorbidité de la schizophrénie.

C'est seulement dans la classification diagnostique du DSM IV, que ces troubles anxieux sont considérés comme une comorbidité de la maladie et non plus comme un symptôme de la maladie. (41)

Les troubles anxieux sont les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), la phobie sociale, les états de stress post traumatique (ESPT), les troubles de panique, l'agoraphobie, les troubles anxieux généralisés (TAG). La phobie sociale est le trouble anxieux le plus retrouvé chez un patient schizophrène.

Selon une étude récente, la prévalence des troubles anxieux dans la schizophrénie est de 38,3%, ce qui est environ 3 fois supérieur à celle de la population normale. (41)

Ces troubles anxieux sont un point négatif dans l'évolution de la maladie, dans le pronostic et dans la vie quotidienne. Ils sont plus fréquemment retrouvés chez les jeunes femmes schizophrènes. (41)

Lorsque ces troubles anxieux sont secondaires à la maladie, ils sont plus généralement secondaires aux symptômes positifs comme les délires et les hallucinations.

En effet, les délires et les hallucinations dont souffre le patient peuvent le rendre anxieux, surtout si ces symptômes sont très présents dans sa vie quotidienne.

Certaines études, même si d'autres ne trouvent pas de lien, démontrent que lorsqu'un patient schizophrène souffre de troubles anxieux, ces derniers augmentent l'intensité et la fréquence des symptômes positifs de la maladie. (42)

Les troubles anxieux sont fortement associés aux troubles dépressifs et les troubles de panique augmentent le risque suicidaire. De plus, l'anxiété est un risque de consommation de substances addictives. (43)

Les troubles anxieux rendent le diagnostic difficile car un patient, de part ces troubles anxieux, peut avoir des difficultés à s'exprimer sur ce qu'il ressent, sur ses émotions. Il est important de différencier les troubles anxieux des symptômes de la schizophrénie.

On retrouve une difficulté dans le diagnostic des troubles anxieux chez les patients schizophrènes car l'anxiété chez ces patients peut être due à la prise d'un traitement antipsychotique. En effet, les neuroleptiques peuvent donner des akathisies (impatiences dans les mouvements, jambes qui tremblent), ce qui peut faire penser à de l'anxiété. De plus, les TOC sont un des effets indésirables des antipsychotiques atypiques par l'antagonisme sérotoninergique.

Il est important de diagnostiquer ces troubles anxieux pour une meilleure prise en charge du patient et améliorer sa vie quotidienne.

3. Cannabis et autres toxiques

Les substances comme le cannabis, l'héroïne, la cocaïne, les amphétamines sont considérées comme des comorbidités de la schizophrénie.

Après le tabac et l'alcool, le cannabis est la substance toxique la plus consommée par les patients schizophrènes. (44)

Une comorbidité est considérée comme la présence de troubles associés à une maladie. Il est donc important de différencier les comorbidités et les conséquences d'une maladie. Les comorbidités doivent être identifiées dès le début du diagnostic et être intégrées dans la prise en charge du patient.

Dans la schizophrénie, il est fréquent de voir coexister plusieurs troubles comme les troubles liés à l'addiction et à la prise de substances toxiques.

Ces drogues peuvent poser problème lors du diagnostic, en effet la consommation de celles-ci peut provoquer des troubles psychiatriques. Pour être considérés comme une maladie, les troubles psychiatriques doivent être présents avant l'usage des toxiques et doivent persister au delà de l'arrêt de ces substances.

De plus, on peut sous estimer la maladie lors d'une consommation abusive de drogues ou lors d'un sevrage, en rangeant les symptômes psychotiques dans les conséquences de la consommation de ces drogues.

Selon plusieurs études, il a été constaté que la consommation de toxiques entraîne une augmentation des rechutes, de la fréquence et de la durée des hospitalisations ainsi qu'une augmentation des difficultés sociales. (45)

Outre l'aggravation de la schizophrénie lors de la prise de substances toxiques, la consommation de cannabis, surtout à un âge précoce, semble être un facteur de risque important dans le développement de la schizophrénie. En étudiant les imageries de personnes souffrant de schizophrénie ayant consommés du cannabis, on recense de nombreuses altérations structurelles de différentes régions cérébrales. Cependant ces études sont très limitées, il n'existe pas de liens bien définis entre cannabis et schizophrénie. (44) En effet, la prévalence de la schizophrénie reste stable alors que la prévalence de la consommation de cannabis ne fait qu'augmenter dans la population générale. (46)

En revanche, le fait de consommer du cannabis au début de la maladie et à un âge précoce ne fait qu'aggraver le pronostic clinique et thérapeutique. (46)

Lors d'une double prise en charge, schizophrénies et addictions, il est important d'évaluer le risque immédiat. Car le sevrage aggrave les symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie. Il est donc nécessaire d'y aller par étape. Cependant il est indispensable de traiter un trouble avec l'autre et de prendre en compte les deux troubles lors des décisions sur la prise en charge.

4. Schizophrénie et alcool

Comme pour le Cannabis, les troubles liés à l'alcool sont fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie. Selon l'étude ECA (epidemiologic catchment area), la prévalence sur une vie entière de l'alcool-dépendance est de 24% chez les patients schizophrènes. De plus, selon cette étude, 3,8% des patients reconnus comme dépendant à l'alcool souffrent aussi de schizophrénie. (47)

Le problème retrouvé avec la prise d'alcool chez les patients schizophrènes est le risque de surmortalité prématurée. Comme chez les individus ne souffrant pas de schizophrénie, l'alcool augmente les troubles du comportement, l'isolement social, les actes à caractère illégal et donc les incarcérations ; l'alcool augmente le risque de violence envers soi et envers autrui. (48) Chez un patient schizophrène, l'alcool ne fait donc qu'exacerber les symptômes déjà présents avec la pathologie. Ce qui rend encore plus difficile l'alliance thérapeutique et l'observance vis à vis des traitements.

L'alcool augmente l'intensité et la fréquence des symptômes positifs : les patients schizophrènes et alcool-dépendants sont susceptibles d'avoir plus d'hallucinations, de délires, de troubles du comportement, ect... (48) Cependant ces patients consommant en excès l'alcool ont d'autres addictions comme le cannabis, or, le cannabis aussi favorise les symptômes positifs. Il faudra prendre en compte toutes les addictions car chacune de celles-ci augmentent les symptômes positifs de la maladie.

Les troubles cognitifs sont eux aussi augmentés par la prise abusive d'alcool ; en effet, les patients ont plus de troubles de la mémoire, de difficultés à se concentrer, ect. Ces troubles se font plus ressentir après 40 ans et impactent sur la vie quotidienne et la réalisation des tâches. (48)

Il est important de faire un double diagnostic, schizophrénie/alcoolémie, tout d'abord, pour diminuer les symptômes que l'alcool peut amplifier puis par la suite diminuer les effets indésirables des neuroleptiques. La prise d'alcool avec les neuroleptiques peut augmenter le risque de dyskinésie et risquer que le patient arrête de lui même ses traitements si les effets indésirables sont trop importants. (48)

Avec l'alcool, revient beaucoup la question des troubles anxieux et dépressifs. En effet, chez les patients schizophrènes comme chez les autres individus, lorsque ces derniers sont dépendants à l'alcool, ils sont plus sujets aux troubles anxieux et dépressifs et donc aux

conduites suicidaires. 24% des patients sans alcool-dépendance tenteraient de mettre fin à leurs jours contre 59% chez les patients dépendants. (48)

Les facteurs dus à l'alcool poussant le patient à la tentative de suicide sont : la dépression engendrée par la prise abusive d'alcool, l'impulsivité et la désinhibition induits par la prise excessive d'alcool, les conduites addictives associées.

Il est important lors du diagnostic de la schizophrénie d'entamer le sujet de l'alcool pour pouvoir adapter le traitement dès le début.

Un questionnaire DETA-CAGE, permet de déterminer s'il y a une dépendance à l'alcool en quatre questions :

- Avez vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation d'alcool ?
- Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?
- Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
- Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

Si le patient répond positivement à deux réponses, on peut parler de dépendance à l'alcool. (49)

Aucune étude ne montre que l'usage des antipsychotiques est inefficace voire engendre des effets indésirables chez les patients schizophrènes alcool-dépendants.

En revanche, des études ont démontré l'efficacité et la tolérance de la Naltrexone et du Disulfirame chez des patients schizophrènes alcool-dépendants. (50)

Chez un patient schizophrène alcoolodépendant, il est important d'identifier toutes les addictions associées, d'évaluer les dépendances pour adapter les traitements et traiter les troubles en même temps. Il est aussi important de s'assurer de la bonne prise des médicaments et de l'observance. Tout cela passe par l'alliance thérapeutique.

PARTIE 2 : Prise en charge thérapeutique

Avant 1950, les patients schizophrènes étaient enfermés en hôpital psychiatrique. Les traitements pour les maladies mentales et particulièrement la schizophrénie utilisés étaient des traitements sédatifs et hypnotiques classiques, et la contention était régulièrement et facilement employée. Les médecins traitaient l'agitation motrice mais les médicaments n'avaient aucun effet sur les symptômes psychotiques.

Les antihistaminiques phénothiaziniques étaient utilisés comme anxiolytiques et sédatifs, ils ont alors été testés dans les psychoses mais sans réels résultats.

C'est ainsi qu'au début des années 50, la Chlorpromazine, une molécule phénothiazinique sans activité antihistaminique, a été testée et fut le premier médicament neuroleptique utilisé pour un effet de « désintéressement ». (51)

Grâce à la recherche et à l'arrivée des premiers neuroleptiques, les symptômes psychotiques ont pu être pris en charge et les relations patients-soignants se sont apaisées. Les patients stabilisés pouvaient alors être réinsérés dans la société et ne plus être confinés. La première indication de ces neuroleptiques fut la psychose de l'adulte (schizophrénie, trouble délirant) ; aujourd'hui ils sont indiqués dans plusieurs maladies comme les troubles bipolaires, les troubles du comportement, les troubles obsessionnels compulsifs.

Les médicaments psychotropes sont des médicaments agissant sur les récepteurs neurobiologiques du système nerveux, ils agissent sur la neurotransmission.

Les neurotransmetteurs sont la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline, le GABA, l'acétylcholine et le glutamate.

L'activité psychique se fait grâce aux réactions biochimiques des neurones. Les neurones sont des cellules excitables répondant à des stimuli par modification de la charge négative de leur membrane en charge positive. C'est l'inversion de polarisation qui crée un potentiel d'action se propageant le long de l'axone pour arriver en présynaptique. La pénétration de calcium déclenche la libération du neurotransmetteur qui ira vers son récepteur spécifique en postsynaptique permettant de créer une réponse biologique.

Les neurotransmetteurs sont contenus dans les terminaisons neuronales pré-synaptiques.

Dans les maladies psychiatriques les réactions biochimiques ne se passent pas comme elles le devraient, en effet on peut retrouver un défaut de neurotransmetteurs ou à l'inverse un excès soit par une modification de la production soit par un défaut d'élimination. On peut

aussi retrouver un excès ou un défaut de récepteurs ou encore des récepteurs qui ne fonctionnent pas bien.

Le mécanisme d'action des psychotropes est parfois mal connu mais leurs effets sont connus. Ils sont classés en fonction de leurs propriétés biochimiques. Selon leurs effets, ils peuvent avoir des indications dans plusieurs troubles psychiatriques.

Certaines classes médicamenteuses sont utilisées comme médicaments psychotropes, c'est le cas des antiépileptiques utilisés dans les troubles de l'humeur ou dans certaines douleurs.

Chapitre 1 : Classification des médicaments utilisables

Lors de la prise en charge de la schizophrénie, nous sommes amenés à utiliser plusieurs classes thérapeutiques de médicaments agissant sur le système nerveux.

Selon la classification Delay Deniker, il existe quatre grandes familles de psychotropes (52) :

- Les psycholeptiques : psychotropes diminuant l'activité du système nerveux central, on retrouve dans cette famille trois classes de médicaments :
 - o les neuroleptiques / les antipsychotiques : ces médicaments créent un état d'indifférence psychomotrice et dépriment l'humeur
 - o les hypnotiques / les somnifères: ces molécules abaissent le niveau de vigilance de l'individu et entraînent le sommeil
 - o les anxiolytiques / les tranquillisants : ils diminuent l'hyperactivité du SNC ainsi que l'hyperémotivité
- Les psychoanaleptiques : cette famille de psychotropes stimule l'activité du SNC. On retrouve deux classes :
 - o les antidépresseurs
 - o les psychostimulants (dont nous ne parlerons pas dans cette thèse) : ce sont les dérivés xanthiques et les dérivés amphétaminiques, ils sont utilisés dans l'épilepsie, l'hyperactivité ou la narcolepsie.
- Les normothymiques : ces psychotropes régulent le psychisme des individus, ils sont utilisés dans les troubles de l'humeur dont la bipolarité, nous ne parlerons pas non plus de cette classe dans cette thèse.
- Les psychodysleptiques : ces psychotropes dévient l'activité mentale et provoquent des hallucinations ce sont les dérivés de la cocaïne, du cannabis et des opiacés.

On distingue le traitement de fond des traitements symptomatiques.

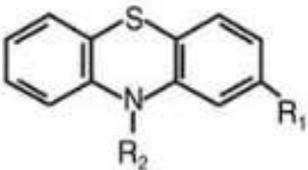
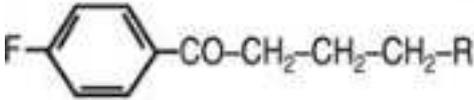
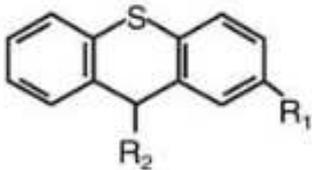
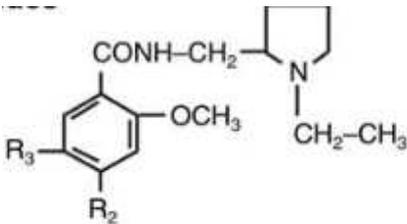
Les neuroleptiques ou antipsychotiques sont les traitements de fond du patient schizophrène. Les traitements symptomatiques sont les anxiolytiques et les hypnotiques.

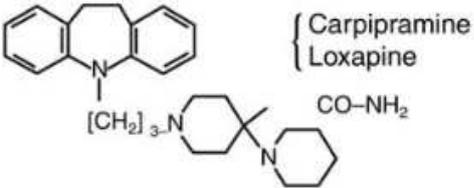
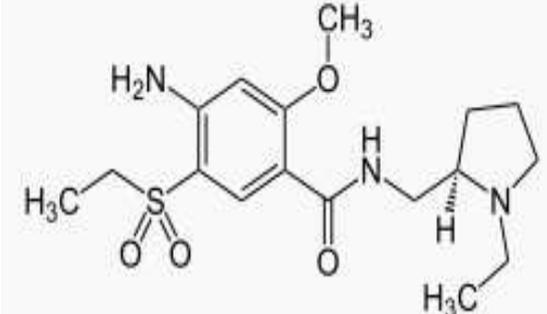
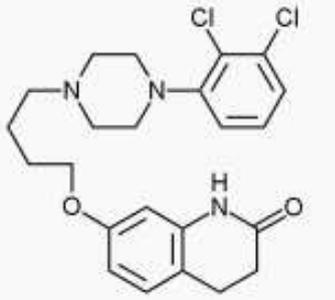
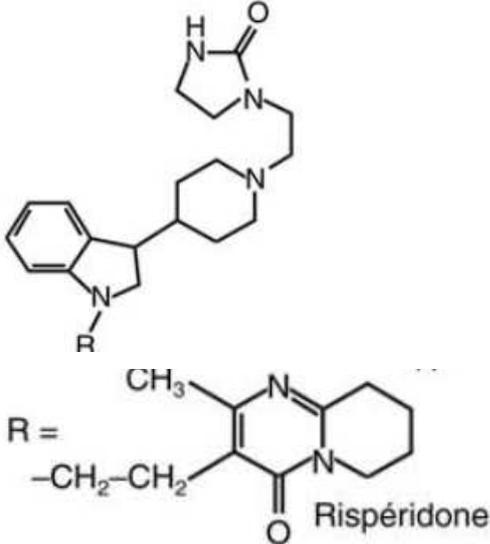
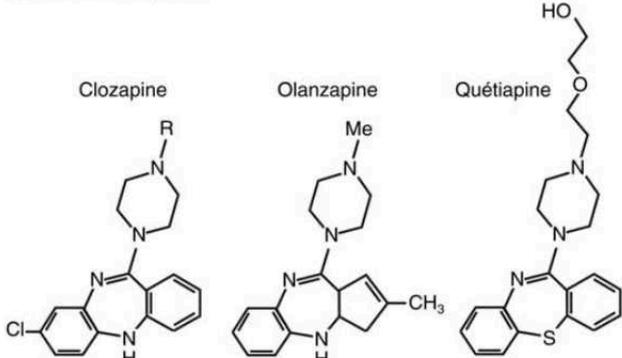
Chez les patients schizophrènes la dépression est une maladie régulièrement retrouvée ; la prise en charge d'un schizophrène peut donc être complétée d'un traitement antidépresseur.

1. Les neuroleptiques et antipsychotiques

Les neuroleptiques sont classés en fonction de 2 critères, la première classification est faite selon les effets cliniques, la deuxième selon les structures chimiques.

Deux médicaments ayant des structures chimiques proches, n'ont pas forcément les mêmes lieux d'action et donc les mêmes effets cliniques.

Les neuroleptiques 1^{ère} génération :	
<p>Les phénothiazines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorpromazine (LARGACTIL) - Lévomépromazine (NOZINAN) - Cyamémazine (TERCIAN) - Propériciazine (NEULEPTIL) - Pipotiazine (PIPORTIL) 	<p>Les butyrophénones :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Halopéridol (HALDOL) - Pipampérone (DIPIPERON) <p>Apparenté :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pimozide (ORAP) 
<p>Les thioxanthènes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flupentixol (FLUANXOL) - Zuclopenthixol (CLOPIXOL) 	<p>Les benzamides substitués :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulpiride (DOGMATIL) - Tiapride (TIAPRIDAL) 

<p>Dibenzo-oxazépine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loxapine (LOXAPAC)  <p>{ Carpipramine Loxapine</p> <p>CO-NH₂</p>	
<p>Les neuroleptiques 2^{ème} génération :</p>	
<p>Benzamide substitué :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulpiride (SOLIAN) 	<p>Dérivé de la quinolinone :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazole (ABILIFY) 
<p>Benzisoxazole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risperidone (RISPERDAL)  <p>R =</p> <p>CH₃</p> <p>-CH₂-CH₂</p> <p>Risperidone</p>	<p>Dibenzodiazépines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapine (ZYPREXA) - Quetiapine (XEROQUEL LP) - Clozapine (LEPONEX)  <p>Clozapine</p> <p>Olanzapine</p> <p>Quétiapine</p>

Certains antipsychotiques ont vu leur galénique évoluer, en effet pour certaines molécules neuroleptiques on retrouve des formes injectables d'action prolongée. Ces injections se font par voie intramusculaire profonde et toutes les 2 à 4 semaines selon les molécules.

Neuroleptiques d'action prolongée (NAP) :

- Décanoate de Fluphénazine (MODECATE)
- Palmipate de Pipotiazine (PIPORTIL L4)
- Décanoate de Flupentixol (FLUANXOL LP)
- Zuclopenthixol décanoate (CLOPIXOL AP)
- Halopéridol décanoate (HALDOL DECANOAS)

Pour les neuroleptiques de deuxième génération, ce sont les APAP c'est à dire les antipsychotiques d'action prolongée :

- Aripiprazole retard (ABILIFY MAINTENA)
- Rispéridone microsphère (RISPERDAL CONSTA LP)
- Palmipate de Palipéridone (XEPLION) injection tous les 30 jours
- Palmipate de Palipéridone (TREVICTA) injection tous les 3 mois
- Palmoate d'Olanzapine (ZYPADHERA)

- **Indications des neuroleptiques**

Les neuroleptiques sont indiqués dans :

- États psychotiques aigus : accès maniaque, état d'agitation, d'agressivité
- États psychotiques chroniques (schizophrénie et trouble délirant)

- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de 6 ans (Chlorpromazine = LARGACTIL) ou de 3 ans (Propériciazine = NEULEPTIL)
- Cyamémazine (TERCIAN) : Anxiété (traitement de courte durée en cas d'échec des thérapeutiques habituelles) et épisode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur)
- Halopéridol (HALDOL), Pipampérone (DIPIPERON): troubles du comportement sévères chez l'enfant présentant un syndrome autistique
- Pimozide (ORAP) :
 - o Troubles du comportement sévères chez l'enfant présentant un syndrome autistique
 - o Chorée et syndrome de Gilles de la Tourette chez l'adulte (2-8 mg/jour) et l'enfant (0,02-2 mg/kg/jour), voire TOC résistant (hors AMM, en association avec un antidépresseur ISRS)

- Tiapride (TIAPRIDAL) :
 - o Algies intenses et rebelles
 - o Mouvements anormaux de type choréique, syndrome de Gilles de la Tourette
- Rispéridone (RISPERDAL) :
 - o Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères
 - o Traitement symptomatique de courte durée (< 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez l'enfant de plus de 5 ans présentant un retard mental ou des troubles autistiques
- Aripiprazole (ABILIFY) (à respecter strictement): traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I (à partir de 13 ans, sans dépasser 12 semaines chez l'adolescent)
- Olanzapine (ZYPREXA) et Quétiapine (XEROQUEL LP) :
 - o Épisode maniaque modéré à sévère
 - o Épisode dépressif majeur chez un patient présentant un trouble bipolaire (Quétiapine)
 - o Prévention des récurrences d'un trouble bipolaire ayant répondu favorablement lors d'un épisode maniaque (Quétiapine et Olanzapine) ou dépressif (Quétiapine) antérieur

2. Les antidépresseurs

<p>Imipraminiques tricycliques d'activité intermédiaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clomipramine (ANAFRANIL) • Dosulépine (PROTHIADEN) • Imipramine (TOFRANIL) 	<p>IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milnacipran (IXEL) • Duloxétine (CYMBALTA) • Venlafaxine (EFFEXOR)
<p>Imipraminiques tricycliques sédatifs et anxiolytiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptyline (LAROXYL) • Doxépine (QUITAXON) • Amoxapine (DEFANYL) • Trimipramine (SURMONTIL) 	<p>ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoxétine (PROZAC) • Fluvoxamine (FLOXYFRAL) • Paroxétine (DEROXAT) • Sertraline (ZOLOFT) • Citalopram (SEROPRAM) • Escitalopram (SEROPLEX)

Imipraminique tétracyclique : <ul style="list-style-type: none"> • Maprotiline (LUDIOMIL) 	ISRS + probable modulation des systèmes noradrénergique, dopaminergique, histaminergique, acétylcholinergique, glutamatergique, GABA : <ul style="list-style-type: none"> - Vortioxétine (BRINTELLIX)
Autres : <ul style="list-style-type: none"> - Agomélatine (VALDOXAN) - Tianeptine (STABLON) - Miansérine - Mirtazapine (NORSET) 	IMAO.A : Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type A : <ul style="list-style-type: none"> - Moclobémide (MOCLAMINE) IMAO non sélectifs : <ul style="list-style-type: none"> - Iproniazide (MARSILID)

3. Les anxiolytiques ou tranquillisants

Les benzodiazépines : (de la plus petite demi vie à la plus importante)	Autres :
<ul style="list-style-type: none"> • Clotiazépam (VERATRAN) • Diazépam (VALIUM) • Nordazépam (NORDAZ) • Oxazépam (SERESTA) • Clobazam (URBANYL) • Loflazépatate d'éthyle (VICTAN) • Alprazolam (XANAX) • Prazépam (LYSANXIA) • Clorazépatate dipotassique (TRANXENE) • Lorazépam (TEMESTA) • Bromazépam (LEXOMIL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Buspirone • Hydroxyzine (ATARAX) • Etifoxine (STRESAM) • Cyamémazine (TERCIAN)

4. Les hypnotiques ou somnifères

Apparentés aux benzodiazépines : <ul style="list-style-type: none">• Zopiclone (IMOVANE)• Zolpidem (STILNOX)	Benzodiazépines d'action intermédiaire : <ul style="list-style-type: none">• Loprazolam (HAVLANE)• Lormétazépam (NOCTAMIDE) Benzodiazépines d'action prolongée : <ul style="list-style-type: none">• Nitrazépam (MOGADON)• Estazolam (NUCTALON)
Phénothiazine : <ul style="list-style-type: none">• Alimémazine (THERALENE)	Autres : <ul style="list-style-type: none">• Mélatonine (CIRCADIN)• Doxylamine (DONORMYL)

Chapitre 2 : Traitements de fond : Neuroleptiques et antipsychotiques

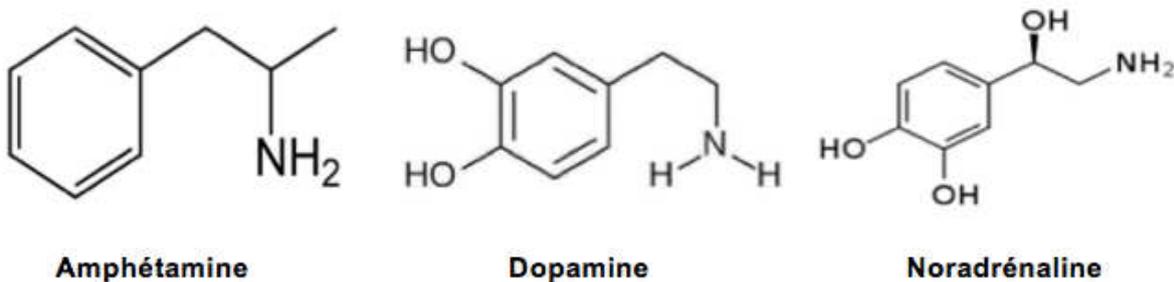
1. Mécanisme d'action des neuroleptiques conventionnels / de première génération

La principale action des neuroleptiques est une action sur le système dopaminergique. Cette action provoque chez l'être humain une modulation de la perception, un contrôle des émotions et de la motivation ainsi qu'une adaptation comportementale. Les principaux effets des neuroleptiques sont des effets antipsychotiques, des effets sédatifs surtout pour les antipsychotiques de première génération ce qui représente un des effets indésirables les plus importants, ainsi que des effets désinhibiteurs.

La première hypothèse de l'action dopaminergique a été faite par la découverte de la Chlorpromazine. En effet, les premières molécules de la famille des phénothiazines étaient la Prométhazine et l'Alimémazine qui sont des antihistaminiques H1 et non des neuroleptiques. Puis l'Acépromazine a été découverte et en remplaçant le groupement hydrogène par un chlore, la chlorpromazine a été trouvée.

Les travaux des scientifiques (Carlsson et Lindqvist / Seeman) ont démontrés un antagonisme aux récepteurs dopaminergiques avec une spécificité pour les récepteurs D2. (51)

Le scientifique Connel a confirmé l'action dopaminergique et noradrénergique dans les psychoses ; ses travaux consistaient à administrer de l'amphétamine aux patients ce qui provoquait une libération de dopamine et de noradrénaline. Cette libération engendrait alors des états délirants aigus. (51)



Le mécanisme d'action des neuroleptiques conventionnels de première génération est de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 centraux en pré et postsynaptique. Ce sont des antagonistes dopaminergiques centraux. Les récepteurs dopaminergiques sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires et sont couplés aux protéines G. (51)

Au niveau du système nerveux central, il y a quatre voies de projection dopaminergique.

La première voie est la **voie méso-limbique**, cette dernière est responsable du comportement émotionnel et est impliquée dans les phénomènes de motivation, de plaisir et de récompense ; elle joue aussi un rôle dans l'addiction. Chez le patient schizophrène, le système dopaminergique de la voie méso-limbique ne fonctionne pas bien et est responsable d'hallucinations. Chez l'animal, la stimulation chimique de cette voie augmente le renforcement positif des comportements procurant du plaisir. (51) Le fonctionnement excessif de cette voie chez l'homme induit une inadéquation entre les faits et les intentions du sujet par rapport aux événements réels extérieurs. (51) Les neuroleptiques vont bloquer les récepteurs postsynaptiques de cette voie méso-limbique permettant ainsi de diminuer les symptômes psychotiques et de créer un état d'indifférence psychomotrice. Ils ont donc un effet réducteur et sédatif.

La deuxième voie de projection dopaminergique ne fonctionnant pas normalement dans la schizophrénie est la **voie méso-corticale**, cette voie se retrouve au niveau du cortex préfrontal et frontal.

La voie méso-corticale est responsable de réaction d'émotivité et d'anxiété et intervient dans les différentes fonctions réceptives, de mémoire, de raisonnement ou de communication. Cette dernière est donc responsable des symptômes négatifs comme le déclin de la pensée, le retrait social, l'absence de motivation et d'énergie, ect. Les neuroleptiques conventionnels agissent au niveau de cette voie par antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 présynaptiques provoquant un effet stimulant et désinhibiteur.

La majorité des neurones dopaminergiques centraux se trouve dans la **voie nigrostriée** qui comme son nom l'indique se projette dans le striatum, ces neurones sont en connexion avec les neurones cholinergiques et GABAergiques.

Les neuroleptiques ont donc une action sur cette voie et celle ci est responsable des effets indésirables des médicaments avec des symptômes extrapyramidaux.

À court terme, la libération accrue d'acétylcholine provoquée par les neuroleptiques entraîne des effets neurologiques type pseudo parkinsoniens.

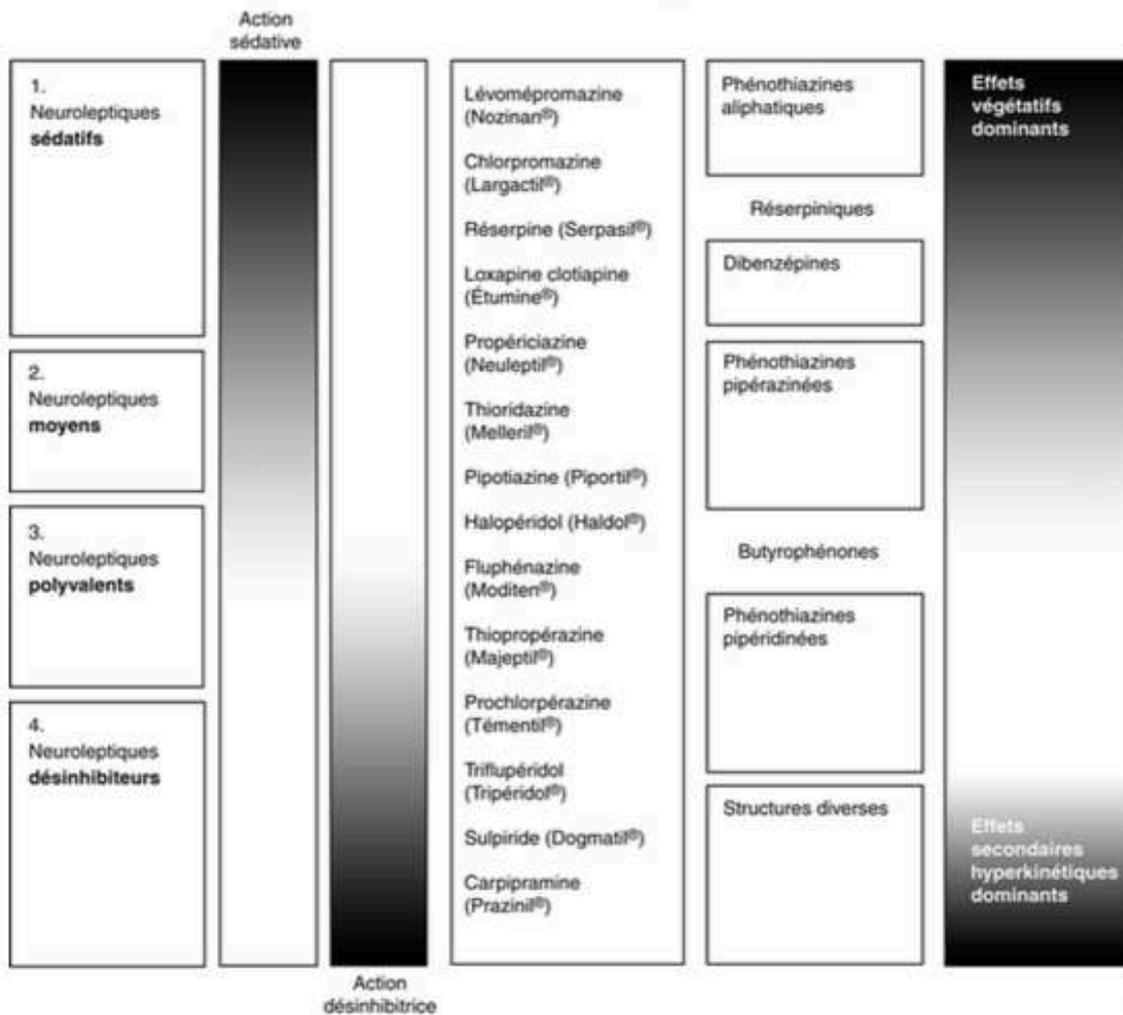
Cet hyperfonctionnement cholinergique provoquera à long terme des dyskinésies tardives.

Les neuroleptiques agissent sur une quatrième voie de projection dopaminergique qui est la **voie tubéro-infundibulaire** se projetant à proximité de l'hypophyse et qui est responsable des effets neuroendocriniens.

Cette voie contrôle la libération de la prolactine en inhibant sa sécrétion et en arrêtant la lactation.

La prise de neuroleptique et l'action sur cette voie provoquent une hyperprolactinémie pouvant engendrer comme effets secondaires une galactorrhée et une impuissance chez l'individu.

Dans les années 70, Deniker et Ginestet ont classé les neuroleptiques selon un axe vertical en fonction des effets sédatif et désinhibiteur (51):



Le problème des neuroleptiques est qu'ils n'agissent pas que sur la voie dopaminergique mais aussi sur les voies sérotoninergique, noradrénergique, histaminergique et cholinergique provoquant de nombreux effets indésirables.

Chaque molécule a un mécanisme d'action spécifique et donc des effets indésirables spécifiques.

2. Effets indésirables des neuroleptiques conventionnels

De part leurs nombreux effets secondaires les neuroleptiques conventionnels de première génération ne sont pas indiqués en première intention ; on préférera les antipsychotiques atypiques.

- **Effets secondaires neurologiques**

Ces effets sont des **syndromes extrapyramidaux** ; ils sont dus à l'antagonisme des neuroleptiques sur les récepteurs D2 de la voie nigrostriée.

L'évènement le plus courant avec ces neuroleptiques est la dyskinésie aiguë, l'individu a des contractures et des spasmes musculaires surtout au niveau bucco-facial et au niveau du haut du tronc ; cela se traduira par des torticolis, des grimaces non contrôlées, des mouvements involontaires du tronc et de la face. Cette dyskinésie aiguë est due à un déficit total et brutal de la transition dopaminergique ainsi qu'à un excès de transition cholinergique. Cet effet est surtout présent lors de l'initiation du traitement ou lors d'un changement de posologie. L'Halopéridol présente un risque accru de dyskinésie aiguë, contre-indiquant son utilisation dans la Maladie de Parkinson ; tout comme les neuroleptiques Phénothiaziniques.

On peut aussi retrouver un syndrome pseudo parkinsonien qui est un syndrome akinéto-hypertonique, le patient souffrira d'hypertonie, d'akinésie (impossibilité pathologique d'exécuter certains mouvements) et de tremblements (surtout au repos).

Ces deux symptômes extrapyramidaux sont traités par des antiparkinsoniens anticholinergiques :

- Bipéridène (AKINETON LP) 4 à 8 mg en 1 prise le matin
- Trihexyphénidyle (ARTANE) 4 à 15 mg par jour en 2 ou 3 prises (max 10mg chez la personne âgée)
En injectable en IM : 5 à 30 mg par jour
- Trihexyphénidyle LP (PARKINANE LP) 2 à 10 mg en 1 prise par jour
- Tropatépine (LEPTICUR) 5 à 30 mg par jour en 2 ou 3 prises
En injectable en IM ou IV : 5 à 30 mg par jour

Ces traitements antiparkinsoniens anticholinergiques sont des antagonistes muscariniques de l'acétylcholine au niveau central. Ils sont efficaces sur les tremblements et l'hypertonie principalement.

Le traitement anticholinergique doit être réévalué tous les trimestres car ils ne sont pas toujours nécessaires et dès qu'il y a un changement de neuroleptiques ou de posologies. En effet, ces correcteurs ont des effets secondaires anticholinergiques (constipation, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, ect).

Un autre des effets secondaires neurologiques extrapyramidaux retrouvé avec la prise d'antipsychotique de première génération est le syndrome akinéto-hypertonique. L'akathisie se traduit par des piétinements, une recherche d'équilibre, des impatentes et la tasikinésie se traduit par une impossibilité à rester dans la même position, c'est un besoin de mouvement irrépressible. Ce syndrome peut se traduire au niveau psychique par de l'anxiété et sera traité par un bêtabloquant comme le Propranolol ou par des benzodiazépines. Ce syndrome est fréquent surtout en début de traitement.

Les anticholinergiques ne seront pas prescrits pour ce syndrome car ils ne sont pas efficaces. Si cet effet secondaire survient, il faudra essayé de diminuer la dose du neuroleptique ou changer de classe thérapeutique.

En dernier recours, le traitement sera d'administrer 40 à 120 mg par jour de Propranolol sauf dans le cas d'asthme, d'insuffisance cardiaque, de troubles de la conduction et de maladie de Raynaud.

Au bout d'un trimestre de traitement par neuroleptiques, le patient peut souffrir de dyskinésie permanente tardive. Elle est due à une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques. Cela se traduit par des mouvements lents et involontaires, répétitifs principalement au niveau bucco-facial mais pouvant être présent au niveau du tronc et des membres.

Ces dyskinésies sont induites ou aggravées par les traitements anticholinergiques.

Ces dyskinésies peuvent être irréversibles, surtout chez la personne âgée.

Dans un premier temps, il est nécessaire de diminuer la posologie du neuroleptique ou sinon d'administrer de la Tétrabénazine (XÉNAZINE).

Cette molécule permet de diminuer la quantité de dopamine et d'autres monoamines au niveau du SNC, permettant une diminution des mouvements anormaux hyper-kinétiques. Elle pourra être associée à de la vitamine E.

Ces effets indésirables neurologiques seront plus discrets avec la Pimozide (ORAP) ou le Tiapride (TIAPRIDAL).

Comme autre effet neurologique des neuroleptiques, on retrouve un risque d'**épilepsie**, tous les antipsychotiques abaissent le seuil épiléptogène, la prescription doit donc s'accompagner d'une recherche du risque et d'antécédents d'épilepsie.

- **Effets secondaires psychiques**

Ces effets indésirables sont eux aussi très fréquents chez les neuroleptiques de première génération, avec une forte sédation, le patient peut souffrir de somnolence diurne, d'indifférence psychomotrice et affective. Cette sédation est due aux blocages des voies adrénergiques et histaminergiques.

Plus rarement nous pouvons retrouver une inversion de l'humeur avec des états dépressifs ; des troubles de la mémoire et une confusion dus aux blocages des récepteurs dopaminergiques de la voie méso-corticale ; ainsi que de l'anxiété.

Le syndrome confusionnel est favorisé par les anticholinergiques et les troubles hydro-électrolytiques.

Tout comme les effets neurologiques, les effets indésirables psychiques sont moindres avec le Pimozide (ORAP).

- **Effets secondaires cardiovasculaires**

Nous savons que l'espérance de vie d'un patient schizophrène est diminuée de 10 à 25 ans ; les accidents et les suicides sont les morts les plus brutales et les plus importantes. Il existe aussi des causes de mortalité non psychiatriques, la première cause la plus répandue est la cause cardiovasculaire. Le risque cardiovasculaire est élevé de part les comportements de santé à risque mais aussi par la prise de neuroleptiques qu'ils soient conventionnels ou atypiques. La mortalité cardiovasculaire des patients schizophrènes est plus importante que chez les individus non schizophrènes. (53)

Les effets indésirables cardiovasculaires sont de l'hypotension orthostatique (attention aux risques de chute) due aux blocages des récepteurs adrénergiques.

Des règles simples comme se lever en plusieurs étapes et de façon lente seront conseillées au patient. De plus, l'Heptaminol (HEPT-A-MYL) pourra être prescrit pour les chutes de tension. L'Heptaminol est un analeptique cardiovasculaire sympathomimétique, il existe en comprimé et en gouttes.

On retrouve aussi comme effets secondaires un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointe et des troubles du rythme avec des tachycardies réactionnelles.

Une partie des morts suite à un trouble de rythme chez les patients schizophrènes est attribuable aux torsades de pointes dues à un allongement du l'intervalle QT corrigé de plus de 20% par rapport à son intervalle original. (54)

Les neuroleptiques bloquent les canaux potassiques, ces derniers jouent un rôle dans la repolarisation ventriculaire et donc sur l'intervalle QT. L'intervalle QT est l'écart de temps entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation ventriculaire. (55) Il est important de surveiller les troubles métaboliques car ils augmentent les risques cardiovasculaires, ces troubles sont l'hypokaliémie qui peut être induite par les diurétiques, l'hypocalcémie et l'hypomagnésie.

- ***Effets secondaires neurovégétatifs***

Les effets indésirables neurovégétatifs sont provoqués par le blocage de la voie cholinergique. La prise de neuroleptiques de première génération peut provoquer des effets anticholinergiques type atropiniques périphériques comme :

- une hyposialorrhée et donc une sécheresse buccale,
- une sécheresse lacrymale
- un risque de constipation,
- un risque de rétention urinaire,
- une vision trouble liée à des troubles de l'accommodation, des mydriases et une augmentation de la pression de l'œil.

Les neuroleptiques peuvent aussi engendrer des effets atropiniques centraux comme:

- une confusion et des désorientations
- des hallucinations ainsi que des délires
- une agitation
- des tachycardies.

Ces effets indésirables anticholinergiques peuvent être aggravés par la prise de médicaments correcteurs des effets extrapyramidaux.

Si le patient souffre de sécheresse buccale, des correcteurs de l'hyposialies pourront lui être prescrits pour diminuer cet effet indésirable :

- ARTISIAL ou AEQUASYAL (substituts salivaires) : 4 à 8 pulvérisations buccales par jour
- Anétholtrithione (SULFARLEM) 12,5 à 25 mg 1 à 3 fois par jour au cours d'un repas.

- **Effets secondaires métaboliques et endocriniens**

Les effets indésirables métaboliques sont moins fréquents chez les neuroleptiques conventionnels que chez les antipsychotiques atypiques.

Ces neuroleptiques, par blocage des récepteurs dopaminergiques de la voie tubéro-infundibulaire, peuvent provoquer une hyperprolactinémie. Cette augmentation du taux de prolactine engendre une galactorrhée, des troubles sexuels comme des impuissances, une frigidité, une gynécomastie ou encore des troubles menstruels comme une aménorrhée.

Ces médicaments bloquent aussi les récepteurs de la voie histaminergique ce qui provoque d'une part une sédation chez l'individu mais aussi une augmentation de l'appétit avec un risque de prise de poids et donc de surcharge pondérale ou d'obésité. Cette prise de poids a un rôle dans le risque cardiovasculaire avec une hyperlipidémie, un risque de diabète (résistance à l'insuline) voire un syndrome métabolique. La prise de poids est une des causes de mauvaise observance chez le patient schizophrène.

Le syndrome métabolique est un syndrome regroupant certaines anomalies endocriniennes à risque cardiovasculaire. Ce terme est utilisé pour identifier et traiter les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé et donc les patients sous traitements antipsychotiques. Ce syndrome est établi selon des critères fixés par l'OMS, ce cluster d'anomalie est : l'obésité, l'hypertension, un taux de HDL-cholesterol bas, une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie et une hyperglycémie. (56)

Définition du syndrome métabolique (56) :

	OMS (1999) ⁴	Egir (1999) ⁶	NCEP-ATPIII (2001) ⁵
IMC (kg/m ²)	> 30 et/ou		
Tour de taille (cm)		! 94 (H)/ 80 (F)	> 102 (H)/ 88 (F)
Tour de taille/tour de hanche	> 0,90 (H)/ 0,85 (F)		
PAS/PAD (mmHg)	! 140/90	! 140 et/ou ! 90	! 130/85
Traitement		+	
Glycémie à jeun (g/l)	! 1,10 et/ou	! 1,10 et < 1,26	! 1,10 et < 1,26
Glycémie à 2h (g/l)	! 1,40 et/ou		
Traitement	+		
Insulinémie	Homa > Q4	à jeun > Q4	
Triglycérides (g/l)	! 1,50 et/ou	> 1,75 et/ou	! 1,50 et/ou
HDL-cholestérol (g/l)	< 0,35 (H)/ 0,39 (F)	< 0,39 et/ou	< 0,40 (H)/ 0,50 (F)
Traitement		+	
Microalbuminurie	+		
Définition du syndrome	insulinémie et ou glycémie avec 2 autres critères	insulinémie à jeun avec 2 autres critères	3 critères
Dénomination	syndrome métabolique	syndrome d'insulinorésistance	syndrome métabolique

Egir : Groupe européen pour l'étude de l'insulinorésistance ; F : femme ; H : homme ; Homa : Homeostasis model assessment ; IMC : index de masse corporelle ; NCEP-ATP III (National cholesterol education program - Adult treatment Panel III) ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique ; > Q4 : valeur limite correspondant aux 25% des sujets de la population ayant les valeurs les plus hautes.

- **Autres effets secondaires**

Les autres effets indésirables pouvant se produire suite à la prise de neuroleptiques de première génération sont : des effets hépatiques comme un risque d'hépatite cholestatique, des effets cutanés avec une photosensibilisation et un risque de pigmentation cutanée, des troubles sanguins comme des leucopénies, des agranulocytoses ainsi que des thromboses veineuses.

Comme autre effet indésirable rare mais grave, le patient peut avoir un syndrome malin des neuroleptiques se caractérisant par une pâleur, une hyperthermie violente, une déshydratation forte et des troubles neurovégétatifs dont une rigidité musculaire. Suite à ce syndrome, 70% des individus sont décédés.

L'antidote est le Dantrolène (DANTRIUM) qui est indiqué dans les hyperthermies malignes des neuroleptiques. C'est un antispastique inhibant les mouvements du calcium au niveau des cellules des fibres musculaires. L'administration se fait en injectable à dose d' 1mg/kg à répéter jusqu'à disparition des symptômes sans dépasser 10mg/kg en tout. Son utilisation est uniquement hospitalière.

3. Principales contre-indications des neuroleptiques de première génération

Les contre-indications (CI) des neuroleptiques de la famille des Phénothiazines (Chlorpromazine, Lévomépromazine, Cyamémazine, Propériciazine, Pipotiazine) sont :

- Antécédents d'agranulocytose
- Glaucome par fermeture de l'angle
- Porphyrries
- Obstacle uréthro-prostatique associé à un risque de rétention urinaire
- Grossesse sauf pour la Chlorpromazine
- Maladie de Parkinson

Celles de la famille des Butyrophénones (Halopéridol, Pipampérone) sont :

- État comateux, dépression du SNC, lésions des noyaux gris
- Manifestations cardiaques significatives, allongement du QT, hypokaliémie
- Porphyries
- Grossesse sauf pour l'halopéridol, allaitement

Les contre-indications du Pimozide (ORAP) sont :

- QT allongé, arythmie ventriculaire
- CI médicamenteuses : antifongiques azolés, anti-protéases, aprépitant, delavirdine, fluoxetine, macrolides, quinidine et hydroquinidine.

Pour la famille des Thioxanthènes (Flupentixol, Zuclopenthixol), les contre-indications à leur prescription sont :

- Glaucome par fermeture de l'angle
- Obstacle uréthro-prostatique associé à un risque de rétention urinaire
- Insuffisances hépatiques et/ou rénales sévères

Celles de la famille des Benzamides substitués de première génération (Sulpiride et Tiapride) sont :

- Phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales), tumeurs à prolactine, porphyries
- Bradycardie <65/min et hypokaliémie pour le Tiapride
- Allaitement

4. Mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques (APA) et leurs profils de tolérance

Les neuroleptiques atypiques ont une action sur la neurotransmission dopaminergique, cholinergique, adrénergique, histaminique mais surtout sur la neurotransmission sérotoninergique (5HT₂).

Le mécanisme d'action des antipsychotiques est fait d'une dualité entre l'activité sérotoninergique et dopaminergique. L'antagonisme sérotoninergique est plus élevé que l'antagonisme dopaminergique contrairement aux neuroleptiques de première génération qui, s'ils possèdent un effet antagoniste aux récepteurs 5HT₂, sera beaucoup plus faible que celui aux récepteurs D₂.

L'antagonisme sérotoninergique se fait principalement sur deux voies de neurotransmission : la voie nigrostriée et la voie méso-corticale.

Les antipsychotiques tout comme les neuroleptiques de première génération agissent sur les effets productifs de la maladie. Cependant, l'avantage de ces antipsychotiques est leur action sur les symptômes déficitaires.

Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont dus à une hypoactivité dopaminergique de la voie nigrostriée.

Le fait qu'il y est une dualité dopaminergique-sérotoninergique, avec un antagonisme sérotoninergique plus important, diminue l'antagonisme dopaminergique et donc l'hypoactivité dopaminergique.

Nous savons que l'antagonisme dopaminergique des neuroleptiques de première génération au niveau de la voie nigrostriée engendre des effets secondaires neurologiques (syndromes extrapyramidaux, ect)

Par l'action sur les récepteurs 5HT2 et par la dualité avec l'antagonisme dopaminergique, les antipsychotiques limitent les effets indésirables extrapyramidaux retrouvés chez les neuroleptiques de première génération. En effet, l'antagonisme 5HT2 sur cette voie diminue les effets antagonistes D2 striataux ce qui diminue les effets extrapyramidaux.

La fixation des neuroleptiques atypiques est une fixation transitoire sur les récepteurs D2 postsynaptiques contrairement aux neuroleptiques conventionnels qui se fixent étroitement et de façon durable. Cette fixation transitoire, l'antagonisme des récepteurs 5HT2 et la dualité dopaminergique-sérotoninergique procurent aux antipsychotiques un meilleur profil de tolérance que les neuroleptiques de première génération.

La Rispéridone, la Quétiapine et l'Olanzapine ont une activité sérotoninergique forte et une activité anti-dopaminergique D2 post synaptique surtout au niveau de la voie méso- limbique (voie de récompense, de motivation, de plaisir). Ces molécules agissent aussi sur la voie adrénergique en étant alpha bloquant ce qui engendre des effets secondaires spécifiques comme des vertiges, des céphalées, une asthénie, une hypotension orthostatique ou des troubles de l'ECG (des tachycardies réflexes pour la Rispéridone et la Quétiapine, des bradycardies pour l'Olanzapine et des palpitations pour les trois molécules).

L'antagonisme dopaminergique peut provoquer un syndrome extrapyramidal. On retrouve dans ces molécules un effet antihistaminique H1 augmentant l'appétit avec un risque de prise de poids et provoquant une baisse de la vigilance. Cette baisse de vigilance peut être recherchée lors de l'initiation pendant laquelle le patient peut être agité.

La Clozapine est un antipsychotique polyvalent puissant, il agit sur les symptômes productifs de la maladie mais aussi sur les symptômes déficitaires. Il possède, en plus de son activité dopaminergique et sérotoninergique commun aux APA, une activité anticholinergique forte. La dualité entre ces antagonismes entraînent moins d'effets secondaires extrapyramidaux cependant la forte activité anticholinergique provoque un risque accru d'agranulocytose. Ces effets indésirables hématologiques font de cette molécule un médicament à prescription initiale hospitalière annuelle, ces effets secondaires sont : un risque de leucopénie voire d'agranulocytose mortelle.

La délivrance de Clozapine doit être accompagnée d'une numération mensuelle de la formule leucocytaire. Le médecin doit préciser sur le carnet de suivi, donné par le pharmacien hospitalier, la date de réalisation de cette NFS et doit justifier que les valeurs sont dans les normes usuelles.

L'Amisulpride est un neuroleptique particulier dose dépendant, en effet à faibles doses il est désinhibiteur et à fortes doses il est anti-productif ; il est aussi considéré comme un neuroleptique polyvalent. C'est un antagoniste des récepteurs D2 et des récepteurs D3, la liaison aux récepteurs 5HT2 est faible. Il a aussi une action bipolaire.

L'Aripiprazole est aussi un cas particulier par son mécanisme d'action, c'est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2, il est antagoniste lorsqu'il y a un hyperfonctionnement dopaminergique et agoniste intrinsèque lorsqu'il y a un hypofonctionnement dopaminergique. C'est aussi un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A (ce qui provoque des effets secondaires comme un syndrome dépressif et un risque de passage à l'acte) et un antagoniste faible des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A. Il est surtout utilisé pour sa bonne tolérance et ses activités anti-déficitaires.

Le fait qu'il soit agoniste partiel au niveau de la voie tubéro-infundibulaire, diminue la libération de prolactine et diminue les effets secondaires endocriniens.

5. Effets indésirables des antipsychotiques atypiques

- ***Effets secondaires neurologiques***

Au niveau des **effets extrapyramidaux**, les antipsychotiques présentent un risque faible de dyskinésie aigue, pas de risque particulier de syndrome parkinsonien.

L'Aripiprazole est un antipsychotique particulier, car malgré qu'il soit bien toléré, il peut donner des akathisies et un syndrome akinéto-hypertonique comme les neuroleptiques de première génération. De plus, ce dernier, augmente les symptômes de la maladie de Parkinson.

On peut retrouver des dystonies tardives sous Clozapine, Olanzapine et Risperidone, pouvant être traitées par un anticholinergique.

L'**épilepsie** est un effet secondaire fréquent pour tous les neuroleptiques mais le risque est augmenté avec ceux de deuxième génération. Le Clozapine est la molécule présentant le plus de risque d'épilepsie.

L'Aripiprazole et la Quétiapine, particulièrement, peuvent provoquer des **céphalées**.

- ***Effets secondaires métaboliques et endocriniens***

Les effets indésirables métaboliques présents pour les neuroleptiques de première génération sont plus fréquents chez les antipsychotiques atypiques : comme la prise de poids et le risque de diabète.

Les trois molécules ayant le plus de risque de provoquer une résistance périphérique à l'insuline sont la Clozapine, l'Olanzapine et la Quétiapine, il faut donc rechercher les troubles du métabolisme glucidique avant leur initiation (dosage de la glycémie et de l'insulinémie). Des dyslipidémies sont aussi régulièrement retrouvés chez les patients sous dibenzodiazépines (Olanzapine, Quétiapine, Clozapine).

Tout comme les neuroleptiques de première génération, l'hyperprolactinémie est un des effets secondaires des antipsychotiques.

- ***Effets secondaires neurovégétatifs***

Tous les antipsychotiques atypiques auront des effets sur les récepteurs muscariniques; au niveau périphérique, ce blocage des récepteurs de l'acétylcholine engendrera des **effets atropiniques** (sécheresse buccale, constipation, trouble de l'accommodation, rétention urinaire, ect), au niveau central, le patient pourra souffrir de troubles de l'attention par l'effet sédatif.

6. Principales contre-indications des antipsychotiques de deuxième génération

Les antipsychotiques atypiques sont bien tolérés et possèdent peu de contre-indications formelles.

Les contre-indications de l'Amisulpride sont :

- Phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales), tumeurs à prolactine, porphyries
- Bradycardie <65/min
- Allaitement

Celles de la Risperidone sont la phénylcétonurie et l'allaitement. Pour l'Olanzapine, la contre-indication est le glaucome par fermeture de l'angle.

Seule la Clozapine doit être sous surveillance stricte, les contre-indications sont plus nombreuses :

- Antécédents d'agranulocytose ou d'hémopathie
- Psychoses alcooliques ou toxiques, intoxications médicamenteuses, coma
- Affections cardiaques, hépatiques ou rénales sévères
- Épilepsie non contrôlée
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle
- Risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique

En vue des effets secondaires de chaque classe de neuroleptiques, la HAS, dans le guide ALD schizophrénies (3), préconise en première intention la prescription d'antipsychotiques en raison d'une meilleure efficacité et tolérance, les neuroleptiques sont indiqués qu'en troisième voire en quatrième intention après avoir vu avec le patient le pourquoi de l'échec thérapeutique. De plus, le choix de la molécule peut être conditionné par un projet d'antipsychotique d'action prolongée.

7. Choix dans les galéniques

L'administration des antipsychotiques d'action prolongée se fait par l'injection de molécules prodrogues qui libèrent au fur et à mesure du temps le principe actif. Pour cela, le

groupement hydroxyle des neuroleptiques est alors estérifié par un acide gras : décanoate, énantate, palmipate. (51)

La prodrogue est alors mise dans une solution huileuse pour permettre l'injection en intramusculaire, avec cette technique, un fort pic de neuroleptique est retrouvé dans le sang le premier jour suivant l'injection. Plus récemment, une autre technique a vu le jour, il s'agit de mettre la prodrogue dans un polymère et le tout dans une solution aqueuse, le polymère sera dégradé progressivement par hydratation. Avec cette technique des traces de neuroleptiques ont été retrouvées jusqu'à 12 mois après la dernière injection. (51)

Auparavant, les neuroleptiques injectables étaient prescrits pour les patients schizophrènes potentiellement « dangereux » ; après plusieurs études récentes, il a été démontré que ces injections à effet retard (surtout les APAP) permettaient d'une part une meilleure observance mais aussi des taux sériques de neuroleptiques beaucoup plus stables que par voie orale. (57) En ayant un taux plasmatique plus stable, il y aura moins d'effets indésirables.

Selon une étude finlandaise (58), après une première hospitalisation pour schizophrénie, moins de 50% des patients poursuivaient leur traitement durant les 2 premiers mois. Le choix du traitement et de la galénique influe sur l'observance et le taux de rechute. Les neuroleptiques injectables à longue durée d'action ont un taux de rechute 64% plus bas que les neuroleptiques par voie orale. (58)

La galénique « injectable » facilite l'alliance thérapeutique entre le patient et l'équipe soignante, en effet, en ayant moins de conflits à propos de l'observance des neuroleptiques par voie orale, le patient est plus en confiance et les soignants peuvent se pencher sur d'autres sujets.

Avant de passer aux formes retards injectables, il est important que le patient soit stabilisé par la molécule par voie orale, cette molécule doit donc être efficace et bien tolérée par voie orale avant de la passer en voie injectable, de plus, les modalités de passage à la voie injectable sont spécifiques à chaque neuroleptique.

<i>Spécialité</i>	<i>Présentation</i>	<i>Intervalle</i>	<i>Doses usuelles</i>	<i>Spécificité propre à la molécule pour l'obtention de taux sériques stables</i>
Neuroleptiques d'action prolongée (NAP)				
Décanoate de Fluphénazine (MODECATE)	Amp de 125mg ou 25mg	3 à 4 semaines	25-125mg	Posologie à injecter = la même que par voie orale
Palmipate de Pipotiazine (PIPORTIL L4)	Amp de 100mg ou 25mg	4 semaines	25-100mg	Posologie à injecter = environ 5 fois celle de la voie orale
Décanoate de Flupentixol (FLUANXOL LP)	Amp de 100mg ou 20mg	2 à 3 semaines	40 à 100mg	Posologie à injecter = environ 5 fois celle de la voie orale
Zuclopenthixol décanoate (CLOPIXOL AP)	Amp de 200mg	1 sem puis 2 à 4 sem	100mg puis 200 à 400 mg	Posologie à injecter = environ 5 fois celle de la voie orale
Halopéridol décanoate (HALDOL DECANOAS)	Amp de 50mg	3 à 4 sem	100 à 400 mg	Posologie à injecter = environ 10 fois celle de la voie orale
Antipsychotiques d'action prolongée (APAP)				
Aripiprazole retard (ABILIFY MAINTENA)	300 et 400 mg	1 mois (26 jours minimum)	400 mg	Maintenir l'Aripiprazole par voie orale pendant 15 jours après la première injection
Rispéridone microsphère (RISPERDAL CONSTA LP)	25, 37,5 et 50 mg	15 jours	25 mg	Maintenir la Rispéridone par voie orale pendant 3 semaines après la première injection
Palmipate de Palipéridone (XEPLION)	25, 50, 75, 100 et 150 mg	30 jours +/- 7jours	75 mg	La Palipéridone est le principal métabolite de la Rispéridone J1 : 150mg, J8 : 100mg puis 1 mois après J8

Palimpseste de Palipéridone LP (TREVICTA)	Suspension injectable LP de 175, 263, 350 et 525 mg	3 mois	175 à 525 mg	Patients déjà équilibrés par le XEPLION après 4 mois
Palmoate d'Olanzapine (ZYPADHERA)	210, 300 et 405 mg	2 ou 4 semaines	150-300mg /2sem ou 300-405mg /4sem	Surveillance indispensable pour détection du syndrome post-injection : sédation, somnolence ou confusion dans les 3 heures

Selon les recommandations de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN), la Risperidone est l'antipsychotique d'action prolongée à utiliser en première intention, les autres molécules seront prescrites en deuxième intention en cas d'échec thérapeutique ou de contre-indication. (59)

8. Pharmacocinétique

Les neuroleptiques sont des molécules lipophiles ce qui leur permet d'avoir un volume de distribution dans l'organisme important.

Le pic plasmatique est dépendant de la voie d'administration, en effet, les neuroleptiques ont un effet de premier passage hépatique (EPPH) élevé et très variable selon les individus. Par conséquent, pour la voie injectable, le pic plasmatique sera plus élevé et plus rapide que celui par voie orale ; la voie injectable a donc un réel intérêt dans l'urgence. (51)

Les neuroleptiques de la famille des phénothiazines possèdent une forte liposolubilité, leur pic plasmatique est donc atteint en 2 – 3 heures.

Tableau résumant les caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques de première génération (51) :

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)	Demi-vie (h)	Posologie quotidienne (mg/j)
Phénothiazines aliphatiques				
Chlorpromazine	Orale ou IM	2-4 h (orale) 15-30 min (IM)	15-30	25-600 < 150
Lévomépromazine	Orale ou IM	1-3 h (orale) 30-90 min (IM)	15-80	25-200 75-250
Cyamémazine	Orale ou IM			25-300 25-200
Phénothiazines pipéridinées				
Pipotiazine	Orale ou IM	1 h 30	7-12	5-30 10-20
Thioridazine*	Orale	2-4 h	10-17	10-400 Risque cardiaque > 300
Phénothiazines pipérazinées				
Fluphénazine	Orale	3 h	15	25- 500
Butyrophénones et substances apparentées				
Halopéridol	Orale ou IM	2-6 h (orale) 30 min (IM)	12-38	1-20 5-20
Pimozide	Orale	8 h	53-55	1-10 Risque cardiaque (< 4 mg antidéficit)
Thioxanthènes				
Flupentixol	Orale	3-8 h	24-35	15-200
Zuclopendixol	Orale	4 h	20	20-100

IM : intramusculaire ; h : heure.
* Arrêt de commercialisation.

Les neuroleptiques sont métabolisés au niveau du foie et l'effet de premier passage hépatique est très variable, les posologies sont à adapter en fonction du patient.

Il existe de nombreuses interactions entre les neuroleptiques et les aliments comme les jus de fruit, le thé et le café, en effet ces derniers forment des complexes insolubles avec ces médicaments en milieu acide ; la biodisponibilité sera alors diminuée.

Les produits laitiers, eux, alcalinisent les médicaments acides comme les neuroleptiques, et augmentent leur résorption.

Le métabolisme hépatique se fait par le cytochrome P450, les isoenzymes oxydent certains médicaments comme les neuroleptiques, il y a trois principales isoenzymes intervenant dans le métabolisme hépatique des neuroleptiques, ce sont les CYP450 1A2, 3A4 et 2D6.

Ces cytochromes P450 ont une grande variabilité génétique et varient en fonction du sexe de l'individu et de son alimentation. Ce qui rend très variable l'effet de premier passage hépatique. (51)

Le jus de pamplemousse a un effet inhibiteur sur le CYP450 1A2 et 3A4 ce qui augmente le taux sérique des médicaments métabolisés par ce cytochrome.

Le tabac, lui, a un effet inducteur du CYP450 1A2, augmentant la dégradation des neuroleptiques, cet effet est surtout présent pour l'Olanzapine et la Clozapine, il faudra donc augmenter les doses chez les fumeurs. (51)

9. Surveillances cliniques et biologiques

Lors de la prescription d'un traitement antipsychotique, il est important de vérifier les effets thérapeutiques attendus et les effets secondaires surtout à l'initiation du traitement comme une sédation trop importante, des troubles digestifs, une prise de poids. De plus, il est important de surveiller les effets biologiques de certains neuroleptiques.

L'objectif de ces surveillances cliniques et biologiques est de contrôler l'efficacité du traitement à effet psychotrope, de vérifier la tolérance et l'observance du patient mais aussi de faire attention aux comorbidités psychologiques et somatiques. Cela permet d'éviter la survenue de crise schizophrénique et donc les rechutes. L'investissement de tous les professionnels de santé est indispensable.

Dans le guide des affections longue durée, au chapitre schizophrénie, la HAS donne des recommandations pour les examens biologiques complémentaires à réaliser lors d'un traitement par antipsychotique (3) :

- « *Glycémie (trimestrielle la première année, puis semestrielle).*
- *Bilan lipidique : CT, HDL-C, LDL-C, TG (surveillance annuelle ou trimestrielle selon le traitement).*
- *Ionogramme sanguin (surveillance annuelle).*
- *Dosage des transaminases (surveillance annuelle).*
- *Dosage de la créatinine (surveillance annuelle).*
- *ECG selon le traitement et les données du bilan initial.*
- *Hémogramme (surveillance annuelle). L'usage de la Clozapine nécessite une surveillance hématologique particulière.*
- *Dosage de la prolactine si indication.*
- *Dosage sanguin du traitement antipsychotique en cas de réponse clinique inadaptée, âges extrêmes, suspicion de mauvaise observance ou aide à sa surveillance, polymédication, analyse des effets indésirables. » (3)*

Selon les recommandations de la HAS, les consultations régulières sont importantes pour le bon suivi du patient schizophrène. Elles sont à adapter à chaque patient en fonction de leur traitement, de leur histoire personnelle ainsi que de l'histoire de la maladie.

La première surveillance à réaliser est la surveillance neurologique, elle doit se faire dès le début du traitement et à chaque modification de posologie ou de dosage. Dès les trois premiers jours, les dyskinésies aiguës sont à surveiller, dans la pratique, le patient sera interrogé s'il a des contractions musculaires comme un trismus, une protusion de la langue, un blépharospasme, des crises oculocéphalalgiques.

Par la suite, il faudra aussi surveiller la survenue d'un syndrome hyper-kineto-hypertonique et d'un syndrome parkinsonien.

Après environ 3 mois de traitement, le patient peut souffrir de dyskinésies tardives, il est nécessaire d'assurer ce suivi car ces dyskinésies peuvent apparaître après des années de traitement. Elles sont moins présentes avec les antipsychotiques de seconde génération.

La surveillance psychique est tout aussi importante, les antipsychotiques sont des molécules provoquant une forte sédation, cette sédation peut refléter un surdosage. Un syndrome d'indifférence psychomotrice du au blocage des récepteurs D2 post synaptique de la voie méso-limbique est à surveiller ; s'il survenait, une diminution de posologie serait nécessaire. On surveillera aussi la survenue probable de réactions anxieuses, d'humeur dépressive et de troubles confusionnels permettant de vérifier la tolérance du traitement.

Les effets neurovégétatifs sont dus aux blocages des récepteurs cholinergiques et adrénergiques. Il faut surveiller l'apparition de malaises et de vertiges pouvant révéler une hypotension orthostatique. La sécheresse buccale, régulièrement ressentie, pourra être compensée par des chewing-gums, des glaçons, de l'eau au citron et si cela n'est pas suffisant par le SULFARLEM et de l'ARTISIAL. La constipation, la rétention urinaire, les troubles de l'accommodation, l'augmentation de la pression intraoculaire sont à vérifier.

La surveillance des effets neurovégétatifs est à prendre en compte pour la bonne observance du traitement mais aussi car ils peuvent être aggravés par les correcteurs anticholinergiques.

La quatrième surveillance recommandée par le guide de la HAS est la surveillance endocrinienne. Les effets endocriniens des antipsychotiques sont dus au blocage dopaminergique de l'axe hypothalamo-hypophysaire, à l'augmentation de la lipogenèse et à l'action adrénolytique bloquant la lipolyse. Les professionnels devront aider le patient à éviter la sédentarité en l'encourageant à avoir une activité physique, à lutter contre le tabac et à

avoir de bonnes habitudes alimentaires. Il faudra parfois diriger le patient vers une diététicienne.

Cette surveillance comprend la prise de poids pour définir l'IMC (indice de masse corporelle), la mesure du périmètre abdominal, la mesure de la tension artérielle, de la glycémie et un bilan lipidique. Elle se fera les trois premiers mois puis une ou deux fois par an selon les traitements.

Cette surveillance est essentielle pour éviter la survenue du syndrome métabolique, de diabètes induits ou de dyslipidémies.

Ces effets sont surtout présents chez les antipsychotiques de seconde génération et particulièrement avec l'Olanzapine.

La surveillance hématologique se fera par la numération de la formule sanguine et particulièrement les polynucléaires neutrophiles (globules blancs) permettant de repérer les éventuelles leucopénies. Il est particulièrement important de faire cette surveillance lorsque le patient est sous Clozapine, car le risque d'agranulocytose est fréquent (1% des cas), dans ce cas, il faudra immédiatement arrêter le traitement et surveiller le risque infectieux jusqu'à ce que les taux de polynucléaires redeviennent normaux. (60) Cette NFS se fait toutes les semaines pendant les 18 premières semaines puis tous les mois, le patient devra se munir du carnet donné lors de l'initiation de traitement où sera indiqué cette NFS et devra le présenter pour la délivrance de son traitement. Toute fièvre brutale fera arrêter le traitement.

La surveillance hépatique se fera pour contrôler le risque d'ictère, si il y a une mauvaise tolérance hépatique, on changera de classe de psychotropes.

L'électrocardiogramme est l'examen de référence pour contrôler la fonction cardiaque. Les neuroleptiques pouvant donner des troubles du rythme par l'allongement de l'intervalle QT, les arythmies fréquentes sont des torsades de pointe pouvant provoquer des morts subites. Il est donc important de réaliser un ECG ainsi qu'un suivi du ionogramme et particulièrement le dosage de la kaliémie (hypokaliémie à risque). La surveillance endocrinienne a aussi son rôle pour éviter le risque cardiaque.

La dernière surveillance est celle de l'apparition du syndrome malin des neuroleptiques qui entraîne la mort dans 25% des cas. La surveillance se fait par la prise de température pour repérer les hyperthermies, la déshydratation intense et une rigidité musculaire. Si ce dernier est suspecté, le traitement sera arrêté et le patient hospitalisé en service de réanimation. (60)

Chapitre 3 : Traitements symptomatiques

1. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des molécules agissant sur l'activation de la transmission sérotoninergique et principalement sur le métabolisme en inhibant la recapture de sérotonine.

Les antidépresseurs imipraminiques ont une action non spécifique avec des effets mixtes. Ils agissent sur les récepteurs sérotoninergiques mais aussi histaminergiques avec une action anti H1, ce qui provoque des effets secondaires de type sédation, confusion, perte de poids. Ils ont des effets secondaires anticholinergiques en agissant sur les récepteurs muscariniques. Pour finir, ils agissent sur les récepteurs adrénergiques ce qui peut engendrer des vertiges ou de l'hypotension orthostatique.

Ces antidépresseurs imipraminiques ne sont donc pas indiqués en première intention.

Les IRSNA sont des antidépresseurs sélectifs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, il n'y a pas de fixation sur les autres récepteurs ce qui leur accorde une meilleure tolérance et moins d'effets indésirables. Il existe cependant quelques effets anticholinergiques mineurs.

Les IRS sont des antidépresseurs à effet sérotoninergique pur qui inhibent la recapture de sérotonine. Ils ont moins d'effets secondaires et une meilleure tolérance. Ils n'ont pas d'effet anticholinergique ni de toxicité cardiaque, ils sont donc indiqués en première intention dans le cas d'une dépression.

Les effets secondaires fréquents aux IRS sont : une anxiété, une asthénie, de la fièvre, des céphalées, des troubles digestifs (nausées, constipation, diarrhées), des troubles de l'éjaculation, des insomnies, une prise de poids.

Les IMAO sont des inhibiteurs des monoamines oxydases, ces monoamines dégradent la sérotonine. Ces antidépresseurs empêchent donc la dégradation de la sérotonine.

L'Iproniazide (IMAO non sélectif) a une action sur les trois monoamines cérébrales, ce qui provoque des troubles neurologiques, des effets anticholinergiques et de l'hypotension orthostatique.

Le Moclobémide (IMAO sélectif de type A) inhibe le catabolisme de la noradrénaline et de la sérotonine, il est mieux toléré que l'Iproniazide mais provoque cependant des nausées, vertiges, insomnies, confusion et de l'hypotension orthostatique.

La Mirtazapine est un antidépresseur avec un effet complexe, il est sédatif. Il a une action spécifique sur la noradrénaline en bloquant les récepteurs présynaptique ce qui stimule la neurotransmission noradrénergique et une action sur la sérotonine.

Les effets indésirables fréquents sont : somnolence, bouche sèche, augmentation de l'appétit et prise de poids.

L'Agomélatonine est un antidépresseur mélatoninergique qui agissent comme un agoniste des récepteurs MT1 et MT2 et comme un antagoniste des récepteurs 5HT2C. Les effets secondaires sont les effets digestifs des autres antidépresseurs, ainsi qu'une augmentation des transaminases, des gamma-GT et des phosphatases alcalines.

La Tianeptine est un antidépresseur inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine contrairement aux autres antidépresseurs. Il a des troubles digestifs et des troubles neuropsychiques rares. Il fait partie des stupéfiants pour son usage détourné en toxicomanie.

La Miansérine est un antidépresseur tétracyclique sédatif et anxiolytique. Les troubles neuropsychiques sont rares tout comme les effets hépatiques et biologiques.

2. Anxiolytiques : Benzodiazépines et autres anxiolytiques

Les benzodiazépines sont des modulateurs allostériques, leur fixation sur un site allostérique entraîne la modification de la configuration de ce site et un effet inhibiteur ou un effet inducteur. Ces anxiolytiques par leur fixation sur les récepteurs BZ1, BZ2 centraux et BZ3 périphériques favorisent la transmission GABAergique et l'ouverture du canal chlore.

La transmission GABAergique est présente au niveau du striatum, du thalamus, du cortex, du cervelet, de la moelle épinière.

La fixation des benzodiazépines sur le récepteur GABA-A augmente l'hyperpolarisation et donc l'ouverture du canal chlore. L'ouverture du canal chlore du GABA-A a des effets inhibiteurs : effets anxiolytiques, sédatifs, anticonvulsivants et myorelaxants.

L'effet principal des benzodiazépines est un effet anxiolytique, ils diminuent la tension émotionnelle et les manifestations de l'anxiété. Ils ont un effet hypnotique, car l'anxiété est

responsable d'insomnie. Mais ils entraînent aussi une dépendance expliquant un risque de surconsommation.

Les benzodiazépines sont indiquées dans :

- anxiété aiguë dans le cadre d'un stress aigu et transitoire, d'un trouble de l'adaptation, d'un trouble anxieux et dépressif ou d'un trouble psychotique (en association avec un neuroleptique)
- insomnie d'endormissement
- sevrage alcoolique (prévention et traitement du delirium tremens) (Clorazébate TRANXENE)
- épilepsie (Clobazam (URBANYL), Clonazépam (RIVOTRIL), Diazépam (VALIUM)), tremblements essentiels, symptômes extrapyramidaux de type akathisie et tasinésie dus aux neuroleptiques

Les effets indésirables fréquents sont fonction de la posologie et de la sensibilité du patient :

- somnolence, difficultés de concentration, amnésie antérograde, hypotonie, sensations ébrieuses
- plus rarement : confusion ou réactions paradoxales (irritabilité, excitation, agressivité)

La prescription des anxiolytiques est limitée à 12 semaines et doit être réévaluée régulièrement. Ils sont prescrits à dose minimale efficace et leur arrêt doit se faire progressivement en cas d'utilisation à forte posologie et/ ou de façon prolongée pour éviter le risque de syndrome de sevrage (anxiété, insomnie, irritabilité, céphalées, myalgie, agitation, confusion, hallucinations, convulsions).

Les benzodiazépines sont contre-indiquées si :

- insuffisance respiratoire, apnée du sommeil
- myasthénie, insuffisance hépatique sévère, porphyries
- toxicomanie (sauf en cas de sevrage : contre-indication relative)

L'Hydroxyzine (ATARAX), est un anxiolytique de la classe des antihistaminiques H1 (dérivé de la pipérazine). Il est utilisé pour ses effets anxiolytiques, sédatifs et antiprurigineux. Cette molécule a un faible effet anticholinergique. L'avantage de cet anxiolytique est qu'il ne provoque pas de dépendance psychique ou physique ni de dépression respiratoire s'il y a un surdosage.

Les effets indésirables sont un risque de somnolence, d'excitation, de constipation. S'il y a un surdosage, il peut y avoir une forte sédation et des effets anticholinergiques.

Il est contre-indiqué en cas de :

- glaucome à angle fermé,
- obstacle uréthro-prostatique,
- si risque d'allongement du QT, pathologies cardiovasculaires, troubles ioniques
- porphyries
- grossesse au 1^{er} trimestre, allaitement

La Buspirone est un anxiolytique de la classe des azaspirodécanediones, son mécanisme d'action complexe se fait par les voies sérotoninergiques (inhibiteur), noradrénergiques et dopaminergiques. Il ne donne pas de dépendance, ni de syndrome de sevrage.

Ses effets indésirables sont rares : gastralgies, céphalées, sensations vertigineuses ou ébrieuses, nervosité, nausées, sueurs.

Cet anxiolytique est contre-indiqué en cas d'insuffisances rénale ou hépatique sévère ainsi qu'en cas de porphyries.

Le STRESAM (Etifoxine) est un anxiolytique agissant sur le récepteur GABA-A par action allostérique directe et indirecte en augmentant les neurostéroïdes cérébraux. Les effets indésirables sont principalement un risque de somnolence diurne et des difficultés d'endormissement surtout en début de traitement.

Il est contre-indiqué en cas de myasthénie, état de choc, porphyries, insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire sévère.

3. Hypnotiques

Les hypnotiques sont des molécules indiquées dans les troubles sévères du sommeil. Les patients schizophrènes ont fréquemment des troubles du sommeil quelque soit le stade de la maladie. La maladie et les symptômes influent directement sur le sommeil, des études ont été menées chez des patients schizophrènes avec et sans traitement et dans les deux groupes des troubles du sommeil pouvaient apparaître. (61) En plus de la schizophrénie, certains médicaments donnent des troubles du sommeil.

Le Zopiclone (IMOVANE) est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines, faisant partie de la famille des Cyclopyrrolones. Comme les benzodiazépines, il facilite la transmission GABAergique mais en se fixant sur des sites différents des benzodiazépines. En facilitant la transmission GABAergique, le Zopiclone a des effets sédatifs, anxiolytiques, myorelaxants, anticonvulsivants. L'avantage par rapport aux benzodiazépines est que cette molécule respecte plus le sommeil, surtout le sommeil paradoxal qui est la phase de sommeil avec une grande activité au niveau du système nerveux central (rêves, cauchemars, ect).

Le pic plasmatique se fait entre 90 et 120 minutes et la demi-vie est de 5 à 6 heures.

Le Zolpidem (STILNOX) est un hypnotique assimilé stupéfiant appartenant à la famille des imidazopyridines. Il a une action hypnotique plus rapide que le Zopiclone, en effet le pic plasmatique est atteint entre 30 et 180 minutes, la demi-vie est de 2,4 heures. Il agit sur la transmission GABAergique par agonisme sur des sous-types de récepteurs aux benzodiazépines. Tout comme le Zopiclone, le sommeil paradoxal est mieux préservé.

Les effets indésirables du Zopiclone et du Zolpidem sont :

- somnolence diurne, céphalées, asthénie, amnésie antérograde, syndrome confusionnel transitoire
- Dépendance avec syndrome de sevrage à l'arrêt brutal : anxiété, insomnie, tremblements, crampes, nausées et plus rarement convulsions, état de mal myoclonique, syndrome confusionnel
- Pour le Zopiclone il y a un risque de goût amer après la prise

Les contre-indications sont :

- Insuffisances respiratoires ou hépatiques sévères, apnées du sommeil
- Myasthénie

Les benzodiazépines ayant une indication dans les troubles sévères du sommeil sont le Loprazolam (HAVLANE) et Lormétazépam (NOCTAMIDE) qui ont une action intermédiaire (demi-vies entre 8 et 10 heures). Le Nitrazépam (MOGADON) et l'Estazolam (NUCTALON) ont une action prolongée avec des demi-vies entre 16 et 48 heures.

La Doxylamine (DONORMYM) de la famille des Éthalonamines et l'Alimémazine (THÉRALÈNE) de la famille des Phénothiazines sont des antihistaminiques utilisés comme hypnotiques. Les effets indésirables principaux sont des effets anticholinergiques surtout chez la personne âgée.

PARTIE 3 : Place du Pharmacien d'Officine et de la PDA dans l'accompagnement des patients

La préparation des doses à administrer (PDA) est l'une des nouvelles options proposées aux pharmaciens pour aider leurs patients poly-médicamentés.

Face à des produits de santé de plus en plus techniques, les personnes poly-médicamentées ont besoin d'être aidées. Par leur proximité avec les patients et leur expertise du médicament, les pharmaciens sont les mieux placés pour garantir la qualité et l'organisation de la PDA.

Chapitre 1 : La PDA : Préparation des Doses à Administrer

1. Qu'est ce que la PDA ?

Selon les recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie, on entend par préparation des doses à administrer :

« L'action qui, après validation de la prescription médicale, consiste en la préparation personnalisée des médicaments selon le schéma posologique du traitement prescrit, dans un conditionnement spécifique (pilulier ou autre), nominatif et tracé.

Elle permet de délivrer la quantité nécessaire et suffisante de médicaments à un traitement pour une période déterminée selon le schéma posologique prescrit, sous la forme la plus intelligible et praticable pour le patient et son entourage.

La PDA est destinée à faciliter la compréhension, l'administration et l'observance d'un traitement par exemple hebdomadaire, en cas de complexité de ce traitement (polymédication, etc.), ou en cas de défaut d'autonomie ou de dépendance du patient.

Elle doit garantir la traçabilité des médicaments prescrits, de leur préparation, et de leur administration. Elle ne peut concerner que les formes éligibles (formes orales sèches essentiellement), selon les besoins du patient. » (62)

L'intérêt de la PDA est de sécuriser l'administration des médicaments, en respectant la règle des 5B : le bon médicament à la bonne dose, sur la bonne voie, au bon moment et au bon patient.

L'observance est aujourd'hui un enjeu de santé publique, en effet selon des études 30 à 50% des patients sont non-observants et plus de 90% des patients ayant une maladie chronique ont été non-observants au cours de leur vie. (63)

L'observance thérapeutique se définit comme la capacité du patient à prendre son traitement comme indiqué dans la prescription médicale, c'est à dire sans oubli, au bon moment et selon les modalités spécifiques de prise.

On parle d'adhésion thérapeutique lorsque le patient a compris ce que les professionnels de santé recommandaient dans la prise du traitement et lorsque celui ci suit ces conseils.

La non observance peut entraîner des hospitalisations, en France on dénombre 150 000 hospitalisations dues à un défaut d'observance ainsi que 8 000 décès par an. De plus, cette non-observance coûte chaque année 10 milliards d'euros. (63)

L'intérêt est donc d'aider les patients poly-médicamentés en la bonne prise du traitement.

Il est important de différencier :

- PDA réalisée par un pharmacien ou un préparateur en pharmacie, qui est un acte pharmaceutique sous contrôle d'un pharmacien
- Préparation des traitements par un infirmier qui est un acte infirmier spécifique.

La PDA n'est envisageable que pour les médicaments sous forme sèche, uniquement les gélules et comprimés. Et certains traitements dits « à risque » sont à écarter de la PDA.

La PDA est très développée en gériatrie avec la PDA en officine pour les EHPAD, mais elle l'est peu en psychiatrie, le profil des patients n'étant pas si différent. En effet, ce sont aussi des patients poly-médicamentés : les patients schizophrènes concernés par la PDA sont peu autonomes.

2. Législation

Le point juridique de la préparation des doses à administrer est retrouvé dans le code de santé publique dans la partie de l'acte pharmaceutique de dispensation à l'article R.4235-48 :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;

2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;

3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. » (64)

La PDA est une pratique qui, après avoir peiné à trouver sa légitimité, doit aujourd'hui répondre à des règles strictes.

Cependant, aucun texte n'interdit ni n'autorise expressément le déconditionnement puis le reconditionnement des spécialités sous forme de piluliers. Cette brèche a ouvert un débat et entraîné des litiges portés devant les tribunaux et les instances disciplinaires de l'Ordre. Après une période d'incertitude juridique, la jurisprudence ainsi que la doctrine ordinaire acceptent cette pratique.

La préparation des doses à administrer peut se faire par les infirmiers selon l'article R4311-5 du CSP (65) et par les pharmaciens et les préparateurs sous contrôle du pharmacien.

En 2006, l'Afssaps (Agence Française de sécurité sanitaire et des produits de santé), ancienne ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), a proposé au Ministère de la santé un « cahier des charges de bonnes pratiques de conditionnement unitaire ». (66)

Dans ce cahier des charges, l'objectif est de démontrer que pour sécuriser la PDA, il faut une identification permanente des molécules permettant la reconnaissance du médicament afin d'assurer une bonne traçabilité. Cette identification permet d'anticiper et d'éviter les erreurs.

3. La PDA : un acte pharmaceutique à part entière

- ***La place de la PDA dans le circuit du médicament***

Le circuit du médicament est un processus complexe, plusieurs étapes s'enchaînent faisant intervenir plusieurs professionnels de santé différents. La sécurisation du circuit du médicament se fait à chaque étape du processus : prescription, dispensation, préparation, approvisionnement, détention-stockage, transport, information du patient, administration, surveillance du patient.

On est alors dans une démarche d'assurance qualité. Grâce aux technologies, le circuit est totalement informatisé de la prescription médicale à la dispensation pharmaceutique ; cela permet une meilleure sécurisation.

En pratique, la PDA consiste en la préparation de pilulier nominatif des traitements prescrits par le médecin après facturation de chaque boîte à la sécurité sociale.

Le pharmacien doit dispenser l'ordonnance selon les règles de bonne pratique de la délivrance pharmaceutique. Il est de la responsabilité du pharmacien d'analyser la prescription, de voir si elle est conforme avec l'article 5132-3 du Code de Santé Publique (67), de respecter les conditions de délivrance; de respecter les doses et les fréquences de prise du médecin et de fournir les conseils associés sur le bon usage du médicament.

Dans le cas particulier de la PDA, le pharmacien doit s'assurer que le traitement peut être déconditionné et reconditionné en pilulier sans altération de la matrice.

La qualité du médicament dépend du conditionnement primaire, en effet ce dernier permet de protéger la matrice et le principe actif. Le conditionnement primaire permet une bonne identification de la molécule.

Dans le cas de la PDA, « reconditionner » est un transfert du médicament vers un pilulier.

- ***Formes pharmaceutiques concernées par la PDA***

La préparation des doses à administrer n'est pas réalisable pour tous les médicaments, en effet certaines formes pharmaceutiques ne permettent pas de faire de la PDA. Ces formes pharmaceutiques ne pouvant pas être intégrées dans la PDA sont les formes liquides, les patches, les formes injectables, les collyres, ect.

Les seules galéniques utilisables dans la PDA sont les formes orales sèches. Les formes sèches sont les comprimés, les gélules (capsules dures), les capsules molles, les gommes, les granulés, les poudres, les lyophilisats oraux. (66) Cependant toutes ces formes ne peuvent pas être utilisées dans la PDA, il existe quelques exceptions :

- les formes thermolabiles, photosensibles, ou sensibles à l'humidité ;

Comme par exemple : les comprimés effervescents, les lyophilisats oraux, les comprimés orodispersibles.

Ce sont des médicaments avec des conditionnements primaires et secondaires spécifiques protégeant la matrice et le principe actif, les rendant stables jusqu'à l'administration du médicament. Ce sont donc des formes orales sèches qu'on ne peut pas déconditionner car il y a un risque de détérioration du principe actif, ainsi ces dernières ne peuvent pas être utilisées dans la préparation des doses à administrer.

Il est tout à fait possible, si le blister le permet, de conserver le conditionnement primaire, c'est le cas des blisters prédécoupés et des conditionnements unitaires primaires. Lorsque ces blisters sont découpés, on peut toujours apercevoir le nom du médicament, le dosage et la date de péremption.

De plus en plus d'industriels ont recours à ce type de conditionnement permettant de réaliser la PDA lorsque celle-ci n'était pas possible auparavant et pour les médicaments dont la PDA était déjà réalisable pour assurer une meilleure traçabilité et éviter le risque d'erreur.

Pour ces spécialités « sensibles », seul un sur-conditionnement est possible si on veut les intégrer dans les piluliers.

- les formes orales sèches soumises à la réglementation des stupéfiants

Ces spécialités ne seront pas concernées par la PDA car la réglementation ne le permet pas. En effet, l'étiquetage particulier ne permet pas un déconditionnement primaire. (68)

- les formes orales sèches dont les posologies peuvent varier

C'est le cas des médicaments symptomatiques, comme par exemple les antidouleurs, qui ne sont pas pris au long cours.

- les anticancéreux et médicaments cytotoxiques

Ces médicaments peuvent avoir un risque de toxicité pour celui qui les manipule.

- les antibiotiques : ils ne pourront pas être déconditionnés car il y a un risque de résistance croisée avec les autres médicaments.

Toutes ces exceptions ne pourront pas faire l'objet de la PDA sauf si l'industriel a prévu un conditionnement unitaire primaire permettant le sur-conditionnement.

Les informations nécessaires au pharmacien pour juger si un médicament peut être déconditionné se trouvent dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) établi par le fabricant, il est important de respecter ce RCP pour assurer l'efficacité et la sécurité du médicament.

Pour permettre un ajustement des doses plus précis et une posologie en fonction du poids, dans les établissements psychiatriques, les formes buvables sont utilisées en PDA. De plus, elles sont intéressantes lorsqu'il y a des troubles de la déglutition, très présents en psychiatrie. Les seringues sont préparées à l'avance et étiquetées au nom du patient.

4. Les différents types de PDA

Il existe trois types de PDA : la PDA manuelle, la PDA semi automatisée, la PDA automatisée.

- ***La PDA manuelle (69)***

La PDA manuelle est une préparation manuelle de piluliers, plaquettes ou sachets. Elle peut être réalisée en officine ou dans les établissements médicaux sociaux. Cette préparation se fait généralement pour une durée de 7 jours, les médicaments non utilisés restent dans un endroit identifié et clos au nom du patient en vue de réaliser les autres piluliers.

On peut retrouver des piluliers individualisés ou semainiers avec pour chaque jour de la semaine une case pour chaque prise matin, midi, soir, coucher et pour certains piluliers une case supplémentaire « si besoin ».

En complément des étapes d'analyse de l'ordonnance, délivrance des médicaments, recueil des données du RCP pour la réalisation de la PDA qui se font pour chaque type de PDA ; la PDA manuelle nécessite des étapes de déconditionnement-reconditionnement ou de sur-conditionnement, des étapes de découpage de blisters ou de déblistérization.

On retrouve principalement 2 méthodes pour la réalisation de la PDA manuelle :

- **Piluliers avec déconditionnement :**

Le pharmacien ou le préparateur est obligé de passer par l'étape de déconditionnement pour pouvoir reconditionner les médicaments dans les piluliers.

C'est le cas des blisters qui ne peuvent pas être découpés. Cette méthode est la plus chronophage et lourde à réaliser.

Les avantages de cette méthode sont :

- l'optimisation de la prise des médicaments
- la facilité à gérer le traitement pour le patient
- une rapidité de délivrance
- une rapidité de prise du médicament

Les inconvénients sont :

- une méthode chronophage
- un déconditionnement obligatoire
- pas de traçabilité
- un risque de mélange
- pas d'identification des médicaments

- **Piluliers sans déconditionnement :**

C'est le cas des médicaments présentés sous forme de flacon, il n'y a pas de déblisterisation. Cette méthode avec la présentation en flacon a un seul avantage par rapport aux piluliers avec déconditionnement est qu'elle est moins chronophage.

Les médicaments avec blisters prédécoupés sont aussi concernés par cette méthode sans déconditionnement. Lorsque le blister le permet, cela consiste en un découpage des blisters, afin de les placer dans le pilulier en dose unitaire. Les avantages de cette méthode sont qu'on conserve les informations nécessaires à l'identification du médicament, il n'y a pas de gestion des déchets. L'inconvénient spécifique de cette méthode est la taille encombrante des blisters et donc par conséquent des piluliers. (70)

De plus en plus de laboratoires de générique s'adaptent à la PDA c'est le cas du laboratoire Biogaran ou du laboratoire Mylan qui proposent des médicaments conditionnés en flacon ou en blisters prédécoupés. (71) (72)



Figure : Conditionnement adapté de chez Mylan (71)

Les avantages des blisters unitaires prédécoupés sont :

- une traçabilité possible et réalisable
- une identification des médicaments
- pas de déconditionnement / reconditionnement
- un découpage rapide car prédécoupés et un placement dans les piluliers rapide

Les inconvénients sont :

- nécessité de grands piluliers encombrants pour le placement des blisters
- non réalisable pour tous les médicaments, même si les laboratoires pharmaceutiques commencent à commercialiser de plus en plus de spécialités en blisters unitaires prédécoupés
- la préparation reste quand même chronophage même si elle l'est moins qu'avec les piluliers avec déconditionnement

La PDA manuelle est toujours réalisée dans un pilulier monodose, c'est à dire qu'il y a qu'un compartiment pour une prise. Cette préparation peut être réalisée pour une journée, 7 jours ou 28 jours en fonction de la demande du patient ou des médecins. La PDA manuelle est la plus intéressante pour la délivrance journalière obligatoire des patients ayant des troubles psychiatriques.

- **La PDA semi automatisée**

La PDA semi-automatisée est une PDA manuelle qui fait intervenir un logiciel informatique de gestion, c'est une aide à la préparation et un outil de traçabilité. L'aide de cet outil informatique permet une bonne répartition des médicaments dans les piluliers. Le déconditionnement, le reconditionnement se font manuellement.

En officine, la PDA semi automatisée se fait par carte blistérée ou par box. Les cartes blistérées sont monodoses alors que les box peuvent être monodoses ou multidoses.

Le logiciel permet l'enregistrement de l'ordonnance et de chaque médicament en les scannant avec le numéro de lot et la date de péremption.

Comme pour la PDA manuelle, la PDA semi automatisée peut se faire selon 2 méthodes, celle avec déconditionnement et celle sans déconditionnement.

Les piluliers seront fait pour 7 à 28 jours.

Dans la PDA semi automatisée, les piluliers sont scellés avec de l'aluminium thermo-soudé.

Un pilulier monodose est utilisé pour un traitement simple, on retrouve une alvéole avec tous les médicaments à prendre à la même heure. Un pilulier multidose est nécessaire pour les traitements plus complexes, ils permettent une meilleure reconnaissance du médicament. L'avantage des piluliers multidoses est qu'ils ne sont pas à recommencer s'il y a un arrêt ou un ajout de traitement.



Figure : Photo du pilulier monodose de Chez Oreus (73)



Figure : Photo du pilulier multidose de chez Oreus (73)

- **Les cartes blistérées :** (74) (75)

On retrouve des cartes blistérées chez Manrex (PIC) ou Medissimo (Medipac) par exemple, celles ci peuvent être monodose c'est à dire qu'une alvéole correspond à un médicament. Le pilulier par carte blistérée se fait obligatoirement pour 28 jours de traitement, une carte correspond à un médicament pour 28 jours Il y a donc autant de carte blistérée que de médicaments sur l'ordonnance.

Pour les cartes multidoses, 1 alvéole correspond à une prise par exemple la prise du matin, il y a donc une carte blistérée par patient.

Une fois les cartes remplies manuellement, elles sont thermo-soudées.

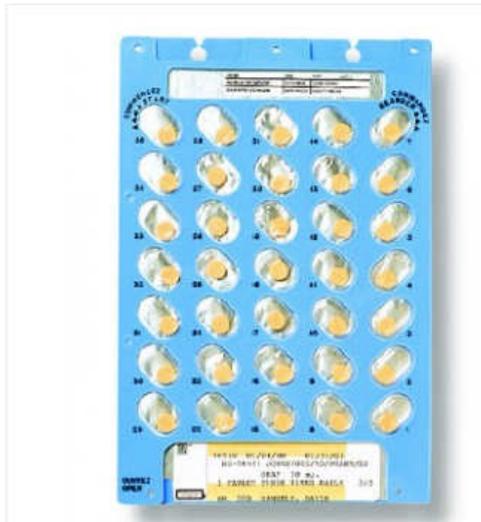


Photo : Pilulier de chez Manrex (75)

- **Les piluliers sous forme de box : (73)**

Ces piluliers-box ressemblent aux piluliers utilisés en PDA manuelle, la différence est qu'ils sont scellés par technique de thermo-soudage.

Ces piluliers peuvent donc être monodose ou multidose.

Chez Medissimo on peut aussi avoir des Medipac sous forme de piluliers-box.



Photo : Pilulier de chez Medissimo (74)

La laboratoire Oreus propose des piluliers-box, les alvéoles sont détachables et donc pratiques à utiliser. (Comme vu précédemment)

Il existe aussi des systèmes de tiroirs, surtout utilisés en établissements spécialisés et non en officine.

Les avantages de la PDA semi automatisée sont :

- une identification plus précise des traitements
- une identification plus précise des patients
- une traçabilité informatisée
- une sécurisation du circuit du médicament
- une meilleure hygiène

Les inconvénients sont :

- un déconditionnement
- une manipulation avec un thermo-soudeur
- le coût élevé
- des piluliers pour 28 jours, pour certains

- ***La PDA automatisée (70)(69)***

Dans la PDA automatisée, on ne parle plus de pilulier, les médicaments des patients sont reconditionnés sous forme de sachets doses pour 7 à 28 jours.

Cette PDA doit se dérouler dans une pièce spécifique dédiée uniquement à la préparation pour éviter toute erreur ou contamination.

L'automatisation du reconditionnement des médicaments se fait grâce au robot (l'automate) contrôlé par le logiciel pharmaceutique.



Figure : Automate de chez MLS technologie (76)

La PDA automatisée a des procédures bien établies par le fournisseur de l'automate, les maintenances doivent être régulières tout comme le nettoyage du robot.

Le logiciel permet donc la traçabilité des traitements, la sécurisation du circuit du médicament et la sauvegarde d'informations relatives aux médicaments et aux patients.

Les médicaments sont placés en vrac dans les cassettes de l'automate pour ensuite être reconditionnés en sachets doses. Une cassette correspond à un médicament du même laboratoire, du même dosage et du même numéro de lot.

On peut avoir des sachets doses monodoses ou multidoses.

Le déconditionnement est donc manuel, même si le médicament se trouve sous forme de blisters unitaires prédécoupés, il est donc plus intéressant d'avoir les spécialités sous forme de conditionnement flacon.

Les avantages de la PDA automatisée sont :

- une réduction du risque d'erreur
- une conservation de la traçabilité sur les sachets doses
- une rapidité
- des sachets doses peu encombrants

Les inconvénients sont :

- le traitement des déchets doit être réalisé dans la confidentialité
- la maintenance et l'entretien coûteux
- un coût très élevé d'achat : automate, accessoires
- un déconditionnement préalable nécessaire
- un surcoût si il y a des retraits de lot
- pour les sachets multidoses : un surcoût s'il y a un changement de traitement

La PDA automatisée est très développée dans les officines surtout pour les EHPAD.

Chapitre 2 : Place de la PDA dans l'acte de dispensation en psychiatrie

1. Etat des lieux des aides thérapeutiques proposés aux patients schizophrènes

Lors du premier épisode de crise, le patient est hospitalisé le temps de stabiliser la crise et de trouver le traitement adapté. Lorsque le patient va mieux, il est du devoir du personnel soignant d'accompagner au mieux ce dernier dans la réinsertion sociale, en lui proposant des aides.

En France, plusieurs aides sont proposées aux patients ayant des troubles mentaux. Cela peut être des aides paramédicales comme des aides soignants pour la toilette, des infirmières pour la préparation des traitements et pour les soins, des psychothérapeutes, des assistants de service social, des éducateurs, ect

Leurs sont aussi proposées des aides à domicile comme les auxiliaires de vie, les aides ménagères pour les repas, le ménage et toutes les tâches quotidiennes.

Cet accompagnement social permet de maintenir voir même de rétablir l'insertion du patient en société lui permettant d'acquérir une certaine forme d'autonomie malgré sa maladie ce qui facilite un accès à une meilleure qualité de vie. Plus la qualité de vie sera bonne plus le patient pourra avoir une vie sociale comblée.

Les associations de patients et de familles de patients sont très importantes dans l'accompagnement du patient ayant un trouble mental. Cela permet de recueillir des témoignages sur des situations auxquelles le patient peut faire face, cela peut aider le patient à se faire comprendre et ne pas avoir ce sentiment de solitude qui peut être fréquent. Les groupes d'entraides ont eux aussi un rôle à jouer dans la vie quotidienne du patient.

Les services connus pour les patients ayant des troubles mentaux sont le SAVS (le service d'accompagnement dans la vie sociale) et le SAMSAH (le service d'accompagnement médicosocial pour adulte handicapé) (77). Ces services proposent des aides et une assistance dans la vie sociale. Un SAMSAH est un SAVS avec un accès aux soins qui est prévu par la loi.

Les SAVS et SAMSAH sont définis dans l'article D312-162 du Code de l'action sociale et des familles:

« Les services d'accompagnement à la vie sociale ont pour vocation de contribuer à la réalisation du projet de vie de personnes adultes handicapées par un accompagnement adapté favorisant le maintien ou la restauration de leurs liens familiaux, sociaux, scolaires, universitaires ou professionnels et facilitant leur accès à l'ensemble des services offerts par la collectivité. » (78)

La sectorisation en psychiatrie est composée de l'hospitalisation à temps complet qui englobe les EPSM (établissements publics de santé mentale) à temps complet, les unités de post cure, les HAD (hospitalisations à domicile), ect... . Ce secteur est adapté pour les patients en période de crise aiguë.

Le deuxième secteur est celui de l'hospitalisation à temps partiel avec les hopitaux de jour, les CATTP (les centres d'accueil thérapeutiques à temps partiel), les ateliers thérapeutiques, ect.

Le troisième secteur est ambulatoire avec les CMP (les centres médicaux psychologiques), ect.

Les CMP sont les structures les plus organisées et les plus pluridisciplinaires pour accueillir les patients avec des troubles mentaux, ils sont pris en charge par la sécurité sociale et permettent un projet thérapeutique individualisé et adapté pour le patient.

Les patients ayant besoin d'aide pourront faire appel aux MDPH (Maisons départementales pour personnes handicapées), qui face au dossier médical pourront orienter les patients dans différents logements, comme les appartements thérapeutiques, les foyers d'accueil médicalisé, les foyers de vie, les maisons d'accueil spécialisé, ect... .

Dans ces logements, les patients pourront avoir un accompagnement continu pour leurs tâches quotidiennes ainsi que des propositions d'activités.

Les MDPH peuvent aussi attribuer une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTP) permettant aux patients d'avoir accès à des formations, à des emplois en milieu ordinaire ou protégé ainsi qu'à des entreprises adaptées pour travailleurs handicapés.

Lorsque les troubles mentaux du patient sont trop handicapants et trop importants, l'empêchant donc d'avoir une activité professionnelle, les MDPH peuvent donner droit aux allocations pour adultes handicapés (AAH).

Dans certains cas une protection juridique est nécessaire, ces maisons départementales prennent la décision d'une mise sous curatelle, sous tutelle ou d'une sauvegarde de justice. En France, il n'y a pas assez de centres d'accompagnement pour les patients schizophrènes ou ayant d'autres troubles mentaux par rapport au nombre de patients nécessitant ce type de structures, c'est pour cela que les proches sont souvent contraints de s'occuper voire même d'héberger le patient.

Beaucoup de choses en matière de prise en charge du patient en ambulatoire et en matière d'accompagnement du patient sont encore à améliorer. De plus en plus d'associations se créent.

La préparation des doses à administrer est donc une solution pour accompagner les patients dans leur vie quotidienne, d'aider les familles qui ne sont pas formées dans les thérapeutiques et de soulager les centres d'accompagnement qui ne sont plus obligés de préparer les piluliers pour leurs patients.

2. La prescription en psychiatrie

La médication en psychiatrie a beaucoup évolué dans ce dernier siècle. L'arrivée des psychotropes a permis une désinstitutionnalisation ainsi qu'une humanisation de la médecine des troubles mentaux; grâce à ces traitements, moins de contention forcée est nécessaire et le nombre et la durée des hospitalisations ont diminué. Les patients ayant des troubles mentaux ont été reconsidérés comme des « malades comme les autres ». (79)

Le nombre de prescription des psychotropes ne fait qu'augmenter, de par l'augmentation de la maladie dans la population et par une meilleure connaissance des effets des antipsychotiques.

De plus on découvre de plus en plus de molécules. Grâce à l'avancée de l'imagerie et des surveillances biologiques, les antipsychotiques sont de plus en plus efficaces et ciblent des symptômes précis.

La prescription en psychiatrie, comme dans toutes les maladies, est importante mais cette médication a des limites. Un patient schizophrène confronté à des facteurs de stress ne sera pas aussi bien stabilisé qu'un patient sans facteur de stress.

Ces facteurs de stress familiaux, sociaux ou encore économiques sont présents et donc à gérer au quotidien.

Les patients rapportent que les thérapies d'entretien ne sont pas assez fréquentes et qu'ils ont un sentiment de solitude et d'abandon.

Les difficultés sociales sont aussi des limites dans la médication en psychiatrie, un patient isolé n'aura pas connaissance des activités proposées dans le secteur de l'ambulatoire comme les CMP ou dans le secteur de l'hospitalisation à temps partiel.

De plus, certains patients sont en dessous du seuil de pauvreté car ils ne sont pas au courant des aides sociales existantes.

Les nombreux effets indésirables des antipsychotiques peuvent aussi être un obstacle dans l'observance du traitement ; en effet, le patient peut décider d'arrêter ses traitements sans avis médical si ces derniers sont trop lourds pour lui à supporter.

Un patient ayant des troubles mentaux est à prendre dans sa globalité, l'important est de ne pas le laisser s'isoler de la société ; le pharmacien est donc en première ligne pour ces patients, qui peuvent venir le consulter quand ils en ressentent le besoin.

La maladie schizophrénique est un long chemin de demandes d'aides, une longue attente avant un diagnostic précis et des informations appropriées.

Selon les témoignages, les patients ont le « sentiment de tourner en rond », d'être perdu entre les crises, les hospitalisations et les traitements qui ne font qu'accroître ce sentiment d'abandon et de confusion déjà présents dans la maladie. (79)

La population en psychiatrie est une patientèle spécifique, en effet, les patients n'ont généralement pas conscience de leur pathologie, on retrouve une rupture avec la réalité plus ou moins importante, une étrangeté du trouble mental. Les patients ont une mauvaise connaissance de leurs médicaments de par la polymédication et par la mauvaise compréhension des traitements.

L'alliance thérapeutique entre le patient et les professionnels de santé est donc indispensable pour une bonne observance, un bon suivi de la pathologie et pour que les patients soient pris en charge le plus correctement possible.

La médication en psychiatrie a beaucoup de limites, on a pu constater les limites dues à la maladie et aux symptômes, les limites dues au diagnostic. On retrouve aussi des limites dues à la prescription.

Les problèmes non spécifiques liés à la prescription de psychotropes sont ceux liés à la qualité de la prescription et à la retransmission de tous les médicaments. Les traitements somatiques associés sont parfois oubliés. Les patients schizophrènes sont polymédicamentés et parfois poly-pathologiques, il peut donc y avoir un certain nombre d'interactions, de contre-indications et d'effets indésirables.

La galénique est un problème souvent retrouvé en psychiatrie, en effet un grand nombre de patient a des troubles de la déglutition ou une sécheresse buccale due aux traitements, il est donc plus difficile pour eux de prendre les traitements et en particulier les comprimés pelliculés.

Les patients schizophrènes ont besoin d'un soutien quotidien que ce soit familial, psychologique ou social, le pharmacien est un lien entre le patient et les autres professionnels de santé, étant donné son accessibilité dans le territoire.

La préparation des doses à administrer est un bon moyen de soulager la famille dans la préparation des traitements mais aussi de soulager le patient dans la prise des médicaments avec un plan de posologie simple, pratique et individualisé.

La délivrance des piluliers est souvent journalière mais il se peut aussi qu'elle soit hebdomadaire quand le patient est un peu plus autonome. Les patients sont donc amenés à voir le pharmacien d'officine tous les jours ou toutes les semaines minimum.

3. Présentation de cas cliniques et évolution des traitements

Dans le cadre de cette thèse, on se penchera plus spécifiquement sur quatre patients schizophrènes bénéficiant d'une PDA manuelle avec délivrance de piluliers. J'ai rencontré ces patients, lors de mes études et de mes différentes expériences professionnelles en officine.

- **1^{er} patient : Monsieur K**

Monsieur K vient depuis 7 ans dans la même officine, il est atteint de schizophrénie, le diagnostic a été posé en 2002. Âgé de 38 ans, il vit seul dans un appartement et est au chômage.

Une consultation médicale est convenue tous les mois par le psychiatre du CMP.

Les délires dont est atteint le patient sont des délires à thèmes d'influence, il rapporte souvent qu' « on parle de lui », qu' « on le juge » ; des hallucinations verbales avec des auditions de voix, il se plaint de « voisins qui le dérangent, tapent à sa porte toute la nuit ». Monsieur K, comme beaucoup de patients schizophrènes, a un autisme schizophrénique avec un repli sur soi et un isolement social, en effet il n'a pas d'ami, ne voit plus sa famille. On retrouve chez lui, un manque de motivation, il participe mais de façon non régulière aux activités et sorties proposées par le CMP.

C'est un patient qui a besoin d'être rassuré quant à ses traitements, son sommeil, ses activités et son mode de vie, il vient tous les jours chercher son pilulier à la pharmacie et certains jours il revient en quête de réponses à ses questionnements multiples et variés.

Le patient fait face à une addiction forte au tabac pour laquelle il est en sevrage en ce moment grâce à des substituts nicotiques.

Des troubles du sommeil sont souvent rapportés par monsieur K à l'occasion de demande spécifique, en effet ces traitements pour le sommeil ne sont pas toujours pris à la bonne heure, il peut les prendre vers 16 heures et ensuite ne pas dormir la nuit.

Ce patient bénéficie d'une PDA manuelle journalière suite à la demande du psychiatre qui demande une délivrance quotidienne des médicaments dans une pharmacie spécifique. C'est une PDA manuelle avec mise en pilulier de 4 compartiments : matin, midi, soir et coucher. Le pilulier est réalisé chaque semaine par l'équipe officinale.

Il a été convenu avec lui, qu'il devait venir chaque matin à l'officine chercher son pilulier pour la journée. Il est souvent présent dès l'ouverture à 9h de l'officine.

Son traitement actuel est :

Médicaments	Prises			
	Matin	Midi	Soir	Coucher
Duloxétine (CYMBALTA) 60mg		1		
Lorazépam (TEMESTA) 1mg	2			
Cyamémazine (TERCIAN) 25mg	1			
Tropatépine (LEPTICUR) 10mg		1		
Alimémazine (THERALENE) 5mg				5
Zopiclone (IMOVANE) 7,5mg				1
Palmitate de Palipéridone LP (TREVICTA) 525mg	1 ampoule en IM tous les trimestres			
Patchs nicotiques 15mg /16h	1			

Le traitement de fond antipsychotique de Monsieur K est composé d'un neuroleptique injectable à action prolongé (TREVICTA), se faisant en intramusculaire tous les trimestres ainsi que d'un neuroleptique de 1^{ère} génération le TERCIAN aux posologies habituelles de 25 mg par jour (posologies usuelles du TERCIAN sont de 25 à 300 mg par jour et 600 mg maximum).

Il prend aussi un antidépresseur IRSNA, la Duloxétine pour traiter sa dépression, à 60 mg par jour. Pour l'anxiété le patient prend un anxiolytique benzodiazépine, la Lorazépam à 2 mg par jour, ce qui est raisonnable car la Lorazépam peut être augmentée jusqu'à 7,5 mg par jour.

Pour les troubles du sommeil, le patient est traité par le THERALENE qui est un neuroleptique hypnotique et par le Zopiclone qui est un hypnotique assimilé aux benzodiazépines.

Le THERALENE que prend Monsieur est dosé à 25 mg par jour ce qui dépasse les posologies usuelles qui sont de 5 à 20 mg par jour ; cela est expliqué par la recrudescence anxieuse que le patient ressent la nuit ainsi qu'aux hallucinations auditives fortement présentes le soir. Le THERALENE a été augmenté progressivement tout en contrôlant les fonctionnalités rénales et hépatiques ainsi que la somnolence diurne qui peut être importante.

Sur l'ordonnance de Monsieur K, on retrouve un correcteur des effets neurologiques, le LEPTICUR. C'est un anticholinergique antiparkinsonien contrant les effets atropiniques des neuroleptiques de 1^{ère} génération comme le TERCIAN, des antidépresseurs comme la Duloxétine, mais aussi contre les effets atropiniques du THERALENE.

Le traitement antipsychotique a évolué durant la dernière année suite à une recrudescence des hallucinations verbales ainsi que des délires de contrôle.

Un événement auto destructeur s'est produit lorsque le patient a eu un syndrome d'influence avec des actes forcés, en effet, il a confié qu'il avait ingéré des vis pour l'aider à maigrir suite au conseil d'un ami. Cet ami était fort présent dans le mois précédent l'accident. Heureusement, les vis ont toutes été éliminées dans les selles et un contrôle par échographie a été réalisé.

Suite à cet événement, le psychiatre a décidé d'augmenter la dose de TERCIAN, de 12,5mg à 25mg par jour.

Depuis juillet 2017, Mr K est sous TREVICTA LP 525mg. De 2012 à 2017, il était sous XEPLION LP 150mg et avant 2012 le patient était sous RISPERDALCONSTA LP 25mg et 50mg.

Au fil des années et grâce aux nouvelles injections à libération prolongée, le patient a pu espacer les injections, en effet le RISPERDALCONSTA se faisait tous les 14 jours, puis le patient est passé au XEPLION avec une injection tous les mois. Et depuis 2017, Mr K est sous TREVICTA et l'injection se fait tous les 3 mois.

Le confort de vie du patient s'est amélioré, en effet ces injections engendraient du stress chez le patient.

Monsieur K, souvent stressé par les événements de la vie, vient régulièrement demander des plantes pour l'aider à gérer ce stress. Pour cela, des cures de Magnésium sont souvent conseillées ainsi qu'une prise d' EUPHYTOSE le soir et au coucher pour l'aider à s'apaiser avant d'aller se coucher.

Ces médicaments conseils sont intégrés dans le pilulier car il a du mal à comprendre les posologies et les doses.

- **2^{ème} patient : Monsieur J**

Monsieur J vient depuis 9 années dans la même officine, il est atteint de schizophrénie, le diagnostic a été posé en 2000.

Le patient vit seul dans un appartement, sa mère est très présente dans sa vie mais a beaucoup de mal à le gérer. C'est sur demande de sa mère avec l'accord du psychiatre que la PDA manuelle avec délivrance journalière du traitement a été mise en place. En effet, le patient ne l'écoutait plus et lui « volait » les médicaments pour en prendre plus ; elle a beaucoup de mal à se faire entendre.

Mr J bénéficie d'une PDA manuelle par sachet car il perdait et ne ramenait pas ses piluliers. Tous les jours lui sont délivrés 3 sachets doses avec les prises du matin, du midi et du coucher (le patient n'a pas de médicament le soir).

Le patient possède un syndrome dissociatif schizophrénique très prononcé, c'est d'ailleurs le symptôme le plus handicapant de sa maladie. Ce syndrome le rend parfois incohérent, le fait qu'il puisse commenter à haute voix tous ses actes attire l'attention sur lui mais il ne supporte pas qu'on le regarde et se sent vite agressé.

Il souffre aussi de dissociation comportementale ; son comportement n'est pas toujours adapté à la situation, il parle fort, fait beaucoup de gestes, il peut d'un coup crier et chanter ou s'énerver contre un objet qui le gêne ou même une personne de l'entourage.

Cette dissociation peut s'apercevoir au niveau vestimentaire, il peut s'habiller en se déguisant avec un béret, des lunettes, une canne et le lendemain juste mettre un short banal.

Le patient souffre aussi d'une dissociation de pensée ; Mr J peut s'arrêter brutalement de parler sans finir sa phrase ou la conversation. Il peut aussi penser à autre chose et en parler sans faire de liaison ; il parle parfois de deux sujets dans une même phrase, il est donc difficile de le suivre, en effet, il y a une perte de logique au fur et à mesure de la conversation.

Le patient n'arrive pas toujours à se faire comprendre, ses questions ne sont pas claires et il n'arrive pas à cibler l'objet de sa demande ; ce qui le rend triste et agressif car il s'énerve de ne pas se faire comprendre.

Lors du diagnostic fait par le psychiatre, ce dernier recense des délires à thème de grandeur, pendant la période de crise aigüe, Mr J avait le sentiment d'être quelqu'un de surpuissant comme un héros.

Les perceptions délirantes dont souffrent le patient sont très présentes dans sa vie quotidienne : il interprète mal les faits d'autrui, ce qui provoque de l'agressivité envers lui-même et son entourage. Ce patient est déjà venu à l'officine avec la main en sang après avoir tapé un mur car il nous a confié qu'il n'avait pas aimé ce que « quelqu'un » lui avait dit. Notre problématique était de savoir si ce « quelqu'un » existait vraiment ou était le fait de ses perceptions délirantes. Il est alors difficile de lui faire entendre raison.

L'autisme schizophrénique dont est atteint Mr J est surtout visible par son manque de motivation et d'énergie, il ne participe à aucune activité proposée par le CMP, mis à part ses sorties le matin pour venir à la pharmacie ; il reste dans un café du quartier ou demande de l'argent à l'entrée d'un parking pour s'acheter ses cigarettes.

En effet, les addictions sont très présentes chez Mr J, il fume un paquet par jour, boit de l'alcool et des boissons énergisantes en grande quantité. Au fur et à mesure des années, un surpoids s'est installé.

Le patient a une perte d'intérêt total pour la propreté, il a toujours les mains sales et ne se lave pas pendant des jours, le personnel de l'officine est amené à lui rappeler que l'hygiène est importante et nécessaire.

Le patient ne sait pas gérer son traitement, il a déjà été rapporté que Mr J prenait tous les médicaments dès l'instant où il sortait de l'officine, dont les traitements hypnotiques à prendre le soir.

Son traitement actuel contient :

Médicaments	Prises			
	Matin	Midi	Soir	Coucher
Cyamémazine (TERCIAN) 25mg	½	½		1
Quétiapine LP (XEROQUEL LP) 50mg				4
Diazépam (VALIUM) 10mg	1	1		1
Zopiclone (IMOVANE) 7,5mg				1
Paroxétine (DEROXAT) 20mg	1			
Palipéridone LP (XEPLION LP) 150mg	1 ampoule en IM profonde tous les 28 jours			

Le traitement de fond de Mr J est composé de deux neuroleptiques atypiques : le XEPLION, à libération prolongée s'injectant tous les mois et la Quétiapine à libération immédiate à 200 mg par jour (la dose maximale journalière étant de 800 mg). On retrouve aussi un neuroleptique de 1^{ère} génération, le TERCIAN, en 3 prises par jour à 50 mg par jour ce qui est une posologie usuelle.

Le traitement associé pour la dépression est la Paroxétine à 20 mg jour.

On retrouve des traitements plus symptomatiques comme le Diazépam à 30 mg par jour, les doses usuelles étant de 5 à 20 mg par jour et la dose maximale à 40 mg par jour ; mais l'hyper-anxiété du patient explique ce dépassement des doses usuelles.

Le Zopiclone est prescrit pour les troubles du sommeil mais le patient ne prend généralement pas le médicament au coucher mais dans la journée.

Le traitement de fond de Mr J a beaucoup évolué ces dernières années, au début de la maladie le patient était sous Aripiprazole 10 mg, suite à une forte crise et une hospitalisation en mars 2016, le psychiatre l'a mis sous RISPERDALCONSTA LP 50 mg + 25 mg, en injection toutes les 2 semaines.

Le patient n'étant pas toujours présent aux rendez-vous, le relais par XEPLION (une injection par mois) a été fait en février 2019.

La PDA est indispensable pour ce patient qui ne gère pas son traitement, de plus nous devons lui rappeler quand il doit aller voir le Médecin traitant ou le Psychiatre et quand il doit aller faire son injection.

Certains rappels à l'ordre sont souvent nécessaires, comme lui rappeler que ses traitements ne doivent pas être pris tous en même temps.

- **3^{ème} patient : Monsieur B**

Monsieur B vient depuis août 2017 dans l'officine, il est atteint de schizophrénie. Il est âgé de 60 ans et vit seul dans un logement social.

Ce patient bénéficie d'une PDA manuelle suite à la demande de son psychiatre ; Monsieur B vient chercher toutes les semaines son traitement pour la schizophrénie mais aussi son traitement pour le diabète.

Le patient souffre d'un important autisme schizophrénique, il est renfermé sur lui même et a du mal à s'exprimer. Monsieur B souffre de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ainsi que de dyslexie; la communication est donc compliquée.

Le diagnostic de la schizophrénie a été posé lors d'une hospitalisation pour un sevrage alcoolique.

Le principal symptôme du patient est le syndrome dissociatif. En effet, il souffre d'un trouble de dissociation de la pensée qui se manifeste par un apragmatisme qui est une difficulté à entreprendre des actions et des discussions. La conversation avec ce patient a beaucoup de mal à débiter et la dyslexie dont il est atteint n'arrange pas la communication. Ce trouble de la pensée induit aussi une schizophasie c'est à dire un langage saccadé, répétitif et confus. Les propos sont très incohérents.

Le délire de persécution de Monsieur B l'a poussé à arrêter totalement son traitement pour la schizophrénie et pour le diabète pendant 2 mois ce qui l'a conduit à une hospitalisation à l'EPSM.

L'autisme schizophrénique l'a poussé à un isolement social complet que ce soit familial, professionnel ou social ; il ne sort que pour venir chercher ses médicaments ou faire quelques courses. Monsieur B est en surpoids, il fume et boit encore.

Ce patient ne parle pas beaucoup, il attend que l'on s'adresse à lui et qu'on le questionne pour nous parler mais n'engage pas la conversation. Il a l'air « dans les nuages » et est très pensif.

La PDA journalière n'est pas envisageable pour ce patient car il n'habite pas tout près de la pharmacie la proposant. La PDA est un moyen de le faire sortir au moins une fois par semaine et de l'aider à gérer son traitement qu'il ne connaît pas du tout.

Malheureusement, il est connu que Monsieur B ne respecte pas toujours son pilulier et il lui arrive souvent de nous dire qu'on a oublié des médicaments ou qu'il n'en a plus pour le dernier jour.

Son traitement actuel contient :

Médicaments	Prises			
	Matin	Midi	Soir	Coucher
Cyamémazine (TERCIAN) 25mg	1	1	1	
Lorazépam (TEMESTA) 2,5mg				½
Escitalopram (SEROPLEX) 20mg	1			
Miansérine 30mg			1	
Metformine (GLUCOPHAGE) 1000mg	1	1	1	
Répaglinide (NOVONORM) 1mg	1	1	1	
Esoméprazole (INEXIUM) 20mg				1

Monsieur B est traité pour un diabète non insulino-dépendant, avec une bithérapie d'antidiabétiques oraux, la Metformine, de la famille des Biguanides (normoglycémiant), à 3 grammes par jour ce qui correspond à la dose maximale ainsi qu'un antidiabétique de la famille des Glinides (hypoglycémiant), la Répaglinide, à 3 mg par jour (dose maximale de 16 mg par jour). On retrouve aussi un Inhibiteur de la pompe à protons l'Esoméprazole.

Le traitement pour la Schizophrénie est composé d'un seul neuroleptique, de 1^{ère} génération, le TERCIAN à 75 mg par jour en 3 prises (les doses usuelles sont de 25 à 300 mg par jour). On retrouve aussi deux traitements antidépresseurs, l'Escitalopram qui est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine à 20 mg par jour ce qui correspond à la dose maximale et la Miansérine qui est un antidépresseur tétracyclique sédatif à une dose usuelle de 30 mg par jour.

Le Lorazépam a été prescrit à Monsieur B à 1,25 mg, cette benzodiazépine est une molécule utilisée dans le sevrage alcoolique, c'est l'une des 4 molécules benzodiazépines utilisées.

Ce traitement de référence dans le sevrage alcoolique permet diminuer la sévérité du syndrome de sevrage à l'alcool. Le traitement n'est prolongé que si il existe des troubles associés psychiatriques, ce qui est le cas de Monsieur B. Le Lorazépam permet aussi dans le cas de ce patient, de diminuer l'anxiété et les troubles du sommeil, dus à l'alcool ainsi qu'à la maladie.

Au cours de l'écriture de cette thèse, Monsieur B a rencontré quelques problèmes quant à la stabilité de sa maladie mais aussi face à l'observance dans la prise de ses médicaments. Il a menacé de ne plus prendre ses médicaments comme lors de son dernier épisode de crise. Le Médecin Psychiatre a donc décidé de faire une PDA avec passage des infirmiers trois fois par jour, permettant à ces derniers de pouvoir lui donner ses médicaments et de s'assurer de la bonne prise du traitement à heures fixes. Le traitement pour la Schizophrénie est donc le même, il est trop contraignant de le faire venir trois fois par jour à l'officine pour lui délivrer ses médicaments.

- **4^{ème} patient : Monsieur H**

Monsieur H vient depuis septembre 2016 dans l'officine, il est atteint de schizophrénie, le diagnostic a été posé pendant son adolescence.

Monsieur H est âgé de 34 ans, il vit seul mais ses parents vivent dans le quartier. Monsieur H ne tient pas beaucoup en place, il déambule dans le quartier la journée mais aussi la nuit. Il bénéficie d'une PDA manuelle avec piluliers hebdomadaires suite à la demande du psychiatre.

Le syndrome dissociatif chez ce patient est très présent avec une désorganisation de la pensée, de la parole et du comportement.

Il souffre de schizophasie qui est un langage très confus et répétitif et lorsqu'il s'exprime il mélange plusieurs discussion à la fois.

Son comportement envers autrui est souvent agressif, en effet il souffre de dissociation affective ce qui le pousse à avoir des réactions démesurées de haine ou d'affection mais aussi de passer de la colère à l'amour en rien de temps. Ses émotions sont contradictoires et ne supportent pas le conflit ou la réponse négative.

Monsieur H a de nombreux délires parfois incompréhensibles et des hallucinations. On retrouve des idées de persécution, il se méfie de tout, se défie lui même. Il peut se sentir

victime de machination pour n'importe quel acte du quotidien et pense qu'on cherche à le nuire. Ce patient, par ce délire de persécution est susceptible et très vite irritable.

Le délire paranoïde de Monsieur H se définit par des hallucinations verbales et visuelles. Il a des hallucinations de personnages qui lui parlent et le questionnent. Il est donc fréquent qu'il parle à ses personnes lorsqu'il attend à la pharmacie ou quand il se balade dans la rue. Il a de réels discussions avec ses personnages, il peut leur tendre des objets comme sa carte bleue pour aller retirer de l'argent tout en nous expliquant que son ami veut de l'argent pour aller faire les courses. Lorsqu'on le questionne sur son traitement, s'il a une interrogation, il va questionner son médecin à distance qui lui répondrait. Cela peut se conclure par une agressivité car il se dispute régulièrement avec ses personnes issues de son délire.

Son traitement actuel contient :

Médicaments	Prises				
	Matin	Midi	16heures	Soir	Coucher
Lévomépromazine (NOZINAN) 25mg	1	½	½	½	
Olanzapine (ZYPREXA) 10mg				1	
Oxazepam (SERESTA) 50mg	1	1	1	1	
Quétiapine LP (XEROQUEL)300mg				1	
Tiapride (TIAPRIDAL)100mg	1	1	1	1	
Levothyrox 75 microgrammes	1				
Propranolol (AVLOCARDYL)40mg	¼	¼		¼	
Zolpidem (STILNOX) 10mg					1

Le traitement de fond pour la schizophrénie de Monsieur est une quadrithérapie avec deux neuroleptiques de 1^{ère} génération et deux de 2^{ème} génération. Ce traitement est très sédatif.

Il possède comme premier antipsychotique le NOZINAN à 75mg par jour en quatre prises (doses usuelles de 25 à 250 mg par jour). Le deuxième antipsychotique de 1^{ère} génération est le TIAPRIDE qui est neuroleptique très sédatif et fréquemment utilisé pour les formes de schizophrénie avec des états d'agitation et d'agressivité. La dose utilisée pour ce patient est de 400 mg par jour en quatre prises, la dose maximale étant de 800 mg par jour.

Les neuroleptiques atypiques utilisés pour Monsieur H sont l'Olanzapine à 10 mg par jour et la Quétiapine à 300 mg par jour, les deux médicaments en une prise.

Le traitement de fond du patient est accompagné d'un anxiolytique, le SERESTA, qui est une benzodiazépine. Monsieur H prend 50 mg, quatre fois par jour, ce qui dépasse les doses maximales de 150 mg par jour, car on est à 200 mg par jour.

Les molécules sont donc très sédatives mais on retrouve malgré ce traitement, un hypnotique assimilé stupéfiant, le Zolpidem.

Le Propranolol prescrit est indiqué pour la tasinésie due aux neuroleptiques, c'est un effet indésirable suite à la prise de neuroleptiques surtout de première génération et se définit par un besoin non contrôlable de déambuler. Ce symptôme est souvent associé à l'akathisie qui est l'impossibilité pour le patient de rester en position assise. Ce bêtabloquant est donc prescrit pour contrer un des effets indésirables des neuroleptiques et est pris chez ce patient à hauteur de 30 mg par jour en 3 prises.

Le traitement pour la schizophrénie est accompagné d'un traitement pour l'hypothyroïdie, le Levothyrox. C'est une hormone thyroïdienne devant être prise à jeun, la nécessité que le patient comprenne son traitement est importante.

Le pilulier de monsieur est composé de 5 prises avec des demi voir des quart de comprimé, il est donc logique que la PDA lui permet une meilleure observance et une plus grande facilité de prise du traitement.

4. Avis des patients et professionnels de santé sur la PDA

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé une étude à l'aide de deux questionnaires, un à l'attention des patients, l'autre à l'attention des pharmaciens, afin de comprendre au travers de diverses questions les attentes des patients et la place du pharmacien avec la PDA dans la prise en charge du patient schizophrène.

- **Avis des pharmaciens d'officine**

Le questionnaire à l'attention des professionnels de santé a été réalisé sur Google forms, il est disponible en annexe de cette thèse ou en ligne avec le lien :

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfkkths1fh3cSNPNbSYHpEg-AOYxDOKoUI5_I1GiWn-uM6_ww/viewform?vc=0&c=0&w=1&flr=0

Ce questionnaire est composé de 21 questions. Les professionnels de santé ciblés sont ceux travaillant en officine c'est à dire les pharmaciens, les préparateurs et les étudiants en pharmacie.

Les questions sont majoritairement fermées, pour aider les professionnels de santé en officine à répondre rapidement et clairement. Le questionnaire est basé sur le volontariat et l'anonymat.

Le questionnaire est fait de questions à réponse unique (par exemple : oui/non), de questions à réponses multiples (par ex : différents conseils pour la délivrance) ou des questions où il est demandé de rédiger la réponse. Pour ce dernier type de questions, le questionnaire en possède une voire deux en fonction des réponses précédentes pour avoir l'avis des professionnels.

On retrouve des questions avec filtre, c'est le cas de la question pour renseigner si la PDA est connue par le professionnel, si elle n'est pas connue le professionnel n'aura pas accès aux questions concernant les types de PDA connus. Ces questions à filtre permettent d'éviter les questions inutiles. Les questions suivant ces filtres ne sont disponibles qu'en fonction de la réponse précédente (par exemple oui à la réponse « Connaissez vous la PDA pour les patients en EHPAD? »).

Le questionnaire a été diffusé sur les différents groupes du réseau social *Facebook* entre les étudiants de pharmacie Lille 2 afin d'y répondre mais aussi pour qu'ils puissent eux même les diffuser dans leurs officines où ils travaillent ou réalisent leurs stages. Il a aussi été diffusé auprès de mes maitres de stages et pharmaciens de mon entourage ; avec une demande particulière de le diffuser autour d'eux.

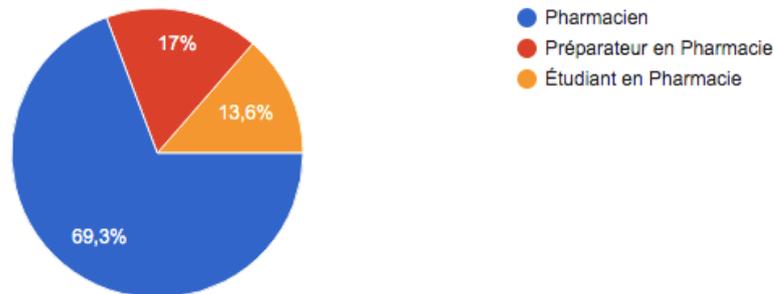
Puis ce questionnaire a été diffusé sur le groupe le « *Moniteur des pharmacies* » où les gérants ont accepté de le partager sur leur fil d'actualité.

Suite à cette diffusion, 88 personnes ont répondu au questionnaire.

La première question permet de connaître la profession de la personne répondant au questionnaire.

Quelle est votre profession?

88 réponses

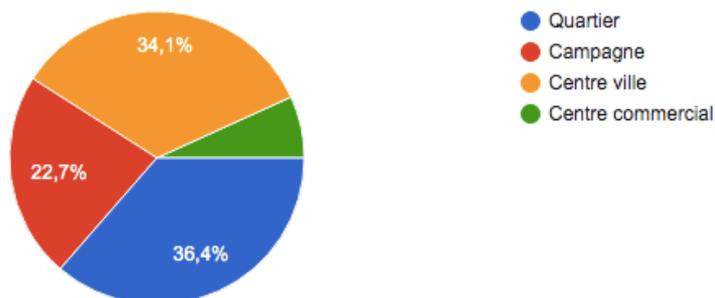


La majorité des personnes ayant répondu au questionnaire sont pharmaciens (69,3% soit 61 personnes, les étudiants en pharmacie représentent 13,6% des répondants (soit 12 réponses) et enfin les préparateurs en pharmacie ont été 17% à répondre (soit 15 personnes sur 88).

La question n°2 permet de connaître le type de pharmacie où les professionnels travaillent.

Dans quel type de pharmacie travaillez vous?

88 réponses

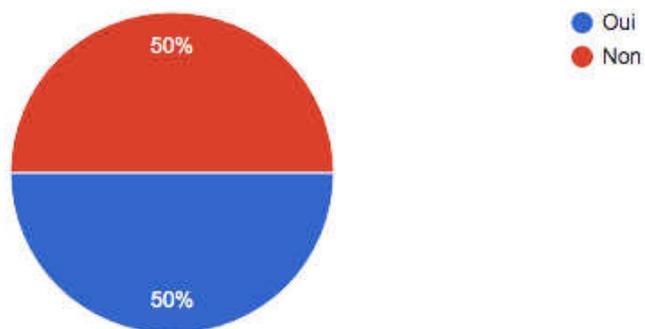


Pour la majorité, ils travaillent dans des officines de quartier et de centre ville (respectivement 36,4% et 34,1%). Environ un quart des répondants ont leurs officines situées en milieu rural et 6,8% des répondants c'est à dire 6 personnes travaillent dans une officine de centre commercial.

La prochaine question permet de recenser si l'officine est proche d'une structure de soin, permettant de connaître si la situation géographique de l'officine permet un afflux de patients suivis en psychiatrie.

Êtes-vous proche d'une structure de soins qui amène cette patientèle spécifique?

88 réponses

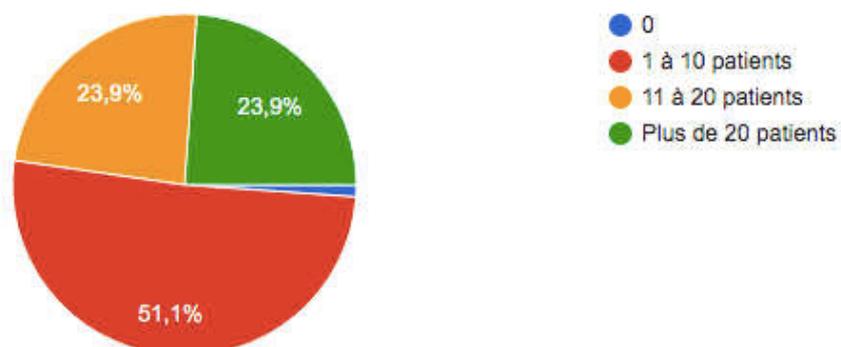


Les réponses montrent un parfait équilibre entre les officines proches des structures de soins psychiatriques et les officines éloignées. Cela permet d'étudier les questions d'après de façon neutre par rapport aux structures psychiatriques.

Dans ce questionnaire, une question a permis de connaître le nombre de patients schizophrènes venant dans chaque officine.

Combien de patients schizophrènes avez vous dans votre officine?

88 réponses

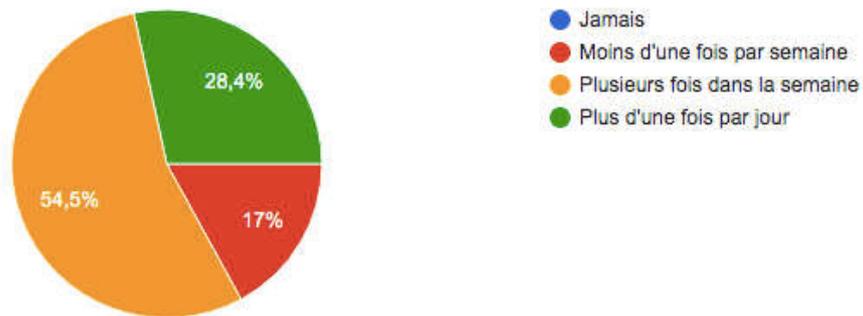


Les répondants ont pour la majorité entre 1 et 10 patients schizophrènes venant dans leurs officines. L'autre moitié des répondants a plus de 11 patients et une personne recense ne pas en avoir.

La question d'après permet de connaître la fréquence de délivrance des antipsychotiques. Elle permet de préciser la question précédente, car les professionnels de santé en officine ne sont pas forcément au courant du diagnostic de schizophrénie pour leurs patients ainsi que certains patients peuvent souffrir de troubles psychotiques sans être diagnostiqués comme schizophrènes.

À quelle fréquence délivrez vous des antipsychotiques?

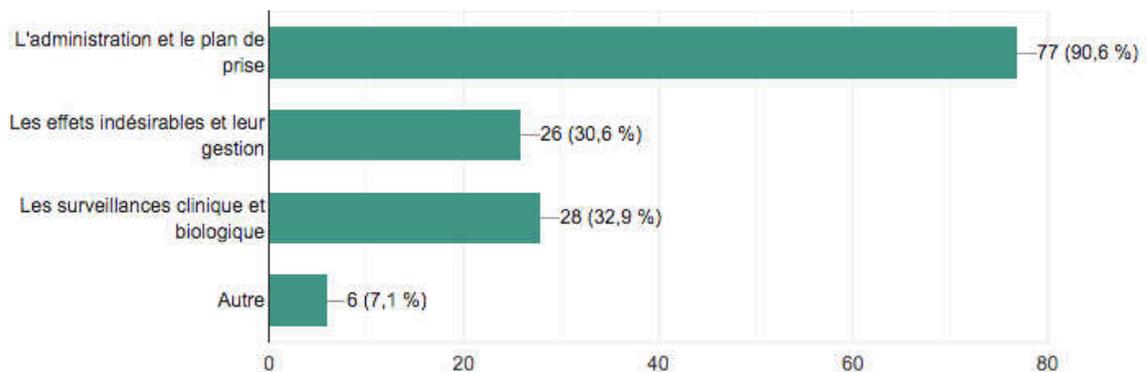
88 réponses



Grâce à cette question, on peut voir que 28,4% des répondants délivrent plus d'une fois par jour des antipsychotiques et 54,5% plusieurs fois dans la semaine. Presque 83% des répondants sont fréquemment amenés à délivrer des antipsychotiques en ville.

Lors de cette délivrance, donnez vous des conseils sur:

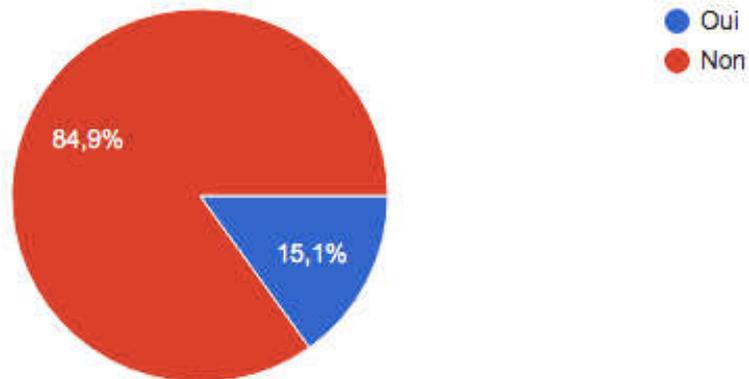
85 réponses



Lors de la délivrance, 90,6% des répondants déclarent donner des conseils sur l'administration des antipsychotiques et sur le plan de prise ; 30,6% sur les effets indésirables des médicaments et leur gestion ; 32,9% sur les surveillances cliniques et biologiques.

Les patients schizophrènes sont ils demandeur de conseils?

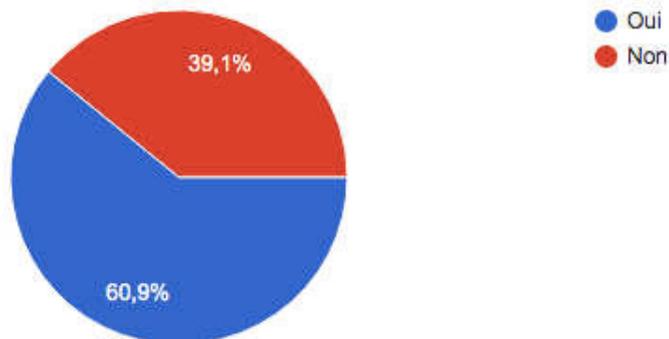
86 réponses



Selon la question si les patients schizophrènes sont demandeurs de conseils, 84,9% des répondants répondent que non, cela montre que cette population de malade ne demande pas forcément des explications quant aux traitements et la thérapeutique. Le pharmacien sera donc amené lui même à vérifier que le traitement est bien compris et s'assurer de la bonne prise au fur et à mesure des délivrances.

Sentez vous que ces patients ont besoin d'une écoute ou d'un soutien plus particulier?

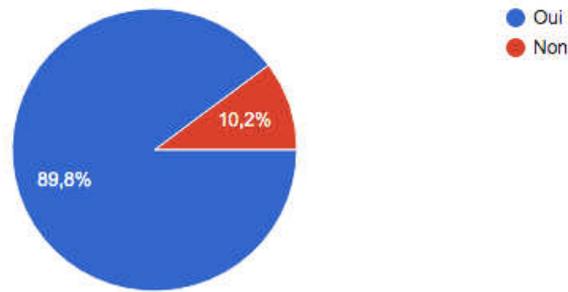
87 réponses



Les patients ne sont pas demandeurs de conseils mais comme le montre cette question 60,9% des répondants jugent qu'ils ont besoin d'un soutien et d'une écoute particulière.

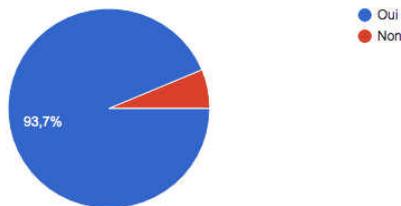
Connaissez vous la PDA?

88 réponses



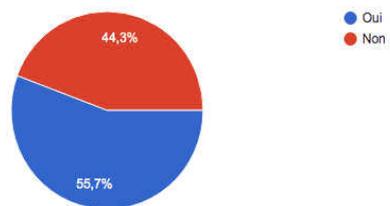
Connaissez vous la PDA pour les patients en EHPAD?

79 réponses



Connaissez vous la PDA pour les patients ayant des troubles mentaux?

79 réponses

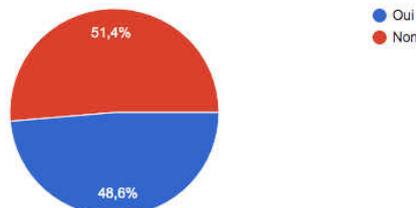


Pour la question sur la connaissance de la PDA auprès des professionnels de santé en officine, la grande majorité déclare connaître la PDA (89,8% soit 79 personnes). Sur ces 79 personnes, 93,7% déclarent avoir connaissance de cette PDA pour les patients en EHPAD (74 personnes) contre 55,7% pour les patients ayant des troubles mentaux (44 personnes).

Concernant la PDA en EHPAD :

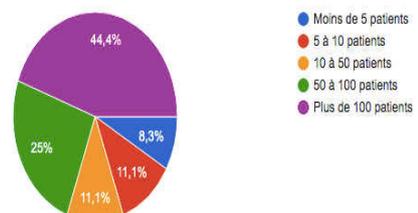
La proposez vous dans votre Officine?

74 réponses



Combien de patients sont concernés par cette PDA dans votre Officine?

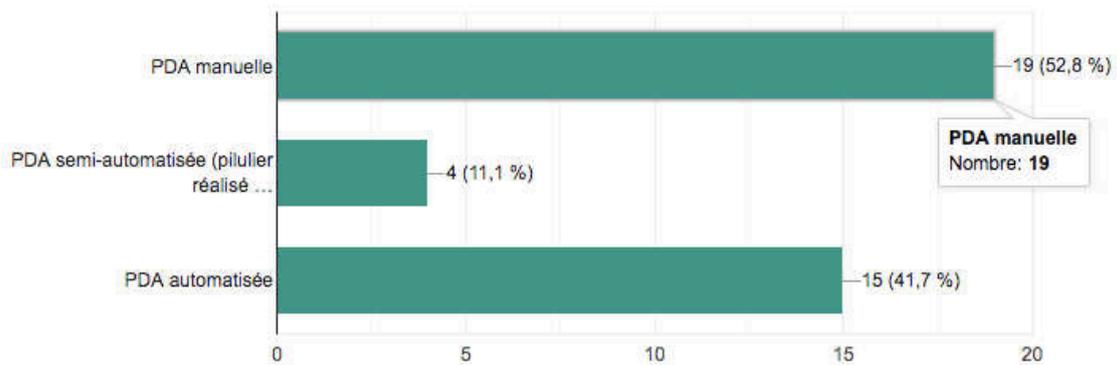
36 réponses



Quel type de PDA utilisez vous?



36 réponses



Sur les 74 personnes ayant répondu connaître la PDA en EHPAD, 48,6% déclarent la proposer dans leurs officines. Selon le graphe d'à côté, on s'aperçoit que le plus gros groupe la propose pour plus de 100 patients.

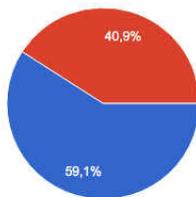
Pour la question sur le type de PDA :

- 52,8% utilisent la PDA manuelle
- 41,7% utilisent la PDA automatisée
- 11,1% utilisent la PDA semi-automatisée.

Concernant la PDA pour les patients souffrant de troubles mentaux :

La proposez vous dans votre Officine

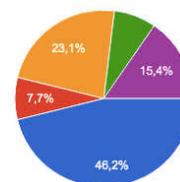
44 réponses



● Oui
● Non

Combien de patients sont concernés par cette PDA dans votre Officine?

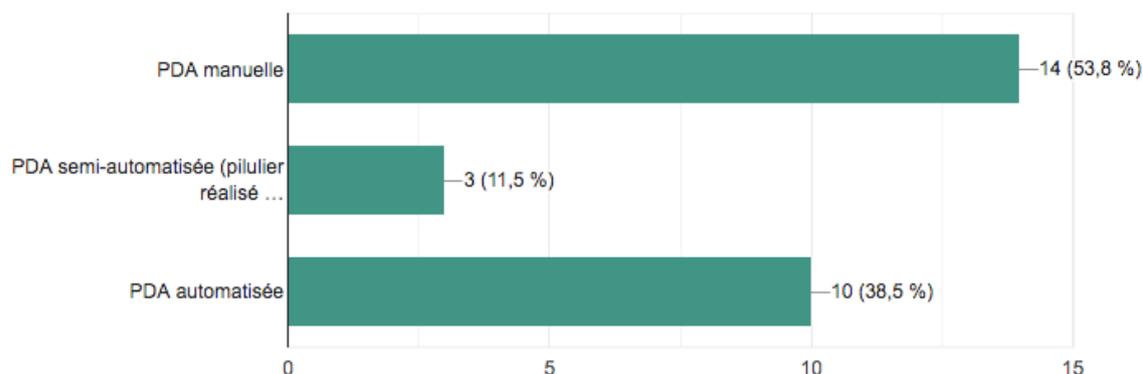
26 réponses



● Moins de 5 patients
● 5 à 10 patients
● 10 à 50 patients
● 50 à 100 patients
● Plus de 100 patients

Quel type de PDA utilisez vous?

26 réponses

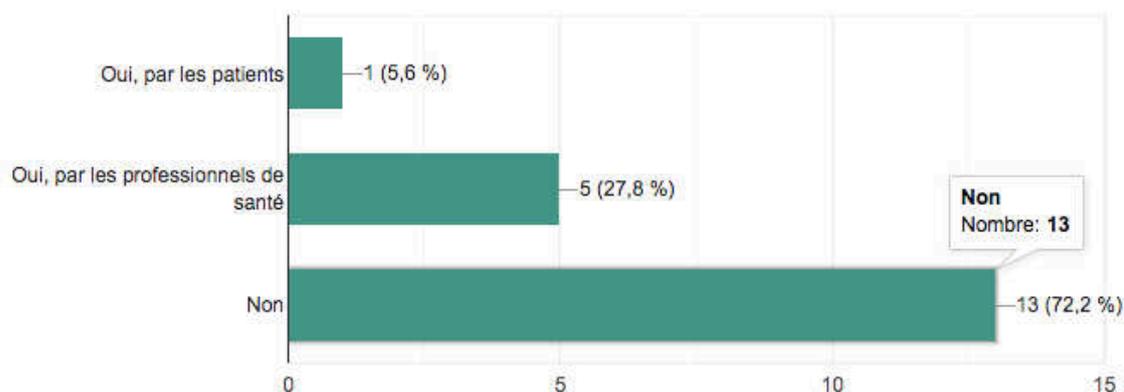


Sur les 44 personnes connaissant la PDA pour les patients ayant des troubles mentaux, 59,1% la proposent dans leurs officines. Le plus gros groupe la propose pour moins de 5 patients contrairement aux officines proposant la PDA pour les EHPAD où le plus gros groupe la proposait pour plus de 100 patients.

La PDA manuelle est la plus retrouvée avec 53,8%, puis il y a la PDA automatisée (38,5%) et la PDA semi-automatisée (11,5%).

Avez vous de la demande?

18 réponses

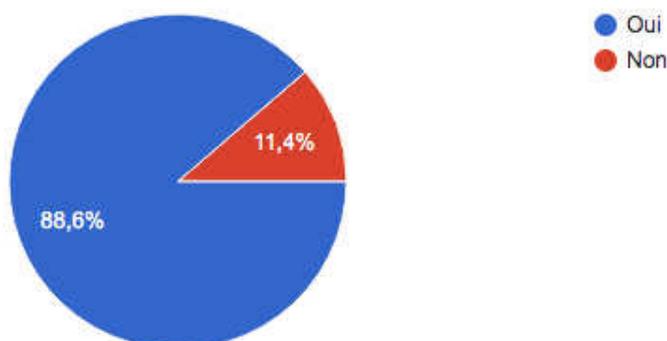


À la question « proposez vous la PDA pour les patients souffrant de troubles mentaux ? », 18 personnes ont répondu « non ». Il leur est alors demandé s'ils ont de la demande, la majorité d'entre eux (72,2% soit 13 personnes) ont répondu « non ». Une personne a répondu avoir de la demande par les patients et 5 personnes ont répondu avoir de la demande par les professionnels de santé.

Nous pouvons souligner que malgré la demande dans leurs officines et la connaissance de la PDA en psychiatrie, 27,8% des professionnels ne la pratiquent toujours pas.

Selon vous, la PDA fait-elle partie des nouvelles missions importantes à proposer en Pharmacie ?

88 réponses



D'après une des dernières questions du questionnaire 88,6% des répondants pensent que la PDA fait partie des nouvelles missions à proposer en pharmacie.

Cela les amènent à répondre à la question : « En quelques mots, selon vous, quels sont les principaux avantages de la PDA en psychiatrie? ».

Les avantages de la PDA les plus retrouvés sont :

- une meilleure observance grâce à la PDA et aux piluliers
- une meilleure gestion des traitements, une sécurité de prise avec un risque d'erreur de prise qui est moindre
- éviter les surdosages
- éviter les abus, les mésusages et la surconsommation surtout d'anxiolytiques
- améliorer le confort des patients.

11,4% des répondants ont annoncé ne pas penser que la PDA en psychiatrie fait partie des nouvelles missions du pharmacien en précisant que pour eux « l'activité est trop chronophage », qu'elle est « non rémunératrice » et « peu valorisante pour la profession ». Certains ont précisé que « d'autres missions sont plus importantes en officine comme les TROD (test de dépistage rapide à orientation diagnostic), la vaccination, ect... ».

• **Avis des patients**

Le questionnaire à l'attention des patients a été réalisé à l'aide d'un traitement de texte et est disponible dans les annexes de cette thèse. Il est composé de questions et du test du score d'observance disponible sur le site de l'assurance maladie (80).

Les questions posées sont :

- Quel médecin a proposé la préparation des piluliers ?
- Est ce que le fait de mettre vos médicaments en pilulier vous aide dans la prise de votre traitement ?
- Cette délivrance journalière/hebdomadaire vous aide-t-elle dans l'observance de votre traitement ?
- Est ce contraignant de venir tous les jours à la pharmacie ?
- Le pilulier est-il assez clair selon vous ?
- Que pourrait-on améliorer pour favoriser la prise de vos traitements ?
- Respectez vous les horaires de prise des médicaments ?

Le test du score d'observance consiste à poser six questions au patient qui va répondre par oui ou par non. Les points sont comptabilisés en fonction du nombre de réponses négatives.

- « Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?
- Depuis la dernière consultation, avez vous été en panne de médicament ?
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? » (80)

Sur les quatre patients étudiés lors de cette thèse, deux ont bien voulu se prêter aux questionnaires.

Monsieur K a répondu aux questions : c'est le médecin psychiatre du CMP qui a proposé la PDA, la patient affirme que la mise en pilulier de ses médicaments l'aide dans la prise du traitement ainsi que dans l'observance (la bonne dose au bon moment).

Selon lui, ce n'est pas contraignant de venir à la pharmacie tous les jours, c'est même un « besoin vital » car cela l'aide à se lever, se préparer et sortir de chez lui, cela lui apporte un rythme de journée et lui permet de « voir quelqu'un ». En effet il n'a pas fait de crise aigue depuis plus de 10 ans. Les horaires de prise de 9h30, 12h et 18h sont respectés cependant il avoue que la prise du coucher est compliquée car en fin de journée il souffre d'angoisse et a « besoin de prendre ses médicaments » qu'il prend généralement plus vers 20h.

Au questionnaire d'évaluation de l'observance, le patient a répondu « oui » à la question « Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? », il est donc considéré comme non observant mineur.

C'est aussi le médecin psychiatre qui a proposé la PDA pour monsieur J. Il répond aussi, que la PDA l'aide dans la prise de traitement de manière journalière cependant il avoue qu'elle ne l'aide pas dans l'observance, en effet il ne se fie pas aux horaires de prise et prend régulièrement tous ses médicaments en début d'après-midi, il ne sait pas trop pourquoi il les prend tous d'un coup mis à part qu'il « en a besoin ».

Pour le questionnaire d'évaluation de l'observance, il répond « oui » à la question « Depuis la dernière consultation, avez vous été en panne de médicament ? » ainsi qu'à la question « Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? ». Il est donc aussi considéré comme non observant mineur.

Dans les deux cas, la PDA semble indispensable dans la thérapeutique des patients. Monsieur K affirme que c'est en partie grâce à celle ci qu'il n'a pas fait de crise car elle l'aide dans l'observance et la vie quotidienne. Monsieur J, quant à lui, semble montrer que si la prise des médicaments n'était pas sous forme de pilulier journalier pourrait abuser et mésuser les traitements.

5. Arguments en faveur de la PDA en psychiatrie

La population psychiatrique est une population de malades particulièrement non observante, la préparation des doses à administrer est donc un plus dans la thérapeutique pour améliorer leur observance indispensable à la stabilisation de la maladie.

Quelque soit le type de PDA, de piluliers ou de délivrance (journalière, hebdomadaire, ect), le patient aura la bonne dose au bon moment. La prise en charge sera approfondie, avec une mise en commun des traitements psychotiques et des traitements somatiques et un plan de prise précis et adapté au patient. L'aide par un pilulier permet au patient d'être plus autonome que si une infirmière devait passer une voire plusieurs fois par jours, de plus en pouvant emmener son pilulier partout avec lui, cela lui permet une facilité de prise du traitement.

Les piluliers sont détaillés en fonction des prises des traitements du patients (matin, midi, soir, coucher) ce qui évite des erreurs de prise ainsi que toutes confusions entre les boîtes et les moments de prise.

On évite au patient un stress en plus qui est la gestion du médicament. Cela lui apporte un confort au quotidien et une meilleure qualité de vie.

Chez cette population de malades, on s'aperçoit régulièrement d'un abus d'anxiolytiques permettant de calmer les symptômes et le stress fréquemment présents avec la schizophrénie. Le pilulier permet l'exacte dose de médicaments et permet d'éviter les abus et les surconsommations de médicaments et en particulier d'anxiolytiques.

Une façon d'éviter les abus de médicaments est de ne pas laisser au patient l'occasion de faire des stocks chez lui, ce qui peut être le cas lors des changements de traitements ou lors des modifications de posologies et de dosages. Le patient peut être amené à avoir trop de médicaments dont il n'a plus besoin ou qui lui ont été remplacés. Une mise sous piluliers hebdomadaires voire mieux sous piluliers journaliers ne permet pas au patient de faire des stocks. Le patient ne pourra alors pas faire de surconsommation ni dans le pire des cas tenter de mettre fin à ses jours.

Le patient bénéficiant d'une préparation des doses à administrer est donc amené, pour venir récupérer son traitement, à passer régulièrement à la pharmacie. Cela lui permet d'avoir une certaine routine et un rythme de vie. Quant aux professionnels de santé cela leur permet un suivi régulier du patient, des traitements et des effets indésirables.

La PDA permet de diminuer le risque de iatrogénie médicamenteuse. La iatrogénie médicamenteuse correspond à tout événement clinique indésirable pour le patient suite à la prise d'un ou plusieurs médicaments. (81)

Les facteurs de risque de iatrogénie sont :

- la polymédication
- l'automédication
- la ou les comorbidités (s)
- la mauvaise observance
- les interactions médicamenteuses

Un patient souffrant de schizophrénie a plusieurs médicaments à prendre pour la stabilisation de la maladie ; de plus, il peut souffrir de maladies somatiques et peut avoir d'autres médicaments. Il est donc poly-médicamenté et il peut y avoir des interactions médicamenteuses.

Il peut être amené à s'automédiquer suite à l'apparition d'effets secondaires (troubles du sommeil par exemple). Les comorbidités comme le tabac, l'alcool, l'usage de drogues sont souvent retrouvés chez les patients souffrant de schizophrénie.

Le patient schizophrène a donc de multiples facteurs de risque à la iatrogénie. La PDA peut donc diminuer ce risque de iatrogénèse.

La PDA dans la population psychiatrique a de nombreux arguments pour assurer la sécurité du patient quant à son traitement ainsi que dans sa vie quotidienne, lui apportant une certaine autonomie, un confort de vie et un soutien particulier.

CONCLUSION

La définition de la santé par l'OMS est « état de complet bien-être physique, mental et social, et qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmités ». (1)

La schizophrénie est une maladie longue durée, le patient devra vivre avec tout au long de sa vie. Pour lui permettre un état complet de bien être, chaque professionnel de santé aura un rôle à jouer, permettant un accompagnement thérapeutique et une alliance thérapeutique. Cette alliance est indispensable dans la relation entre les professionnels de santé et le patient. C'est grâce à cette confiance que le patient sera observant dans son traitement et dans les suivis biologiques et cliniques.

Ce climat de confiance peut être difficile à obtenir dans le cadre de la schizophrénie, en effet les différents délires dont souffre le patient peuvent lui apporter une certaine méfiance.

Par ce travail, nous avons voulu montrer que de part la pathologie, les symptômes et les traitements, le patient schizophrène a besoin d'accompagnement régulier de la part des professionnels de santé l'entourant.

Les pharmaciens sont de plus en plus sollicités par ces missions d'accompagnement des patients ayant des troubles mentaux. Comme nous l'avons vu, les patients schizophrènes ont parfois besoin d'hospitalisations de jour, d'activités thérapeutiques, ect. Les pharmaciens d'officine sont les professionnels de santé les mieux formés pour le suivi des traitements et des effets indésirables. Cet accompagnement, selon le patient et sa pathologie, peut être mensuel, hebdomadaire voire journalier chez les plus dépendants.

Ce travail a permis de faire un état des lieux sur tous les traitements contre cette psychose mais aussi sur les traitements régulièrement employés. Nous avons pu voir la complexité des ordonnances pour des non professionnels de santé et encore plus pour des patients ayant des troubles mentaux.

C'est une maladie chronique pouvant avoir des épisodes de crise compliqués. Le patient, spécifiquement pendant les crises, peut avoir des difficultés à comprendre sa pathologie ainsi que les symptômes qui en découlent.

Le pharmacien sera donc le mieux placé pour l'accompagnement médicamenteux de ces patients poly-médicamentés. Cet accompagnement se fait par la ré-explication du traitement après le médecin, par la prévention des effets indésirables et leur maîtrise ainsi que dans la réalisation d'un plan de posologie adapté à chaque patient.

Chez certains patients, la PDA peut être un appui pour la thérapeutique, le rétablissement et la stabilisation de la maladie. Les questionnaires réalisés dans le cadre de cette thèse auprès des professionnels de santé à l'officine et auprès des patients bénéficiant de la PDA ont montré les réels avantages d'une mise sous pilulier et d'un suivi régulier du patient.

Néanmoins, aujourd'hui, même si la PDA fait partie des nouvelles missions du pharmacien, il y a encore quelques barrières à la réalisation de celle-ci chez les patients ayant des troubles mentaux. La rémunération de ce service est un des freins à la réalisation dans les officines, de part les automates coûtant cher mais aussi par le caractère chronophage obligeant un recrutement. Ces points doivent encore être clarifiés pour une réalisation optimale de la PDA pour les patients schizophrènes.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Santé mentale [Internet]. WHO. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/mental_health/fr/
2. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl.* 1992;20:1-97.
3. [guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf) [Internet]. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
4. Société québécoise de schizophrénie. *La schizophrénie: comprendre et aider.* 2006.
5. Hadjlakehal R. LA SCHIZOPHRENIE Mieux comprendre la maladie. *Sciences de l'Homme et de la Société* [Internet]. 1 avr 2012 [cité 7 févr 2019];1. Disponible sur: <http://revues.univ-biskra.dz/index.php/fshs/article/view/32>
6. Rouillon F. Épidémiologie des troubles psychiatriques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* févr 2008;166(1):63-70.
7. Rivollier F, Lotersztajn L, Chaumette B, Krebs M-O, Kebir O. Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature. *L'Encéphale.* oct 2014;40(5):380-6.
8. Spring BJ, Zubin J. Attention and information processing as indicators of vulnerability to schizophrenic episodes. *Journal of Psychiatric Research.* janv 1978;14:289-301.
9. van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial Stress and Psychosis. A Review of the Neurobiological Mechanisms and the Evidence for Gene-Stress Interaction. *Schizophr Bull.* 1 nov 2008;34(6):1095-105.
10. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies. *Arch Gen Psychiatry.* 1 déc 2003;60(12):1187-92.
11. Uher R. Gene–Environment Interactions in Severe Mental Illness. *Front Psychiatry* [Internet]. 2014 [cité 15 oct 2019];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2014.00048/full>
12. Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Läksy K, Moring J, et al. Genotype–environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder: Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *The British Journal of Psychiatry.* mars 2004;184(3):216-22.
13. Définition de l'ALD [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>
14. Brémaud N. Schizophrénie et délire. *L'Évolution Psychiatrique.* juill 2016;81(3):605-23.
15. Schizophasie. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Schizophasie&oldid=137096943>
16. Articles MN, Catalano G, Catalano MC, Embi CS, Frankel RL. *Case Reports.* 1999.
17. Franck N. Approche neurocognitive des troubles du vécu dans la schizophrénie. *L'Évolution Psychiatrique.* juill 2010;75(3):409-19.
18. Franck N. Clinique de la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie.* janv 2013;10(1):1-16.

19. Georgieff N. Neuropsychopathologie cognitive sociale de l'action : apport à l'étude des symptômes positifs de la schizophrénie. *Intellectica*. 2000;31(2):191-225.
20. psychiatrie F française de. Schizophrénies débutantes: diagnostic et modalités thérapeutiques. John Libbey Eurotext; 2003. 464 p.
21. Société québécoise de schizophrénie. La schizophrénie: comprendre et aider. 2006.
22. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. juill 1998;12(3):426-45.
23. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/F20-F29>
24. Fekih-Romdhane F. La schizophrénie dans le DSM-5. 2016;5.
25. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/F20-F29>
26. Masson - Ancien Président de l'Association mondiale de psych.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://psychiatrieweb.files.wordpress.com/2011/12/manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf>
27. Haustgen T. D'Hippocrate au DSM-5 : vingt-cinq siècles de classifications psychiatriques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. oct 2014;172(8):615-24.
28. Belaizi M, Yahia A, Mehssani J, Bouchikhi Idrissi M-L, Bichra M-Z. Catatonie aiguë : questions diagnostique et pronostique, et place des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale*. juin 2013;39(3):224-31.
29. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and Its Treatment. *Schizophrenia Bulletin*. 1 mars 2010;36(2):239-42.
30. Madigand J, Lebain P, Callery G, Dollfus S. Catatonic syndrome: From detection to therapy. *L'Encéphale*. août 2016;42(4):340-5.
31. Société québécoise de schizophrénie - 2006 - La schizophrénie comprendre et aider..pdf.
32. Yung AR, McGorry PD. The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*. 1 janv 1996;22(2):353-70.
33. Häfner H, an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 15 déc 1999;249(S4):S14-26.
34. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. juin 2012;379(9831):2063-71.
35. Abdel-Baki A, Lesage A, Nicole L, Cossette M, Salvat E, Lalonde P. Schizophrenia, An Illness with Bad Outcome: Myth or Reality? *Can J Psychiatry*. 1 févr 2011;56(2):92-101.
36. Zisook S, Harris MJ, Judd LL. Depressive Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;8.
37. Llorca PP-M. Editeurs scientifiques : Professeur Marion Leboyer, Professeur Paolo-Lucio Morselli. 2004;10.
38. Hunt IM, Kapur N, Windfuhr K, Robinson J, Bickley H, Flynn S, et al. Suicide in Schizophrenia: Findings from a National Clinical Survey. *Journal of Psychiatric Practice*®. mai 2006;12(3):139-147.
39. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy With Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1 mai 2012;69(5):476-83.

40. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(6):418-26.
41. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Merette C, Roy M-A. How Prevalent Are Anxiety Disorders in Schizophrenia? A Meta-Analysis and Critical Review on a Significant Association. *Schizophrenia Bulletin*. 1 juill 2011;37(4):811-21.
42. Clinical-profile-of-schizo-obsessive-disorder-A-comparative-study.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Ravi_Rajkumar/publication/5456876_Clinical_profile_of_schizo-obsessive_disorder_A_comparative_study/links/5ca58e0e92851c8e64b101f9/Clinical-profile-of-schizo-obsessive-disorder-A-comparative-study.pdf
43. Goodwin RD, Amador XF, Malaspina D, Yale SA, Goetz RR, Gorman JM. Anxiety and substance use comorbidity among inpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. mai 2003;61(1):89-95.
44. Malchow B, Hasan A, Fusar-Poli P, Schmitt A, Falkai P, Wobrock T. Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1 févr 2013;263(1):3-13.
45. Reddy LF, Lee J, Davis MC, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, et al. Impulsivity and Risk Taking in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. janv 2014;39(2):456-63.
46. Effect of Cannabis Use and Cognitive Reserve on Age at Onset and Psychosis Outcomes in First-Episode Schizophrenia | *Schizophrenia Bulletin* | Oxford Academic [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://academic-oup-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/schizophreniabulletin/article/38/4/873/1866686>
47. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse: Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 21 nov 1990;264(19):2511-8.
48. Benyamina A, Reynaud M, Aubin H-J. Alcool et troubles mentaux: De la compréhension à la prise en charge du double diagnostic. Elsevier Health Sciences; 2013. 376 p.
49. Malet L, Llorca P-M, Reynaud M. Intérêt de l'utilisation systématique à l'hôpital d'un questionnaire de dépistage en alcoologie. *La Presse Médicale*. avr 2005;34(7):502-5.
50. Batki SL. What Is the Right Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder in Patients With Schizophrenia?: (Commentary). *J Clin Psychiatry*. 21 oct 2015;76(10):e1336-7.
51. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie*. nov 2005;2(4):282-99.
52. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. 5 - Antipsychotiques. In: Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J, éditeurs. *Prescrire les psychotropes (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 9 mars 2020]. p. 31-65. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294741760000052>
53. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 2007;64(10):1123.
54. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a

- multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. sept 2013;382(9896):951-62.
55. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie*. nov 2005;2(4):300-39.
 56. Boulogne A, Vantuyghem M-C. Données épidémiologiques et critères de dépistage du syndrome métabolique. *La Presse Médicale*. juin 2004;33(10):662-5.
 57. Bossie CA, Alphs LD, Correll CU. Long-acting injectable versus daily oral antipsychotic treatment trials in schizophrenia: pragmatic versus explanatory study designs. *Int Clin Psychopharmacol*. sept 2015;30(5):272-81.
 58. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia. *AJP*. 1 juin 2011;168(6):603-9.
 59. 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*. déc 2013;39:189-203.
 60. Pillon F, Chambin O. La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique. *Actualités pharmaceutiques*. 2008;5.
 61. Lauer CJ, Schreiber W, Pollmächer T, Holsboer F, Krieg J-C. Sleep in Schizophrenia: A Polysomnographic Study on Drug-Naive Patients. *Neuropsychopharmacology*. 1 janv 1997;16(1):51-60.
 62. Académie Nationale de Pharmacie - Recommandations [Internet]. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur:
https://www.acadpharm.org/avis_propositions/recommandations.php
 63. LA PDA – PDA PHARMA [Internet]. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur:
<http://www.pdapharma.fr/la-pda/>
 64. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.
 65. Code de la santé publique - Article R4311-5. Code de la santé publique.
 66. CAHIER DES CHARGES DES BONNES PRATIQUES RELATIVES AU CONDITIONNEMENT UNITAIRE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES DESTINEES EN PARTICULIER AUX ETABLISSEMENTS DE SANTE. :18.
 67. Code de la santé publique - Article R5132-3. Code de la santé publique.
 68. Code de la santé publique - Article R5132-38. Code de la santé publique.
 69. Dabrowski L. La Préparation des Doses à Administrer (PDA): de la théorie à la pratique. :155.
 70. Guide-Ehpad-V7.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.paca.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-04/Guide-Ehpad-V7.pdf>
 71. Conditionnement adapté [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur:
<http://www.mylan.fr/fr-fr/pourquoi-choisir-mylan/conditionnement-adapt%C3%A9>
 72. pharmacies.fr LM des. Un pas vers la PDA - Le Moniteur des Pharmacies n° 3071 du 14/03/2015 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3071/un-pas-vers-la-pda.html>
 73. Piluliers [Internet]. Oreus. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur:
<http://oreus.fr/piluliers/>
 74. Piluliers technologiques, sécurisés et connectés pour les pros. [Internet]. Medissimo. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.medissimo.fr/pro/>
 75. Mdose : la préparation des doses à administrer [Internet]. Mdose. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.mdose-pda.fr/>
 76. Le blisterpack [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur:
<http://www.robotiktechnology.com/index.php/secteur-pharmacie/nos-robots/le->

blisterpack

77. Qu'est-ce qu'un SAVS ? [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.samsah-savs.fr/fr/component/content/category/31-quest-ce-quun-savs->
78. Code de l'action sociale et des familles - Article D312-162. Code de l'action sociale et des familles.
79. Poirel M-L, Corin E. Lourdes RODRIGUEZ DEL BARRIO. :23.
80. evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf
81. Bedouch P, Bardet J-D, Chanoine S, Allenet B. Iatrogénèse médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? :12.

ANNEXES

- ❖ Questionnaire dédié aux professionnels de santé en officine :

15/11/2020

Préparation des doses à administrer (PDA)

Préparation des doses à administrer (PDA)

*Obligatoire

Quelle est votre profession? *

- Pharmacien
- Préparateur en Pharmacie
- Étudiant en Pharmacie

Dans quel type de pharmacie travaillez vous?

- Quartier
- Campagne
- Centre ville
- Centre commercial

Êtes-vous proche d'une structure de soins qui amène cette patientèle spécifique?

- Oui
- Non



Combien de patients schizophrènes avez vous dans votre officine?

- 0
- 1 à 10 patients
- 11 à 20 patients
- Plus de 20 patients

À quelle fréquence délivrez vous des antipsychotiques?

- Jamais
- Moins d'une fois par semaine
- Plusieurs fois dans la semaine
- Plus d'une fois par jour

Lors de cette délivrance, donnez vous des conseils sur:

- L'administration et le plan de prise
- Les effets indésirables et leur gestion
- Les surveillances clinique et biologique
- Autre

Les patients schizophrènes sont ils demandeur de conseils?

- Oui
- Non



Sentez vous que ces patients ont besoin d'une écoute ou d'un soutien plus particulier?

- Oui
- Non

Connaissez vous la PDA? *

- Oui
- Non

Page 1 sur 12

Suivant

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA en EHPAD

Connaissez vous la PDA pour les patients en EHPAD?

Oui

Non

Page 2 sur 12

Retour

Suivant

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA en EHPAD

La proposez vous dans votre Officine?

Oui

Non

Page 3 sur 12

Retour

Suivant

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA en EHPAD

Quel type de PDA utilisez vous ?

- PDA manuelle
- PDA semi-automatisée (pilulier réalisé manuellement mais scellé grâce à une machine)
- PDA automatisée

Combien de patients sont concernés par cette PDA dans votre Officine ?

- Moins de 5 patients
- 5 à 10 patients
- 10 à 50 patients
- 50 à 100 patients
- Plus de 100 patients

Page 4 sur 12

[Retour](#)

[Suivant](#)

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA en psychiatrie

Connaissez vous la PDA pour les patients ayant des troubles mentaux?

Oui

Non

Page 5 sur 12

Retour

Suivant

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA en psychiatrie

La proposez vous dans votre Officine

Oui

Non

Page 6 sur 12

Retour

Suivant

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA en psychiatrie

Quel type de PDA utilisez vous ?

- PDA manuelle
- PDA semi-automatisée (pilulier réalisé manuellement mais scellé grâce à une machine)
- PDA automatisée

Combien de patients sont concernés par cette PDA dans votre Officine ?

- Moins de 5 patients
- 5 à 10 patients
- 10 à 50 patients
- 50 à 100 patients
- Plus de 100 patients

Page 7 sur 12

[Retour](#)

[Suivant](#)

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA en psychiatrie

Avez vous de la demande?

- Oui, par les patients
- Oui, par les professionnels de santé
- Non

Page 8 sur 12

Retour

Suivant

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA, une nouvelle mission

Selon vous, la PDA fait-elle partie des nouvelles missions importantes à proposer en Pharmacie ?

Oui

Non

Page 9 sur 12

Retour

Suivant

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA, une nouvelle mission

En quelques mots, selon vous, quels sont les principaux avantages de la PDA en psychiatrie?

Votre réponse

Page 10 sur 12

Retour

Suivant

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA, une nouvelle mission

Si non, pourquoi?

Votre réponse

Page 11 sur 12

Retour

Suivant

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



Préparation des doses à administrer (PDA)

PDA dans les troubles mentaux

La PDA pour les EHPAD est de plus en plus développée dans les officines, celle pour les troubles mentaux beaucoup moins. Certains médecins psychiatres proposent des délivrances journalières ou hebdomadaires sous forme de piluliers.

Merci pour le temps que vous avez accordé à ce questionnaire.

Page 12 sur 12

[Retour](#)

Envoyer

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms



❖ Questionnaire dédié aux patients:

Questionnaire sur la PDA, préparation des doses à administrer

Initiales :

Âge :

Pathologie :

Type de délivrance :

Type de piluliers :

1. Quel médecin a proposé la préparation des piluliers ?

Médecin généraliste ?

Oui Non

Médecin psychiatre ?

Oui Non

2. En quelle année le diagnostic de la maladie a été posé ?

3. Savez vous depuis combien de temps vous venez chercher les piluliers en Pharmacie ?

Oui Non

Si oui, combien ?

4. Cette mise en pilulier est-elle toujours réalisée dans la même Pharmacie ?

Oui Non

Si non, pourquoi ?

5. Est ce que le fait de mettre vos médicaments en pilulier vous aide dans la prise de votre traitement?

Oui Non

Si non, pourquoi ?

6. Cette délivrance journalière ou hebdomadaire ou mensuelle vous aide t-elle dans l'observance de votre traitement?

Oui Non

Si non, pourquoi ?

7. Est ce contraignant de venir régulièrement à la Pharmacie ?

Oui Non

Si non, pourquoi ?

8. Le pilulier est t-il assez clair pour vous ?

Oui Non

Si non, pourquoi ?

9. Que pourrait-on améliorer pour favoriser la prise de vos traitements ?

10. Respectez vous l'horaire de prise des médicaments ?

Oui Non

Si non, pourquoi ?

11. Score d'observance (voir page suivante):



Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : Date : ... / ... / ... **oui** **non**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score < = 3

Source : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

05-2016-studio-graphique-2015195

SERMENT DE GALIEN

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : FOURCARD
Prénom : Alexandra

Titre de la thèse : Prise en charge du patient Schizophrène: la place du Pharmacien d'Officine et de la PDA au travers d'exemples.

Mots-clés : Schizophrénie, prise en charge du patient Schizophrène, PDA (préparation des doses à administrer), neuroleptiques, antipsychotiques

Résumé : La schizophrénie est une maladie psychiatrique touchant 400 000 personnes en France ; on dénombre 10 000 nouveaux cas par an. Sa physiopathologie est aussi complexe que les traitements le sont et de nombreux effets indésirables en découlent. Les premiers neuroleptiques ne sont apparus qu'en 1950, depuis les traitements ne font qu'évoluer avec des galéniques de plus en plus innovantes.

L'alliance thérapeutique est indispensable pour que le patient puisse être observant et que la maladie puisse être stabilisée tout en contrôlant les effets indésirables des différents traitements.

Le pharmacien d'officine a un rôle important dans l'accompagnement médicamenteux des patients schizophrènes. La préparation des doses à administrer (PDA) est un des outils pour accompagner le patient.

Dans les deux premières parties de cette thèse, nous détaillerons la physiopathologie et les différents traitements de la maladie schizophrénique.

Puis dans une troisième partie, ce travail de thèse permettra de faire l'état des lieux sur les différents types de PDA existantes. La réalisation de questionnaires permettra d'avoir un aperçu de l'utilisation de la PDA chez les patients ayant des troubles mentaux.

Membres du jury :

Président du jury : Mr Belarbi Karim, Maitre de Conférences
Professeur de pharmacologie, Faculté de pharmacie Lille

Directeur de thèse : Mr Dine Thierry, Professeur des universités
Professeur de pharmacie clinique, Faculté de pharmacie
Praticien hospitalier, Centre hospitalier Haubourdin

Assesneur : Mr Diot Valentin, Docteur en pharmacie