

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2018

THESES 2018/TOU3/2046

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

CUCULIERE JUSTINE

**LES ANTISPYCHOTIQUES A ACTION PROLONGEE :
INTERET DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRENIE
ET ETUDE OBSERVATIONNELLE AU CH GERARD MARCHANT**

Date de soutenance : 3 Juillet 2018

Directeur de thèse : Dr Mylène SEGONDS

JURY

Président : Madame le Professeur Brigitte SALLERIN
1er assesseur : Madame le Docteur Chantal DERRIEUX
2ème assesseur : Madame le Docteur Nathalie GICQUEL
3ème assesseur : Madame le Docteur Mylène SEGONDS

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au
08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLA NA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDA T B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDA L A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme W HITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Remerciements

Je souhaite remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de cette thèse.

Je remercie le Professeur Brigitte Sallerin d'avoir accepté de participer à cette thèse en me faisant l'honneur de la présider.

Je souhaite aussi remercier le Docteur Chantal Derrieux et le Docteur Mylène Segonds d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de cette thèse, pour leurs conseils, leurs corrections, leur disponibilité et leur sympathie.

Je remercie également le Docteur Nathalie Gicquel qui m'a permis de l'accompagner lors de mon stage hospitalier au CH Gérard Marchant dans les différentes unités de soins lors de ses consultations et qui a également accepté de faire partie de ce jury.

Merci également à toute l'équipe de la pharmacie du CH Gérard Marchant. Ces six mois passés m'ont permis de mieux appréhender le monde de la psychiatrie. Je remercie également Ann-Lise Mikolajczak qui m'a donné l'opportunité de participer à sa thèse et d'en apprendre ainsi beaucoup sur les APAP.

À ma famille, merci à mes parents et à mon frère pour votre présence, votre soutien durant ces six ans. Cette thèse est l'aboutissement de longues années d'études que vous m'avez permis de réaliser.

À mes amis rencontrés durant mes années d'études avec qui je partage de très beaux souvenirs, et plus particulièrement à Laurène, Manon, Nicolas, et Victor. Je vous remercie de votre présence, votre écoute et votre aide durant toutes ces années, vous avez été un soutien précieux tout au long de mes études. Merci pour tout ce qu'on a partagé ensemble au cours de ces 6 années. Manon, merci pour cette belle amitié et ton soutien indéfectible, la filière officine n'aurait pas été la même sans toi.

A mes amis du collège et lycée, Alice, Manon, Alicia, Jérémy, nous nous connaissons depuis maintenant pas mal d'années et malgré parfois la distance jamais nous ne nous sommes perdus de vue. Merci pour votre présence à chaque moment.

Merci également à toute l'équipe de la pharmacie de la Renaudie à Albi, pour tout ce que vous m'avez appris tout au long de mon stage de 6^{ème} année. Merci à Mme Sophie Rouzière et Mr Rémi Boudou de m'avoir accepté dans leur officine. Merci à Aurélie B, Aurélie R, Mélanie, Joëlle, Rita, Marin, et surtout Annie pour votre patience et pour m'avoir donné l'opportunité de bénéficier de votre expérience et de vos conseils.

Table des matières

Liste des abréviations.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	9
Introduction.....	10

PARTIE 1 : SCHIZOPHRENIE : GENERALITES ET PRISE EN CHARGE

I. Etiologies	13
II. Diagnostic.....	15
III. Signes cliniques	15
IV. Prise en charge thérapeutique	16
1. Prise en charge médicamenteuse	16
2. Prise en charge non médicamenteuse.....	20
V. Comorbidités et évolution de la maladie.....	20

PARTIE 2 : LES ANTIPSYCHOTIQUES A ACTION PROLONGEE(APAP)

I. Schizophrénie et observance.....	23
1. Traitement chronique et observance médiocre	23
2. Une observance multifactorielle.....	24
I. Les différents APAP.....	26
II. Intérêt des APAP	27
1. Avantages	27
2. Inconvénients	29

	3. Comparaison des effets indésirables	31
III.	La place des APAP dans le schéma thérapeutique.....	33
	1. Indications.....	33
	2. En fonction des caractéristiques cliniques des troubles.....	34
	1. Nouvelles perspectives.....	35
IV.	Schéma d'administration.....	36
	1. Bilan pré-thérapeutique.....	36
	2. Les APAP et leur administration.....	39
	i. APAP de 1 ^{re} génération.....	39
	ii. APAP de deuxième génération.....	42
	iii. Administration.....	47
V.	Point de vue du patient.....	47
VI.	Point de vue du personnel soignant.....	50

PARTIE 3 : ETUDE OBSERVATIONNELLE AU CH GERARD MARCHANT

I.	Présentation de l'hôpital.....	53
II.	Modalités de recueil des données.....	54
	1. Contexte de l'étude.....	54
	2. Critères d'inclusion.....	55
	3. Difficultés rencontrées.....	57
III.	Données recueillies.....	59
	1. Diagnostics.....	59
	2. Données patients.....	61
	3. Comorbidités.....	64
	4. Molécules.....	64
IV.	Présentation des résultats.....	65

1. Rechutes.....	65
2. Comparaison avec étude socio-économique.....	68
V. Discussion.....	71
1. Rechutes.....	71
2. Evolution de la prescription.....	74
3. Mon expérience au sein du CH Gérard Marchant.....	75
Conclusion.	77

Liste des abréviations

A

AP : antipsychotique

APAP : antipsychotique à action prolongée

B

BPRS : échelle de cotation psychiatrique brève

C

CH : Centre Hospitalier

CIM-10 : classification internationale des maladies 10^{ème} révision

CMP : centre médico psychologique

CV : cardiovasculaire

H

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : hypertension artérielle

HTO : hypotension orthostatique

I

IM : intra-musculaire

IMC : indice de masse corporelle

P

PAJA : pavillon d'admission des jeunes adultes

PANSS : échelle d'évaluation des symptômes positifs et d'évaluation des symptômes négatifs

U:

UHSA : unité hospitalière spécialement aménagée

Nous utiliserons au cours de cette thèse le terme antipsychotique à action prolongée (APAP) plutôt que neuroleptique d'action prolongée (NAP) pour désigner indifféremment les médicaments de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération.

Liste des figures

Figure 1 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge de la schizophrénie....19

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux avantages des APAP par rapport à la forme orale.....31

Tableau 2 : Principaux désavantages des APAP par rapport à la forme orale..29

Tableau 3 : Taux et durées moyennes de réhospitalisations par groupe de molécule pour la cohorte toulousaine.....68

Tableau 4 : Taux et durées moyennes de réhospitalisations par groupe de molécule pour les quatre centres étudiés.....69

Introduction

La schizophrénie, maladie psychiatrique très répandue touchant 1% de la population mondiale, est aujourd'hui une des causes principales de perte d'autonomie, d'incapacité et de suicide chez les jeunes adultes.

Cette pathologie, chronique et invalidante, a des répercussions sociales, affectives et professionnelles et demeure encore aujourd'hui incomprise par la population générale, objet de fantasme et de crainte. Elle allie des composantes génétiques, biologiques, et environnementales ; cependant la physiopathologie demeure encore aujourd'hui incertaine.

La prise en charge du patient se doit de tenir compte du contexte social, clinique et biologique, et s'inscrit dans un cadre pluridisciplinaire. Une réhabilitation psycho-sociale est indissociable du traitement médicamenteux, pour lequel les antipsychotiques occupent aujourd'hui une place privilégiée de par leur efficacité sur la réduction des symptômes psychotiques et sur les rechutes. (1)

L'observance est un problème récurrent chez les patients schizophrènes, du fait de la chronicité du traitement et des symptômes présentés (délires, dissociation cognitive). Cette difficulté a largement contribué à l'avènement des antipsychotiques à action prolongée depuis les années 60 et l'arrivée dans la pharmacopée de l'énanthate de fluphenazine (2). Neuf molécules sont aujourd'hui commercialisées ; cependant le scepticisme des prescripteurs fait qu'aujourd'hui moins de 20% des patients schizophrènes bénéficieraient d'un traitement par APAP (2).

Il paraissait donc intéressant de saisir tout l'intérêt de cette forme galénique dans la prise en charge des patients schizophrènes, en comparaison à la forme orale toujours majoritairement utilisée.

Après quelques généralités sur la schizophrénie, nous reviendrons dans une première partie sur les différents APAP commercialisés, leurs avantages et inconvénients par rapport à la forme orale, leur place dans le schéma thérapeutique, l'information donnée aux patients avant l'instauration du traitement, le bilan pré-thérapeutique et le schéma d'administration. Nous aborderons également les effets indésirables rapportés et l'impact de l'utilisation des APAP sur les relations entre patients et soignants.

Ces propos seront illustrés dans un deuxième temps par l'analyse des données recueillies dans le cadre d'une étude observationnelle réalisée au Centre Hospitalier Gérard Marchant. Les modalités d'inclusion des patients seront décrites, puis les résultats notamment l'impact sur l'observance et les rechutes seront exposés. Enfin nous verrons les limites et les difficultés rencontrées durant le recueil et l'examen des données collectées.

PARTIE 1 : LA SCHIZOPHRENIE :
GENERALITES ET PRISE EN CHARGE

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique chronique appartenant à la famille des psychoses affectant environ 1% de la population mondiale et 400 000 à 600 000 personnes en France. Les données épidémiologiques disponibles démontrent que les hommes et les femmes sont également touchés bien que le mode évolutif puisse être un peu différent. Il semblerait en effet que chez la femme les symptômes soient moins sévères (moins d'agressivité et de violence) et la pathologie d'apparition un peu plus tardive (3).

I. Etiologies :

L'apparition de la schizophrénie dépend de facteurs multiples, à la fois génétiques et environnementaux (fortes émotions impossibles à gérer par le patient, évènements heureux ou malheureux, stress répété et mal vécu, tensions fortes vécues au quotidien dans son environnement, consommation de substances, exposition aux virus, malnutrition avant la naissance, facteurs psychosociaux) (3) (4).

Les anomalies rencontrées lors du développement neurologique fœtal, notamment au deuxième trimestre, intéressent particulièrement les chercheurs de même que les complications obstétricales (diabète gestationnel, césarienne d'urgence, faible poids à la naissance, asphyxie) qui seraient des facteurs favorisant l'apparition de la pathologie.

Plusieurs suppositions ont pu être émises au cours des années dont l'évocation de la théorie neurodéveloppementale avec au cours de la croissance un dysfonctionnement des circuits cérébraux et des anomalies de la connectivité consécutifs à un déficit en glutathion (5).

Des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles chez les patients schizophrènes ont pu être mises en évidence (6). De plus, les patients ayant présenté un premier épisode psychotique auraient un volume cérébral diminué de 2.7% en comparaison aux sujets sains (7).

Les patients caractérisés par une récurrence d'épisodes présentent en plus des altérations mentionnées ci-dessus, une perte de substance grise dans le cortex préfrontal, notamment au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale et des ganglions de la base (7).

Les facteurs génétiques joueraient également un rôle non négligeable dans l'apparition de la schizophrénie ; deux études ont ainsi montré que le risque de développer la maladie est d'environ 10% pour un patient ayant un parent au premier degré atteint de schizophrénie et de 3% pour un parent au deuxième degré. Si les deux parents sont atteints, le risque que leur enfant soit atteint de schizophrénie serait d'environ 40% (8).

Il n'est cependant pas encore possible à l'heure actuelle d'utiliser l'information génétique pour prédire qui développera ou non la schizophrénie (4).

II. Diagnostic

Le diagnostic de schizophrénie est posé grâce à une évaluation des signes cliniques et des symptômes spécifiques au patient, tels que décrits dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5).

Le DSM-5 stipule que « les critères de diagnostic comprennent la persistance de deux ou plusieurs des symptômes suivants, chacun pendant une période significative d'au moins un

mois : délires, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique, et symptômes négatifs. " Au moins un des symptômes admissibles doit être un délire, des hallucinations ou un discours désorganisé.

De plus, le DSM-5 précise que, pour justifier un diagnostic de schizophrénie, le patient doit également présenter un niveau de fonctionnement diminué en ce qui concerne le travail, les relations sociales ou les soins personnels.

Les signes cliniques doivent persister pendant au moins six mois (8).

III. Signes cliniques :

Les symptômes apparaissent généralement au début de l'âge adulte même si des signes plus subtils peuvent se manifester plus précocement, comme un retrait social, une piètre performance scolaire ou une motivation réduite. La pathologie est cependant rarement diagnostiquée chez les enfants ou les adolescents (3).

Les manifestations de la schizophrénie sont diverses mais la pathologie est caractérisée par une perte de contact avec la réalité, les malades ne reconnaissant alors pas le caractère pathologique de leurs symptômes.

Les symptômes, très hétérogènes, se répartissent en plusieurs catégories:

- Symptômes positifs : hallucinations, délires paranoïaques, perceptions croyances et comportements exagérés ou déformés, troubles du mouvement (mouvements corporels agités) (3) (4).

- Symptômes négatifs : perte ou diminution de la capacité à initier des projets, à parler, à exprimer des émotions ou à trouver du plaisir (anhédonie) (3).
- Cognition avec facultés affaiblies : Problèmes d'attention, de concentration, de mémoire de travail (capacité d'utiliser l'information immédiatement après l'avoir apprise) de baisse des performances scolaires, mauvais « fonctionnement exécutif » (capacité de comprendre l'information et de l'utiliser pour prendre des décisions) (3) (4).

IV. Prise en charge thérapeutique :

L'approche thérapeutique doit être individualisée et doit prendre en compte les symptômes actuels, les comorbidités, la réponse thérapeutique passée et les effets indésirables médicamenteux, de même que les attentes du patient (9). Le traitement médicamenteux de la schizophrénie est basé sur l'utilisation des antipsychotiques.

1. Traitement médicamenteux

En cas d'épisode psychotique aigu, un traitement médicamenteux doit être administré sans attendre. Pendant les sept premiers jours de traitement, le but est de diminuer l'agressivité et l'agitation et d'essayer de rétablir le fonctionnement normal du patient (par exemple, dormir et manger). Le dosage approprié doit être ajusté en fonction de la réponse du patient.

Le traitement de la phase aiguë est suivi d'un traitement d'entretien, qui vise à accroître la socialisation, à améliorer les soins personnels et l'humeur et à prévenir les rechutes.

Au cours de la dernière décennie, un des principaux objectifs de la recherche a été d'établir les mérites relatifs des antipsychotiques de première et deuxième génération.

Le mécanisme d'action des AP de première génération est basé sur le blocage des récepteurs dopaminergiques D2, en particulier au niveau de la voie dopaminergique méso limbique qui est hyperactive chez les patients schizophrènes et est impliquée dans les symptômes positifs. Néanmoins, la voie nigro-striée est également antagonisée expliquant l'incidence d'effets indésirables de type extra-pyramidaux.

Une inquiétude croissante s'est en effet développée concernant le potentiel des médicaments antipsychotiques à produire une variété d'effets indésirables neurologiques, allant des réactions dystoniques aiguës à l'akathisie, au parkinsonisme et à la dyskinésie tardive (9).

La dyskinésie tardive est ainsi devenue une préoccupation particulière en raison de sa persistance et de ses conséquences psychosociales et médico-légales (le risque de nouveaux cas de dyskinésie tardive était de 5% par année d'exposition cumulative aux médicaments, l'âge et les effets indésirables extrapyramidaux précoces représentant deux facteurs de risque importants) (9).

Selon l'Association Américaine de Psychiatrie, les AP de deuxième génération (aussi parfois appelés AP atypiques) - à l'exception de la clozapine en raison du risque d'agranulocytose- sont donc les agents de choix pour le traitement de première intention de la schizophrénie. Les recommandations françaises sont en accord avec ce même schéma thérapeutique (8).

Le mode d'action des AP de deuxième génération se distingue des AP de 1ère génération par un antagonisme des récepteurs 5HT2A sérotoninergiques (la sérotonine bloquant habituellement la transmission dopaminergique au niveau du striatum) permettant de diminuer les effets indésirables neurologiques.

Cependant, il est apparu que certains des AP de deuxième génération contribuaient à une forte augmentation du poids et des effets indésirables métaboliques, comme l'insulino résistance et la dyslipidémie, les patients naïfs de médicaments présentant des effets plus prononcés, même avec les médicaments présentant le risque le plus faible (9).

Les effets indésirables affectant le système endocrinien (à cause du blocage de la voie tubéro-infundibulaire) sont également non négligeables avec les AP de deuxième génération (une hyperprolactinémie peut survenir chez jusqu'à 87% des patients traités par la rispéridone ou la palipéridone, pouvant entraîner un dysfonctionnement sexuel, une diminution de la libido, des irrégularités menstruelles ou une gynécomastie) (8).

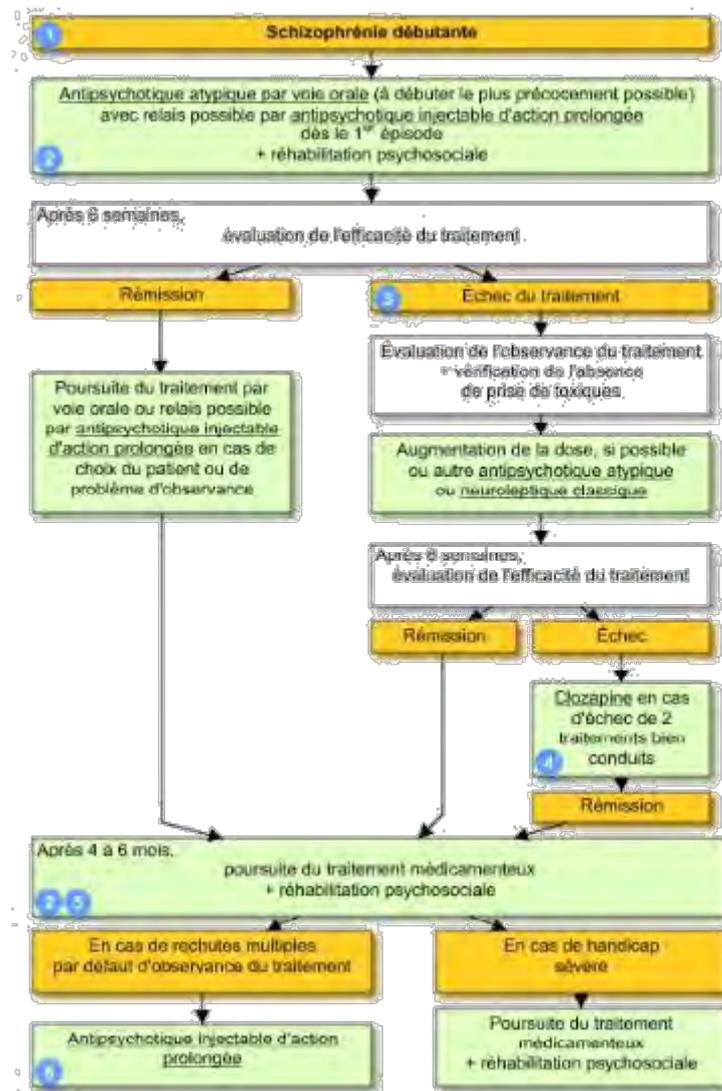


Figure 1 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge de la schizophrénie (28)

La clozapine démontre son efficacité dans le cadre de schizophrénie réfractaire au traitement médicamenteux bien conduit, mais est utilisée en 3^{ème} ligne en raison du risque d'agranulocytose.

2. Prise en charge non médicamenteuse

L'objectif d'une prise en charge psychothérapeutique et psychosociale est d'aider les patients à conserver leur autonomie, à poursuivre leurs objectifs personnels et professionnels. Les personnes qui participent à une prise en charge psychosociale régulière sont d'ailleurs moins susceptibles d'être victimes de rechutes ou d'être hospitalisées. Associée au traitement médicamenteux, elle s'avère ainsi indispensable.

V. Comorbidités et évolution de la maladie:

Les patients atteints de schizophrénie présentent très fréquemment une ou plusieurs addictions impliquant une variété de substances, y compris l'alcool, le tabac et les médicaments (8).

L'anxiété, la dépression, et les troubles obsessionnel-compulsifs sont également souvent retrouvés et peuvent aggraver les symptômes de la maladie (8).

Ces patients ont également généralement un manque de conscience et de connaissance de leur pathologie. Ceci est associé à des taux élevés de non-observance, de rechute, de mauvaise fonction psychosociale, et d'aggravation de la maladie (8).

De ce fait, les symptômes primaires de la pathologie ajoutés aux comorbidités associées peuvent finalement conduire à un dysfonctionnement social et professionnel (3) (4).

En effet, les patients atteints de schizophrénie cultivent généralement peu de relations sociales, ont besoin d'un soutien quotidien pour gérer les rechutes et les symptômes récurrents et ont souvent des difficultés à conserver un emploi stable (3) (4).

Pour ce qui est de l'évolution de la pathologie, les éléments objectifs d'une amélioration comprennent la rémission des symptômes et le retour du patient au travail à temps plein, l'inscription à la fac ou la poursuite des études (8).

Plusieurs outils sont disponibles pour évaluer la progression des patients atteints de schizophrénie:

- L'échelle de cotation psychiatrique brève (BPRS).
- L'échelle d'évaluation des symptômes positifs et l'évaluation des symptômes négatifs (PANSS).

Les dimensions subjectives du rétablissement sont elles mesurées par le patient en termes de qualité de vie, d'optimisme, de connaissance de sa maladie mentale et d'autonomisation (8).

Il est à noter que l'espérance de vie de ces patients est en moyenne inférieure de dix ans à celle de la population générale.

**PARTIE 2 : LES ANTIPSYCHOTIQUES A
ACTION PROLONGEE**

I. Schizophrénie et observance

1. Un traitement chronique et une observance médiocre

La schizophrénie est une pathologie nécessitant un traitement chronique visant à supprimer les symptômes positifs, négatifs, et permettant de limiter les répercussions dans la vie professionnelle, affective, et sociale du patient en conservant son indépendance et son autonomie (10).

Le recours à un suivi psychosocial et la bonne observance des traitements médicamenteux sont les deux éléments clés pour une bonne maîtrise de la maladie.

La nécessité de ce traitement chronique et les caractéristiques liées à la maladie expliquent que la majorité de patients présentent un problème récurrent d'observance au traitement médicamenteux par antipsychotique.

Les études ont montré que les taux de non observance aux médicaments pris par voie orale chez les patients schizophrènes variaient de 40 à 70% (6).

Cette non-observance est une des causes de rechute précoce et de ré hospitalisations (11).

Les patients sont victimes d'une spirale négative, avec un contrôle insuffisant des symptômes pouvant entraîner à long terme des handicaps fonctionnels, une perte d'autonomie sans perspective professionnelle ou sociale, une rupture thérapeutique totale.

Le risque suicidaire est également très important (12).

De plus, les symptômes psychotiques persistants consécutifs à la non observance du traitement, et les rechutes à répétition, en particulier lors de premiers stades de la maladie, auraient des conséquences sur le pronostic du patient. En effet, les patients sont ainsi sujets à des symptômes devenant progressivement chroniques et pouvant entraîner également une résistance aux différents médicaments AP utilisés (13).

Les études ont ainsi démontré que la non-observance était associée à un risque accru de ré-hospitalisations, d'un recours aux services d'urgence plus important, d'une durée de séjour à l'hôpital prolongée (12).

Les recherches suggèrent aujourd'hui que 40% des coûts d'hospitalisation des patients schizophrènes sont attribuables à une mauvaise observance, tandis que les 60% restants sont dus à une perte progressive d'efficacité des AP (13).

Les répercussions pour la société sont également non négligeables, celle-ci devant faire face aux conséquences de la violence, de l'abus de substances et de certains comportements parfois dangereux (12).

Il est ainsi aisé de comprendre que l'amélioration de l'observance représente un enjeu majeur susceptible d'améliorer la qualité de vie du patient, mais aussi de réduire les coûts médicaux et sociétaux (12).

2. Une observance multifactorielle

L'observance au traitement est multifactorielle et fluctue au fil du temps (14).

Le manque d'informations du patient sur sa maladie, le défaut de perspicacité et de sensibilisation et la conviction que les médicaments ne sont pas ou plus nécessaires représentent des facteurs essentiels de non-observance (15).

De nombreux patients schizophrènes ont aujourd'hui une mauvaise connaissance de leur pathologie et des conséquences qui peuvent en résulter. Plusieurs études ont démontré ainsi une relation directe entre le manque d'informations du patient sur sa maladie et la non-observance, démontrant même que ce facteur était celui influençant le plus la non prise du traitement AP (12). Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur l'importance de l'information donnée au patient et sur l'importance du lien avec l'équipe soignante pluri professionnelle.

Une autre étude transversale (16) a mis en exergue l'hypothèse que les patients qui refusaient d'accepter leur maladie, croyaient pour la plupart que leurs symptômes ne pouvaient pas être contrôlés, et de ce fait ne voyaient pas l'intérêt de prendre leur traitement (12).

D'autres facteurs ont pu être mis en évidence. En effet, l'amélioration des symptômes cliniques et le retentissement dans la qualité de vie du patient, ainsi que la diminution du nombre et de la durée des séjours hospitaliers, favoriseraient une meilleure observance (6).

De plus, des relations de qualité avec le personnel soignant, ainsi qu'un suivi régulier du patient contribueraient à une meilleure observance de même qu'un soutien familial solide (12).

L'étude de Frank et Gunderson, a examiné la relation entre la qualité de l'alliance thérapeutique et l'adhésion au traitement pour 143 patients schizophrènes (2).

Ils ont ainsi démontré que les patients ayant de bonnes relations avec le personnel soignant (suivi sur les six premiers mois de traitement), étaient plus susceptibles de se conformer à leur traitement (seulement 26% de ces patients arrêtaient leur traitement dans les deux ans) (17).

A l'inverse un patient se sentant stigmatisé, avec une situation affective et/ou familiale instable aurait tendance à être plus sujet aux ruptures thérapeutiques (12).

II. Les différents APAP

Peu de temps après l'introduction des antipsychotiques dans les années 1950, le manque d'observance dont faisaient preuve les patients a conduit au développement en 1966 du premier antipsychotique à action prolongée : l'énanthate de fluphénazine. Environ 18 mois plus tard, c'est le décanoate de fluphénazine qui fut commercialisé afin de réduire l'incidence des effets indésirables du premier (6).

L'objectif des APAP est d'obtenir une libération constante du médicament, de sorte que le taux plasmatique soit aussi stable que possible entre les injections (18).

Ceci est possible grâce aux caractéristiques pharmacocinétiques et chimiques de certains APAP (formation d'esters formés entre le groupe alcool du médicament et une longue chaîne d'acides gras ensuite dissous dans de l'huile). Ces molécules sont en elles-mêmes liposolubles, mais l'estérification permet d'accroître cette solubilité (plus la chaîne carbonée est longue, plus la liposolubilité est élevée et plus la libération sera lente) (18).

D'autres sont transformés en pro-drogues qui libèrent ensuite progressivement la substance active après injection.

Enfin, certains APAP comme la rispéridone sont eux contenus dans un polymère qui sera ensuite dégradé progressivement par hydratation (18).

Le décanoate d'halopéridol ; (**HALDOL DECANOAS®**) fut commercialisé en France en 1983. Les APAP de deuxième génération ont été introduits plus récemment : rispéridone (**RISPERDAL CONSTA®**) (2003), pamoate monohydraté d'olanzapine (**ZYPADHERA®**) (2008), palipéridone (**XEPLION®**) (2011), aripipazole (**ABILIFY MAINTENA®**) (2013), palmitate de palipéridone (**TREVICTA®**) (2016).

III. Intérêt des APAP

1. Avantages

Les APAP injectables offrent un certain nombre d'avantages en comparaison à la forme orale, dont le principal reste l'amélioration de l'observance et le fait pour les patients ne pas avoir à prendre leur traitement chaque jour.

La certitude de la prise médicamenteuse est un des principaux bénéfices apportés par les APAP, le risque d'oubli par les patients étant ainsi limité (2).

De plus, cette forme galénique permet un meilleur suivi de l'observance par le personnel soignant de par le fait qu'ils sont alertés si le patient ne se présente pas pour la réalisation des injections (6).

A l'inverse, si une rechute survient alors que les injections ont été réalisées cela permet de rechercher d'autres raisons pouvant l'expliquer comme par exemple un manque de réponse thérapeutique (6).

Les APAP permettent également de limiter les rechutes dont les conséquences délétères, pour le patient et la société ont été exposées précédemment. Cependant, cette information est controversée, certaines études démontrant effectivement un nombre de jours d'hospitalisations et un taux de rechute diminué avec les APAP, d'autres accentuant le fait que les rechutes sont le fruit d'une multitude de facteurs et qu'elles restent tout de même fréquentes quelle que soit la forme galénique utilisée (2).

Les APAP permettent également de réduire le risque de surdosage délibéré (6) (19).

Au niveau pharmacocinétique, les APAP permettent d'éviter l'effet de premier passage hépatique, entraînant une diminution des concentrations circulantes des métabolites généralement retrouvés après l'administration de la forme orale (6) (20). La biodisponibilité du médicament est améliorée (20). Les APAP présentent une absorption plus longue que leurs équivalents oraux et nécessitent plus de temps pour atteindre leur concentration d'équilibre mais les concentrations plasmatiques sont plus stables (20).

La corrélation entre la dose administrée et le taux sanguin de produit obtenu est plus importante avec les APAP qu'avec les formes *per os*. Un autre intérêt des APAP est donc une réduction de la posologie globale délivrée ce qui peut laisser supposer une moindre incidence de certains effets indésirables doses dépendants (21).

Enfin, cette formulation permet d'instaurer un contact plus régulier et un suivi plus efficace du patient (3) (6) (19) (22) bien que certains puissent y voir une prise en charge essentiellement basée sur l'injection (2).

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

Tableau 1: Principaux avantages des APAP par rapport à la forme orale (6) (19).

2. Inconvénients

Cependant, les APAP présentent aussi certains désavantages dont le premier reste la possible mauvaise tolérance locale ; douleur au site d'injection (6) ainsi que l'apparition d'induration et de prurit (2).

Les réactions locales peuvent être réduites en variant les sites d'injection, en limitant le volume de l'injection et en assurant des injections intramusculaires profondes.

Cette forme galénique présente également moins de souplesse au niveau de l'ajustement posologique que la forme orale car le temps nécessaire afin d'atteindre les concentrations d'équilibre est plus long (6). Cela pose problème dans le cadre de certaines situations, notamment pendant les premières étapes du traitement où l'état du patient peut ne pas être correctement contrôlé (si agressivité par exemple) (20).

De plus si des effets indésirables graves ou impactant la qualité de vie du patient surviennent, ils persisteront plus longtemps après l'arrêt de l'APAP que pour la forme orale (6) (19).

Le sentiment de perte de liberté est également un inconvénient cité par certains patients, néanmoins majoritairement associé à une non acceptation du traitement en général (2).

Enfin, bien que comme précisé précédemment les patients sous APAP sont suivis plus régulièrement de par le fait qu'ils doivent se présenter pour leur injection, cela peut engendrer une certaine stigmatisation par exemple sur leur lieu de travail où ils doivent justifier leur absence (6).

Pour finir, il est utile de préciser que tous les neuroleptiques sous forme orale ne sont pas disponibles sous forme d'APAP, ce qui peut limiter leur utilisation en pratique clinique (19).

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

Tableau 2 : Principaux désavantages des APAP par rapport à la forme orale (6) (19)

3. Comparaison des effets indésirables formes orales/APAP

Les enquêtes auprès de psychiatres démontrent une certaine réticence à la mise en place d'un traitement par APAP en partie par la peur d'augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables notamment de dyskinésies tardives et de syndrome malin des neuroleptiques (2).

Le risque de ce dernier, cependant, n'a pas été jugé plus élevé pour les APAP. En outre, Glazer & Kane a déclaré qu'il n'y avait aucune donnée suggérant qu'un antécédent de syndrome malin des neuroleptiques soit une contre-indication à l'utilisation d'APAP (2) (23).

Adams et al (2001) n'ont pas confirmé un risque plus élevé de dyskinésie tardive chez les patients recevant un traitement par APAP, bien que cela puisse également être dû au fait que des études adéquates à long terme ont rarement été menées.

Les résultats comparant la fréquence de survenue de syndrome extrapyramidal entre les formes orales et les APAP sont contradictoires. En effet plusieurs visions s'opposent ; celle soutenant qu'en raison de taux plasmatiques plus faibles, les APAP entraîneraient moins de syndrome extrapyramidal que les formes orales classiques. Cette théorie est contestée par certains experts qui mettent en exergue le fait que ces taux plasmatiques sont certes plus faibles que pour les formes orales mais plus stables dans le temps pouvant au contraire augmenter le risque d'apparition de cet effet indésirable (10).

L'étude de ZAAFRANE et Al., a permis l'analyse de plusieurs études contrôlées et les données suivantes sont ressorties : le décanoate de fluphénazine induirait 1,5 fois plus de syndromes extrapyramidaux que la forme orale alors que l'halopéridol décanoate engendrerait au contraire moins de syndromes extrapyramidaux que la forme orale (10).

Au vu de ces résultats il paraît donc difficile d'arriver à quelque conclusion que ce soit. Néanmoins il est aujourd'hui admis que les symptômes extrapyramidaux sont plus fréquents lors de l'utilisation de neuroleptiques classiques sous forme retard que lors de l'utilisation d'APAP de deuxième génération, comme cela est le cas pour les formes orales (2) (23).

Cependant la relation entre doses prescrites et apparition de syndrome extrapyramidal est aujourd'hui bien documentée et établie. En effet, plus la posologie des antipsychotiques administrés est élevée, plus le taux d'effets indésirables, et notamment de syndromes extrapyramidaux, augmente (10).

Pour ce qui est des effets indésirables somatiques, la littérature suggère que le traitement par APAP induirait moins d'effets indésirables somatiques que le traitement par voie orale (10).

Il en ressort qu'il n'existe à ce jour aucune étude convaincante démontrant la supériorité de la forme orale ou de la forme prolongée sur l'incidence d'apparition des effets indésirables (10) lorsque des comparaisons sont faites avec des doses équivalentes et en tenant compte des problèmes de conformité (18). Il n'existe donc à ce jour aucune donnée significative démontrant une différence concernant les effets indésirables apparaissant sous APAP injectable ou sous traitement par voie orale (2).

IV. La place des APAP dans la stratégie thérapeutique

1. Indications

L'indication des APAP reste la schizophrénie. La conférence de consensus concernant les *stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques* préconise en priorité, leur prescription chez des patients ayant une pathologie sévère, gravement processuelle, et qui ont délibérément interrompu les traitements antipsychotiques standards antérieurs (21).

Toutes les formes cliniques de schizophrénies, y compris les cas de schizophrénie déficitaire sont incluses (21).

Certains APAP peuvent être indiqués dans le cadre des états psychotiques chroniques ; trouble délirant, trouble schizoaffectif, troubles de la personnalité.

Concernant le trouble bipolaire, les APAP ne sont pas indiqués (11).

Il est également utile de préciser que les patients atteints de troubles mentaux organiques (démence), responsables de troubles du comportement ne sont pas éligibles pour un traitement par APAP (11).

2. En fonction des caractéristiques cliniques des troubles

Les situations cliniques suivantes, prenant aussi en compte la volonté du patient, sont les indications privilégiées d'un traitement par APAP (11) :

- Rechutes fréquentes
- Mauvaise observance
- Non acceptation du traitement au long cours
- Faible niveau de conscience du trouble
- Patients désireux d'un traitement par APAP et/ou antécédent de traitement par APAP s'étant avéré efficace
- Isolement sur le plan socio-familial
- Soins sans consentement en ambulatoire

3. Nouvelles perspectives

A contrario de ce que nous avons vu précédemment plusieurs lignes directrices recommandent quant à elles que la prescription d'un APAP soit discutée pour «tous les patients atteints de schizophrénie pour lesquels un traitement à long terme est indiqué» (22).

Par exemple, le Texas Medication Algorithm Project ou les conseils de l'Institut national d'excellence clinique au Royaume-Uni recommandent aux psychiatres la discussion d'un APAP pour les patients non observants quel que soit le stade de la pathologie ou pour tous les patients qui en font la demande après un épisode aigu (22).

Il existe à ce jour plusieurs études démontrant que la sous-utilisation des APAP est en fait plus le fruit d'hésitations et de scepticisme de la part des praticiens plutôt que d'un refus des patients. En effet, ils peuvent voir en cette pratique un objet de contrainte pour les patients, d'obligation, renforçant le pouvoir du corps médical, et allant à l'encontre d'une relation de confiance basée sur la discussion et l'écoute (2).

Ainsi, l'idée que les psychiatres devraient considérer l'utilisation des APAP comme une option de traitement plus recevable émerge (22).

Des informations sur les expériences positives des APAP, sur la simplicité d'utilisation, la tolérance, pourraient améliorer les attitudes des psychiatres à leur égard et peut-être faciliter le processus de prescription (24).

En conclusion, plusieurs auteurs préconisent ainsi que les indications des APAP ne soient plus restrictives (6) et qu'ils soient proposés à tous les patients dans le cadre d'une approche décisionnelle partagée réduisant ainsi l'image coercitive qu'ils peuvent refléter (6) (25). Compte tenu des coûts personnels et sociétaux et à la souffrance associés aux rechutes, la valeur des APAP semble encore aujourd'hui sous-estimée (25).

V. Schéma d'administration

1. Bilan pré-thérapeutique

L'évaluation globale du risque métabolique et cardiovasculaire est primordiale et doit regrouper les données de l'interrogatoire, de l'examen physique et des données biologiques.

Avant de débiter un traitement par APAP (comme tout autre traitement antipsychotique quelle que soit la voie d'administration) il est recommandé de rechercher les éléments suivants (11) :

- Antécédents médicaux personnels et familiaux (HTA, diabète, dyslipidémie...)

Les antécédents familiaux de diabète de type 2 sont plus fréquemment retrouvés au sein de la population schizophrène qu'au sein de la population générale. De plus, 1/3 des patients présente des antécédents familiaux de diabète de type 2 (26).

Il convient également de vérifier les traitements en cours : antidiabétiques, hypolipémiants, antihypertenseurs etc.

- Hygiène de vie (habitudes alimentaires, activité physique, consommation de toxiques, tabagisme...)

Le mode de vie des patients favorise généralement les pathologies cardiovasculaires ; par exemple le tabagisme est 1.5 à 3 fois plus élevé chez les patients schizophrènes et cause un tiers des infarctus du myocarde (26).

De plus, on retrouve fréquemment chez ces patients une absence de vie professionnelle, un isolement social favorisant une certaine sédentarité de même que les symptômes déficitaires consécutifs à la maladie (26).

Le régime alimentaire est souvent pauvre en fibres et vitamines et riche en graisses saturées et sucres rapides (à forte densité énergétique) favorisant une prise de poids et des troubles lipidiques (26).

Il est recommandé d'initier le patient aux règles hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée, activité physique régulière, arrêt de la consommation de toxiques...) (11).

- Poids, calcul de l'IMC, mesure du périmètre ombilical.

Le périmètre abdominal se mesure quant à lui en position debout, sans habits, en expiration normale, le mètre ruban étant placé en antérieur au niveau de l'ombilic, et sur les flancs à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque (un périmètre abdominal normal est inférieur à 94 cm chez l'homme, et à 80 cm chez la femme) (26).

- Pression Artérielle

Il est également préconisé de réaliser le bilan paraclinique suivant (11) :

- En 1re intention : NFS, ionogramme sanguin (+ urée, créatinémie, glycémie à jeun), bilan hépatique (9Gt, ASAT, ALAT), bilan lipidique (Triglycérides, HDL et LDL cholestérol), bêta-HCG, ECG.
- En fonction de l'état somatique du patient : bilan thyroïdien (TSH), prolactinémie, EEG.

Il est recommandé d'informer le patient, de même que son entourage, des effets indésirables pouvant subvenir (métaboliques, neurologiques...) (11).

Enfin, le suivi clinique et paraclinique d'un APAP est le même que pour les antipsychotiques per os. Le patient doit bénéficier à partir de l'initiation du traitement par antipsychotique d'un suivi rapproché, à la quatrième, huitième et douzième semaine (26).

La fréquence spécifique de surveillance va dépendre des facteurs de risque retrouvés chez le patient ainsi que des signes cliniques apparaissant pendant le traitement (11). Il est important de rechercher tout au long du suivi les signes évocateurs d'un diabète ainsi que les signes d'insuffisance cardiaque (fatigue, dyspnée, douleur thoracique sont des symptômes à rechercher en particulier dans les six semaines qui suivent le début du traitement) (26).

2. Les APAP et leur administration

i. APAP de première génération

- **MODECATE®**

DCI	Décanoate de Fluphénazine
Spécialités injectables à action prolongée	Modécate® 25 mg Modécate® 125 mg
Spécialités utilisables par voie orale	Il n'existe plus de spécialité per os
Posologies du MODECATE® chez l'adulte	25 à 150 mg/injection toutes les 3 à 4 semaines

Pour ce qui est de la correspondance avec la forme orale, on considère que le patient doit recevoir une injection à une dose pouvant varier entre la moitié et la totalité de la dose quotidienne qu'il recevait par voie orale (27).

- **PIPORTIL L4®**

DCI	Palmitate de Pipotiazine
Spécialités injectables à action prolongée	Piportil L4® 100 mg Piportil L4® 25 mg
Spécialités utilisables par voie orale	Piportil® comprimé pelliculé sécable 10 mg Piportil® 4% solution buvable
Posologies du PIPORTIL® chez l'adulte	25 mg à 200 mg (75 mg en moyenne)/injection toutes les 2 à 4 semaines

La dose mensuelle de Piportil L4® est calculée en multipliant par 4 ou 5 la posologie quotidienne de pipotiazine per os soit ;

- 120 à 150 mg Piportil L4® pour 30 mg pipotiazine per os/j
- 100 mg Piportil L4® pour 20-25 mg pipotiazine per os/j
- 50 à 75 mg Piportil L4® pour 10-15 mg pipotiazine per os/j

De plus, il est conseillé d'attendre une semaine après le traitement per os avant d'injecter le Piportil L4®, le but étant de minimiser le risque d'effets indésirables (les tissus étant saturés par des métabolites liposolubles à diffusion et élimination lentes) (27).

- **CLOPIXOL AP®**

DCI	Décanoate de Zuclopenthixol
Spécialités injectables à action prolongée	Clopixol AP® 200 mg
Spécialités utilisables par voie orale	Clopixol® comprimé 10 mg, 25 mg Clopixol® 2% solution buvable
Posologies du CLOXIPOL AP® chez l'adulte	200 à 400mg/ injection toutes les 2 semaines

La correspondance de dose entre le zuclopenthixol per os et le Clopixol AP® est la suivante:
dose de Clopixol AP® en mg toutes les deux semaines = 5 à 8 fois la dose orale journalière.

Il est recommandé de commencer par l'administration d'une dose de 100 mg et, en fonction de la réponse thérapeutique obtenue, d'injecter une deuxième dose de 100 à 200 mg, après une semaine ou plus tard. De plus, la réduction de la dose orale doit se faire graduellement au cours de la semaine qui suit la première injection (concentration sérique maximale en zuclopenthixol atteinte au bout d'une semaine environ après l'injection) (27).

- **FLUANXOL LP®**

DCI	Décanoate de Flupentixol
Spécialités injectables à action prolongée	Fluanxol LP® 100 mg
Spécialités utilisables par voie orale	Fluanxol® 4% solution buvable
Posologies du FLUANXOL® chez l'adulte	Effet antipsychotique associé à un effet stimulant et désinhibiteur sans effet anxiogène : de 20 à 80 mg toutes les 2 semaines Effet antidélicirant et antihallucinatoire associé à un effet sédatif: de 80 à 300 mg toutes les 2 à 3 semaines

Lors du passage de la voie orale à la voie injectable, la dose de la forme LP sera comprise entre les deux tiers et la totalité de la posologie journalière de la solution buvable de ce médicament (27).

- **HALDOL DECANOAS®**

DCI	Décanoate d'Haloperidol
Spécialités injectables à action prolongée	Haldol Décanoas® 50 mg
Spécialités utilisables par voie orale	Haldol® comprimé 1 mg, 5 mg Haldol® 2 mg/ml solution buvable
Posologies de l'HALDOL DECANOAS® chez l'adulte	50 à 300 mg/injection toutes les 4 semaines

La posologie recommandée d'Haldol Décanoas® chez l'adulte est la suivante : 50 à 300 mg/injection toutes les quatre semaines.

Il est recommandé d'utiliser une dose de décanoate d'halopéridol correspondant à 10 à 15 fois la dose quotidienne d'halopéridol par voie orale (correspondant à 25 à 150mg chez la majorité des patients) (27). Il est administré en injection intramusculaire profonde dans la région glutéale. Il est recommandé d'effectuer les injections en alternance dans l'un et l'autre des deux muscles fessiers. L'administration de volumes supérieurs à 3 mL n'est pas recommandée car elle est inconfortable pour le patient (27).

ii. APAP de deuxième génération

- **RISPERDALCONSTA LP®**

DCI	Risperidone
Spécialités injectables à action prolongée	RisperdalConsta LP® 25 mg, 37,5 mg, 50 mg
Spécialités utilisables par voie orale	Risperdal® comprimé 1 mg, 2 mg, 4 mg risperidone 1mg, 2mg, 4mg Risperdal® 1 mg/ml solution buvable risperidone 1mg/ml
Posologies du RISPERDALCONSTA LP® chez l'adulte	25 mg, 37,5 mg ou 50 mg/injection toutes les 2 semaines

Après la 1^{ère} injection de RisperdalConsta LP®, il convient de maintenir les prises par voie orale pendant 3 semaines. Ceci s'explique par la cinétique du RisperdalConsta LP®. En effet, après injection, une faible libération initiale de rispéridone (<1% de la dose) est effectuée,

suivie d'une période de latence de 3 semaines (avant la phase de libération principale qui débute à partir de la 3^{ème} semaine et qui se poursuit pendant 4 à 6 semaines) (28).

Les correspondances de doses entre la rispéridone per os et le RisperdalConsta LP® sont les suivantes:

- Rispéridone orale (mg/j) ≤ 4 : 25mg de RisperdalConsta LP®.
- Risperidone orale (mg/j) > 4 : 37.5 ou 50mg de RisperdalConsta LP®.

- **ZYPADHERA®**

DCI	Pamoate d'Olanzapine
Spécialités injectables à action prolongée	ZypAdhera® 210 mg, 300 mg, 405 mg
Spécialités utilisables par voie orale	Zyprexa® comprimé 5 mg, 7,5 mg, 10 mg olanzapine comprimé 5mg, 7,5mg, 10mg Zyprexa velotab® comprimé orodispersible 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg olanzapine comprimé orodispersible, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg
Posologies du ZYPADHERA® chez l'adulte	210 mg à 300 mg toutes les 2 semaines ou 300 à 405 mg/injection toutes les 4 semaines

La prise par voie orale est stoppée dès le 1^{er} jour de la mise en place du traitement par ZYPADHERA®.

Les correspondances de doses entre l'olanzapine per os et le Zypadhera® sont les suivantes (28):

Dose orale cible	Dose initiale recommandée	Dose de maintien après 2 mois de traitement
10 mg/jour	210 mg/2 semaines ou 405 mg/4 semaines	150 mg/2 semaines ou 300 mg/4 semaines
15mg/jour	300 mg/2 semaines	210 mg/2 semaines ou 405 mg/4 semaines
20mg/jour	300 mg/2 semaines	300 mg/2 semaines

Une surveillance post-injection doit être réalisée et un accès à des soins médicaux appropriés en cas de surdosage doivent être assurés (28). L'injection est donc effectuée en hôpital de jour ce qui rend cette spécialité plus difficile à utiliser.

- **XEPLION®**

DCI	Palmitate de paliperidone
Spécialités injectables à action prolongée	Xeplion® 25mg Xeplion® 50mg Xeplion® 75mg Xeplion® 100mg Xeplion® 150mg
Spécialités utilisables par voie orale	En relai à un traitement par risperidone
Posologies du XEPLION® chez l'adulte	25 mg à 150mg/injection toutes les 4 semaines

La prise par voie orale de risperidone est stoppée dès le 1^{er} jour de la mise en place du traitement par Xeplion® (métabolite actif de la risperidone).

Les doses initiales de Xeplion recommandées sont de 150 mg au jour 1 du traitement et de 100 mg au jour 8 (les deux doses étant administrées dans le muscle deltoïde). La troisième est administrée un mois après la seconde dose d'initiation (dans le muscle deltoïde ou fessier) (28).

- **TREVICTA®**

DCI	Palmitate de palipéridone
Spécialités injectables à action prolongée	Trevicta® 175mg Trevicta® 263mg Trevicta® 350mg Trevicta® 525mg
Posologies du TREVICTA® chez l'adulte	175 à 525 mg/injection tous les trimestres

Le Trevicta® peut être instauré chez les patients traités par injections mensuelles de Xeplion® (de préférence quatre mois ou plus) et qui ne nécessitent pas d'ajustement de dose (patients stabilisés).

Il doit être initié à la place de la prochaine injection mensuelle de Xeplion® planifiée (\pm 7 jours). La dose de Trevicta® doit être calculée sur la base de la précédente dose de Xeplion® en utilisant une dose 3,5 fois plus élevée.

- **ABILIFY MAINTENA®**

DCI	Aripipazole
Spécialités injectables à action prolongée	ABILIFY MAINTENA® 300mg ABILIFY MAINTENA® 400mg
Spécialités utilisables par voie orale	ABILIFY® 1 mg/ml, solution buvable ABILIFY® 5 mg comprimé ; aripipazole 5mg ABILIFY® 10 mg comprimé ; aripipazole 10mg ABILIFY® 10 mg comprimé orodispersible ; aripipazole 10mg comprimé orodispersible ABILIFY® 15 mg comprimé ; aripipazole 15mg ABILIFY® 15 mg comprimé orodispersible ; aripipazole 15mg comprimé orodispersible
Posologies de l'ABILIFY MAINTENA® chez l'adulte	300 à 400 mg/injection tous les 28 jours

Le prise per os se poursuit 14 jours après la 1^{ère} injection d' ABILIFY MAINTENA®.

La posologie initiale et d'entretien recommandée d'ABILIFY MAINTENA® est de 400mg et de 300mg en cas d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse (28).

iii. Administration

Avant de passer à la forme à action prolongée, il est fortement recommandé de débiter par la forme orale de l'antipsychotique jusqu'à obtention d'une posologie efficace et d'une tolérance satisfaisante pour le patient.

La posologie de l'APAP est instaurée en fonction d'une équivalence établie par rapport à la posologie utilisée pour la forme orale (11).

L'instauration du traitement par APAP est préférable avant la fin d'une hospitalisation pour épisode aigu mais peut également être réalisée en ambulatoire (11).

Les injections sont réalisées la plupart du temps dans les CMP permettant également au patient bénéficiaire à ce moment là d'une consultation psychiatrique de suivi. Elles peuvent cependant être réalisées aussi à domicile, ou en hôpital de jour.

Les injections sont réalisées en IM profonde (muscle glutéal ou deltoïde). Il convient de changer de site d'injection à chaque fois et un anesthésique local transdermique peut être proposé avant l'injection au patient afin de minimiser la douleur.

Des techniques de rappel destinées aux patients sont disponibles afin d'améliorer l'observance : carnet de suivi et rappels téléphoniques, courrier, sms (11).

V. Point de vue du patient

Depuis la loi Kouchner du 04/03/2002 la relation soignant-patient a considérablement évolué, impliquant plus activement le patient qui devient l'acteur principal de sa propre

santé. Le consentement libre et éclairé est ainsi une obligation découlant de la relation médecin-malade et doit permettre aux patients d'avoir toutes les informations relatives à leur traitement (2).

Cependant, d'un point de vu objectif, l'utilisation des APAP pouvant être perçue par certains comme une privation de liberté ne semble pas en accord avec ce qui est énoncé dans la loi du 4 mars 2002 et notamment le droit des patients d'arrêter les soins à tout moment (2).

Bien que de nombreux psychiatres ne proposent pas systématiquement des APAP à leurs patients et n'incluent pas tous les patients dans la prise de décision en matière de traitement antipsychotique, il est recommandé, aux vu des bénéfices que peuvent apporter les antipsychotiques injectables, de communiquer aux patients les informations pouvant contribuer à la compréhension du traitement et à son adhésion. Il convient d'exposer les avantages mais également les inconvénients de l'APAP envisagé dans le cadre d'une décision médicale partagée (11).

« Lorsqu'une décision relative à la santé individuelle d'un patient doit être prise, l'expression décision médicale partagée décrit un processus au cours duquel :

- Le professionnel de santé et le patient partagent de manière bilatérale une information médicale, notamment les éléments de preuve scientifique
- Le patient reçoit le soutien nécessaire pour envisager les différentes options possibles et exprimer ses préférences. Ces options peuvent être du domaine de la prévention, du diagnostic ou du traitement, et comprennent l'option de ne pas agir
- Un choix éclairé entre les différentes options est effectué et accepté mutuellement par le patient et les professionnels de santé (29). »

En psychiatrie, la communication orale reste prévalente sur la communication écrite, pouvant impacter négativement la relation médecin-patient. Le patient peut ainsi émettre ses interrogations, éventuellement ses craintes au thérapeute qui peut ainsi adapter son discours aux capacités de compréhension du patient.

Il semble ainsi y avoir une certaine marge afin de permettre un engagement plus actif des patients grâce à une évaluation plus poussée de leurs préoccupations et la fourniture d'informations pertinentes leur permettant ainsi d'avoir plus de contrôle sur leur traitement et, par conséquent, de mieux y adhérer (24).

De plus, en ce qui concerne le point de vue des patients concernant les APAP avant le début du traitement, la majorité en ont une image neutre plutôt que favorable ou défavorable au moment où le traitement leur a été proposé permettant un dialogue plus approfondi (6) (24).

Ainsi, le patient étant acteur de sa propre santé et de son traitement, il ne le vit pas comme une contrainte.

D'après l'enquête de Potkin et al., (24) la plupart des patients de leur échantillon s'avéraient satisfaits de l'information fournie par le personnel médical. Cependant, si les patients avaient tendance à être bien informés sur les détails pratiques de l'injection, ils semblaient avoir reçu moins de renseignements sur les avantages et inconvénients des APAP (30).

La loi du 27 juin 1990 permet dans certains contextes de se passer du consentement du patient pour administrer le traitement, de même que pour l'admission en service spécialisé. Cependant, sur le plan légal, il n'y a pas de consensus concernant les soins sans

consentement du patient en dehors de l'hôpital comme cela peut-être le cas pour l'administration d'APAP (2).

Il n'en reste pas moins que comme vu dans une partie précédente, une alliance thérapeutique de qualité impliquant le patient et prenant en compte ses questionnements sur son traitement, favorise l'observance et l'adhésion du patient aux soins, de même qu'un renouvellement régulier de l'information donnée (2).

VI. Point de vue du personnel soignant

La majorité des soignants considère le moment de l'injection comme une opportunité de suivre plus régulièrement le patient et permettant de construire une relation basée sur la confiance. Ils précisent également à leur sens l'importance d'un soignant identique pour favoriser l'observance des patients (2).

Cependant, des avis négatifs émergent également, appuyant le caractère de dépendance induit par l'injection des APAP, vécu par certains patients comme une contrainte, une perte d'autonomie. Ces soignants insistent aussi sur le fait que le patient n'est pas forcément enclin à la discussion et dans un état d'esprit positif lorsqu'il qu'il vient pour la réalisation de l'injection (2).

Les infirmiers jouent un rôle majeur dans la relation avec le patient d'autant plus dans le cadre d'un traitement par APAP grâce à la relation construite autour du moment de l'injection. Il existe cependant aujourd'hui peu d'études portant sur la satisfaction des infirmiers vis-à-vis des APAP.

Des différences ont cependant pu être démontrées entre l'attitude des infirmiers travaillant en psychiatrie qui ont émis majoritairement un point de vue positif vis-à-vis des APAP, et les infirmiers ne travaillant pas spécifiquement en psychiatrie, qui, en général, reçoivent peu de formation concernant l'administration des APAP, et possèdent des connaissances moins solides concernant la schizophrénie, les traitements utilisés et les effets indésirables possibles (23).

Burns *et al* (1995) ont ainsi signalé que les deux tiers des infirmiers ont déjà administré des APAP, mais que la plupart manquaient de confiance et n'étaient pas assez bien informés (31). De même, Cantle (1997) a interrogé 26 personnes (médecins généralistes et infirmières aux soins primaires) lors d'une journée d'entraînement sur les APAP : 88% d'entre elles ont émis le souhait de bénéficier de formations supplémentaires (notamment sur les APAP ainsi que des entraînements au geste technique de l'injection) (31).

Certains patients pointent cependant du doigt le peu de temps qu'il leur est parfois accordé, et le contact, trop bref, avec les équipes soignantes. Comme nous l'avons déjà vu précédemment une alliance thérapeutique de qualité encourage la patient à s'investir dans son traitement et à y adhérer plus facilement alors qu'au contraire, des échanges trop pauvres peuvent participer à son désintéressement et conduire par la suite à une rupture thérapeutique (2).

PARTIE 3: ETUDE OBSERVATIONNELLE AU CH GERARD MARCHANT

I. Présentation du Centre Hospitalier Gérard Marchant

Le Centre Hospitalier Gérard Marchant, situé à Toulouse, est un établissement public de santé spécialisé dans la prise en charge des pathologies en santé mentale.

Il assure des missions de prévention, d'accueil, de soins et de suivi pour les patients atteints de troubles psychiatriques.

Il comporte également une Unité de Soins de Longue Durée pour personnes âgées (80 lits)/

1. Sectorisation de l'offre de soins en psychiatrie en Haute-Garonne

- ❖ 8 secteurs de psychiatrie générale adulte, dont 7 gérés par le Centre Hospitalier Gérard Marchant et répartis entre les 3 pôles de psychiatrie générale, le 8^{ème} secteur étant géré par le CHU.
- ❖ 3 secteurs de psychiatrie infanto-juvénile dont 1 géré par le Centre Hospitalier Gérard Marchant,
- ❖ 1 secteur régional de psychiatrie en milieu pénitentiaire.

2. Offre de soin en psychiatrie adulte

- ❖ Hospitalisation à temps complet : 290 lits
 - Unités d'admission : 7 unités + Pavillon d'accueil pour jeunes adultes (PAJA)
 - Unités de suite : 5 unités

- Centre de post-cure : 2 centres extériorisés (CPC Maignan et Auzeville)
- Hospitalisation à domicile : Psydom 31, partenariat CHGM (15 places)/CAPIO (15 places)
- UHSA : 2 unités de 20 lits chacune

❖ Prises en charge à temps partiel

- Centre d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP): 11 centres
- Hôpital de jour : 101 places en hospitalisation de jour

❖ Ambulatoire

- Centre Médico-Psychologique (CMP) : 13 CMP
- Appartements thérapeutiques : 18 places
- Accueil familial thérapeutique : 13 places

II. Modalités de recueil des données

1. Contexte de l'étude (Etude socio-économique)

Les différentes données ont été recueillies au sein du CH Gérard Marchant suite à la demande d'Ann-Lise MIKOLAJCZAK dans le cadre de sa thèse « Evaluation médico-économique des Antipsychotiques à Action Prolongée dans les troubles schizophréniques », étude demandée par la HAS, et s'intéressant à l'efficacité des produits de santé dont les APAP.

L'objectif était l'analyse précise de l'article « Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France » Druais S1 , Doutriaux A2 , Cognet M2 , Godet A3 , Lançon C4 , Levy P5 , Samalin L6 , Guillon P3 , Pharmacoeconomics. 2016 Apr ; 34(4):363- 91. doi: 10.1007/s40273-015-0348-x (32).

Une étude prospective avec des données de vie réelle a ensuite été réalisée dans quatre hôpitaux psychiatriques français (Bordeaux, Rennes, Lille, Toulouse) dont le CH Gérard Marchant, le but étant de comparer les résultats obtenus aux conclusions de l'étude S. Druais.

2. Critères d'inclusion

En tant qu'externe en pharmacie, j'ai donc, pendant 3 mois recueilli, l'ensemble des données nécessaires à cette étude, au sein du CH Gérard Marchant, en collaboration avec l'interne Ann-Lise MIKOLAJCZAK.

Les patients inclus sont ceux pour qui le traitement par APAP a été instauré entre le 1er mars et le 30 septembre 2015, et le suivi prospectif des patients a été réalisé pendant 1 an à partir de leur inclusion (jusqu'au 30 septembre 2016).

Les données suivantes ont été recueillies, grâce au logiciel dossier patient Cortexte :

- Données générales :

- Age du patient à la date d'instauration du traitement

- Sexe
- Ville de résidence
- Secteur psychiatrique
- Situation matrimoniale
- Nombre d'enfants
- Mesure de protection
- Domicile patient
- Situation scolaire
- Mode de vie
- Situation professionnelle
- Prestation handicap
- Risque suicidaire

- Facteurs de risque :

- Précarité (type de logement)
- Addictions associées (alcool, tabac, drogue)

- Médicament :

- Molécule utilisée : Abilify Maintena® (ALAI = *aripiprazole long-acting injection*), Risperdal Consta® (RLAI = *risperidone LAI*), Xeplion® (PLAI = *paliperidone LAI*), Zypadhera® (OLAI = *olanzapine LAI*) ou Haldol Decanoas® (HLAI = *haloperidol LAI*).
- Dosage
- Nombre d'injections

- Morbi-mortalité :

- Événements indésirables (Troubles généraux et anomalies au site d'administration, Sédation, Asthénie, Troubles sexuels et endocriniens, Hypo sialorrhée, Affections vasculaires (vertiges, HTO), Troubles du sommeil, Affections du système nerveux, Affections psychiatriques, Troubles digestifs, Affections CV, Syndrome extra-pyramidal, Dyskinésie tardive, Prise de poids, Diabète,)
- Décès (+ cause = suicide ou du aux comorbidités)

- Clinique :

- Date d'instauration du traitement par APAP
- Diagnostic psychiatrique principal et secondaire (selon la classification CIM-10 FR 2015) à l'instauration du traitement
- Si arrêt de traitement : cause et alternatives thérapeutiques

- Rechute psychotique : date + durée d'hospitalisation

3. Difficultés rencontrées durant le recueil des données

Plusieurs points ont dû être éclaircis durant le recueil des données, et certaines précisions apportées :

- **Les patients pris en compte sont ceux qui ont débuté un traitement par APAP entre mars 2015 et septembre 2015 et le suivi a été effectué sur 1 an à partir de la date d'instauration du traitement.**
- **Comment comptabiliser les réhospitalisations ?**

C1 correspond à une réhospitalisation dans le 1^{er} mois suivant l'instauration du traitement.

C12 correspond à une réhospitalisation dans le 12eme mois suivant l'instauration du traitement.

Il ne faut pas prendre en compte la 1^{ère} hospitalisation qui correspond à l'initiation du traitement.

- **Comment noter une hospitalisation qui débute avant la fin des 1 ans de suivi et qui se poursuit après ces 12 mois ? Comment compte-t-on les jours ?**

Il faut comptabiliser cette dernière hospitalisation jusqu'à la fin. Par exemple, si une hospitalisation commence à C12 et dure 75 jours, il faut compter les 75 jours. Il faut que le début de la réhospitalisation débute dans la première année de suivi.

- **Différencier les réhospitalisations totales sur l'année de suivi des réhospitalisations imputables au traitement initial par APAP.**

Il est important de différencier les ré hospitalisations qui se sont produites alors que le patient était toujours sous traitement APAP des ré hospitalisations survenues alors que le traitement était arrêté (pour cause de rupture thérapeutique, inefficacité, effets indésirables...). Ainsi on différencie les réhospitalisations totales des réhospitalisations imputables au traitement par APAP.

- **Pour les patients dont la 1^{ère} hospitalisation (celle de l'instauration du traitement) a duré longtemps ou était toujours en cours à la fin du suivi : cela a été précisé en remarque.**

Nous avons rencontré ce problème à plusieurs reprises durant le recueil des données, c'est-à-dire une hospitalisation initiale d'instauration de traitement qui se poursuit au-delà des 1 ans de suivi.

III. Données recueillies

1. Diagnostic

Au début de l'étude, notre effectif était composé de 101 patients dont 28 présentant les différents diagnostics suivants:

Diagnostic	Patients
F23: Troubles psychotiques aigus et transitoires	3
F31: Trouble affectif bipolaire, épisode actuel hypomaniaque	10
F60: Troubles spécifiques de la personnalité	4
F69: Trouble de la personnalité et du comportement chez l'adulte	1
Manie avec symptômes psychotiques	1
Trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique	1
Aucun diagnostic principal n'a pu être retrouvé	6
Autre	2

Finalement, seuls les diagnostics correspondant aux « troubles schizophréniques et apparentés » F20, F21, F22 et F25 ont été retenus.

Ainsi lors de l'analyse des résultats nous ne prendrons en compte que les 73 patients présentant un trouble schizophrénique ou apparenté.

Diagnostic	Patients
F20: Schizophrénie paranoïde	36
F20.1 : Schizophrénie hébéphrénique	2
F20.3 : Schizophrénie indifférenciée	6
F 20.4 : Dépression post schizophrénique	1
F20.5 : Schizophrénie résiduelle	1
F20.6 : Schizophrénie simple	3
F20.9 : Schizophrénie, sans précision	4
F21 : Trouble schizotypique	2
F22 : Trouble délirant	5
F25 : Trouble schizoaffectif, type maniaque	13

Pour ce qui est de la cohorte de l'étude regroupant les 4 centres, l'effectif total au départ était de 390 patients. Au final, 289 patients ont été retenus correspondant au diagnostic de « troubles schizophréniques et apparentés ».

2. Données patients

L'effectif total à Toulouse était donc de **73** patients, dont 56 hommes (77%) et 17 femmes (23%) donc un sexe ratio H/F de 3,3.

L'âge moyen à l'inclusion était de 36,1 ans :

Age	[15-25]	[25-35]	[35-45]	>45
Cohorte CHGM (n=73)	11	25	21	16
Total cohorte (n=289)	35	100	67	87

Pour ce qui est du logement :

Logement	Précaire	Stable	Pas d'information
Cohorte CHGM (n=73)	21	47	5
Total cohorte (n=289)	41	239	9

Pour ce qui est de l'activité professionnelle :

Activité professionnelle	Emploi	Non demandeur d'emploi	Demandeur d'emploi depuis >12 mois	Retraité	Ecolier	Non renseigné
Cohorte CHGM (n=73)	5 (5%)	58 (63%)	6 (7%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
Total cohorte (n=289)	38 (13%)	215 (74%)	15 (5%)	10 (3%)	2 (1%)	9 (3%)

Pour ce qui est de la situation matrimoniale :

Situation matrimoniale	Célibataires	Séparés	Marié ou en couple	Non renseigné
Cohorte CHGM (n=73)	58 (63%)	11 (12%)	3 (3%)	1 (1%)
Total cohorte (n=289)	216 (75%)	41 (14%)	27 (9%)	1 (0%)

Pour ce qui est de la situation familiale :

Situation familiale	Avec enfants	Sans enfants
Cohorte CHGM (n=73)	19 (26%)	54 (74%)
Total cohorte (n=289)	74 (26%)	215 (74%)

Mesures de protection :

Mesures de protection	Oui	Non	Sauvegarde de justice	Non renseignés
Cohorte CHGM (n=73)	27 (37%)	38 (52%)	1 (1%)	7 (10%)
Total cohorte (n=289)	107 (37%)	141 (49%)	2 (1%)	39 (13%)

Prestation handicap :

Prestation handicap	Oui	Non	Non renseignés
Cohorte CHGM (n=73)	46 (63%)	20 (27%)	7 (10%)
Total cohorte (n=289)	166 (37%)	93 (49%)	30 (1%)

Mode de vie :

Mode de vie	Seul	En couple	Vit avec proches	En foyer	Sdf	Incarcérés	Non renseigné
Cohorte CHGM (n=73)	30 (41%)	0	21 (29%)	3 (4%)	15 (21%)	3 (4%)	1 (1%)
Total cohorte (n=289)	146 (51%)	19 (7%)	86 (30%)	13 (4%)	20 (7%)	3 (1%)	2 (1%)

3. Comorbidités

Comorbidités	Aucune	Médicament	Alcool	Polytoxicomanie	Tabac	Cannabis
Cohorte CHGM (n=73)	11 (15%)	0	3 (4%)	17 (23%)	14 (19%)	28 (38%)
Total cohorte (n=289)	89 (31%)	3 (1%)	21 (7%)	96 (33%)	44 (15%)	36 (12%)

4. Médicaments utilisés

Molécules	Abilify Maintena®	Haldol Decanoas®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Zypadhera®
CHGM (n=73)	33 (45%)	17 (23%)	11 (15%)	11 (15%)	1 (1%)
Total cohorte (n=289)	90 (31%)	41 (14%)	27 (9%)	111 (38%)	20 (7%)

Nous remarquons que les habitudes de prescription sont différentes selon les différents centres étudiés L'ABILIFY MANTENA® est majoritairement prescrit dans notre cohorte toulousaine, de même que l'HALDOL DECANOAS® et le RISPERDALCONSTA®, comparativement à la moyenne de la cohorte ; tandis que le XEPLION® et le ZYPADHERA® sont moins représentés chez les patients inclus au CH Marchant.

IV. Présentation des résultats

Nous avons choisi de présenter les résultats concernant les rechutes des patients inclus dans cette étude, et de rapprocher les résultats observés pour la cohorte toulousaine et ceux observés pour la cohorte regroupant les centres cités précédemment.

1. Rechutes

Au CH Gérard Marchant, le nombre de patients ré hospitalisés au moins une fois durant l'année de suivi est de 32 (soit 44% de notre cohorte de 73 patients retenus). Si on considère uniquement les ré hospitalisations alors que l'APAP est toujours prescrit (pas de rupture thérapeutique ou autre) cela concerne **25 patients** (soit 34% des 73 patients) (pour la suite des résultats nous ne prendrons en compte que les ré hospitalisations alors que l'APAP est toujours prescrit).

On note que 7 patients ont été ré hospitalisés alors qu'ils avaient arrêté le traitement (rupture thérapeutique, effets indésirables ...).

Pour ce qui est des différentes molécules utilisées, si on considère les patients ré hospitalisés au moins une fois durant l'année de suivi et étant toujours sous traitement APAP initial lors des ré hospitalisations nous obtenons :

- ABILIFY MAINTENA®: 10 patients/33 soit **30%** des patients inclus à qui ABILIFY MAINTENA a été prescrit.
- XEPLION® : 4 patients/12 soit **33%** des patients inclus à qui XEPLION® a été prescrit.
- RISPERDALCONSTA® : 4 patients/11 soit **36%** des patients inclus à qui RISPERDALCONSTA® a été prescrit.
- ZYPADHERA®: 0 patient/1 soit **0%**. Le seul patient inclus à qui ZYPADHERA® a été prescrit n'a pas été réhospitalisé durant la durée de l'étude.
- HALDOLDECANOS® : 7 patients/17 soit **41%** des patients inclus à qui HALDOLDECANOAS a été prescrit.

Les durées d'hospitalisation moyennes parmi tous les patients inclus sont les suivantes :

- ABILIFY MAINTENA® : 710 jours pour 33 patients soit une moyenne de **22 jours**
- XEPLION® : 338 jours pour 11 patients soit une moyenne de **28 jours**
- RISPERDALCONSTA®: 117 jours pour 11 patients soit une moyenne de **11 jours**
- HALDOLDECANOAS® : 523 jours pour 17 patients soit une moyenne de **31 jours**

Les durées d'hospitalisation moyennes calculées uniquement pour les patients ré hospitalisés pour chaque molécule sont les suivantes :

- ABILIFY MAINTENA®: 710 jours pour 10 patients ré hospitalisés soit une moyenne de **71 jours** par patient réhospitalisé.

- XEPLION® : 338 jours pour 4 patients ré hospitalisés soit une moyenne de **84 jours** par patient réhospitalisé.
- RISPERDALCONSTA® : 117 jours pour 4 patients ré hospitalisés soit une moyenne de **29 jours** par patient réhospitalisé.
- HALDOLDECANOAS® : 523 jours pour 7 patients ré hospitalisés soit une moyenne de **74 jours** par patient réhospitalisé.

Le nombre de ré hospitalisations total en fonction de chaque molécule est le suivant :

- ABILIFY MAINTENA® : **11** réhospitalisations pour 10 patients,
- XEPLION® : **6** réhospitalisations pour 4 patients,
- RISPERDALCONSTA® : **5** réhospitalisations pour 4 patients,
- ZYPADHERA® : le seul patient inclus à qui ZYPADHERA® a été prescrit n'a pas été réhospitalisé pendant la durée de l'étude.
- HALDOLDECANOAS® : **13** réhospitalisations pour 7 patients.

Pendant la durée du suivi de cette cohorte, plusieurs patients ont été hospitalisés à plusieurs reprises.

2. Comparaison avec la cohorte de l'étude socio-économique

Les résultats obtenus pour la cohorte toulousaine sont les suivants :

	Effectifs	Nombre de patients réhospitalisés au moins une fois	% de patients réhospitalisés au moins une fois dans le groupe molécule	Nombre de réhospitalisations total	Durée d'hospitalisation moyenne chez les patients réhospitalisés (en jours)	Durée d'hospitalisation moyenne parmi tous les patients (en jours)
Abilify Maintena®	33	10	30	11	71	22
Xeplion®	11	4	33	6	84	28
Risperdal Consta®	11	4	36	5	29	11
Zypadhera®	1	0	0	0	0	0
Haldol Decanoas®	17	7	41	13	74	31
TOTAL	73	25	34	36	67,5 jours	23,1

Tableau 3 : taux et durées moyennes de réhospitalisations par groupe de molécule pour la cohorte toulousaine

Les résultats obtenus pour les quatre centres étudiés sont les suivants :

Tableau 19. Taux et durées moyennes de réhospitalisation par groupe de molécule.

	Effectifs	Nombre de patients réhospitalisés au moins une fois	% de patients réhospitalisés au moins une fois dans le groupe molécule	Nombre de réhospitalisations total	Durée d'hospitalisation moyenne <u>chez les patients réhospitalisés</u>	Durée d'hospitalisation moyenne <u>parmi tous les patients</u>
Abilify	90	29	32%	42	71,8 (92,2)	23,1 (61,7)
Maintena®						
Xeplion®	111	20	18%	32	56,5 (42,6)	10,2 (28,1)
Risperdal	27	8	30%	11	36,5 (14,1)	11,7 (19,0)
Consta®						
Zypadhera®	20	4	20%	4	39,3 (13,5)	7,9 (17,0)
Haldol	41	14	34%	21	96,6 (92,2)	37,2 (66,7)
Decanoas®						
TOTAL	289	75	26%	110	66,8 (74,5)	17,5 (48,0)

**Les valeurs hautes les plus hautes sont écrites en rouge et les plus basses en vert.*

Tableau 4 : taux et durées moyennes de ré hospitalisations par groupe de molécule pour les quatre centres étudiés (33)

Pour ce qui est de la cohorte de l'étude socio-économique incluant les quatre centres psychiatriques, le taux de rechute psychotique observé est de **39%** (114 patients sur les 289 inclus), et le taux de rechute psychotique alors que l'APAP est toujours prescrit est de **26%** (75 patients sur les 289 inclus).

Pour la cohorte toulousaine, le nombre de patients ré hospitalisés au moins une fois durant l'année de suivi est de 32 (soit un taux de rechute psychotique estimé à **44%** pour les 73 patients de notre cohorte). Si on considère uniquement les ré hospitalisations alors que l'APAP est toujours prescrit cela concerne 25 patients **soit 34% des patients**.

Nous observons donc au CH Marchant, en valeur absolue, un taux de rechute psychotique légèrement plus élevé que le résultat obtenu sur les quatre centre étudiés, que ce soit au

niveau global (44% pour la cohorte toulousaine contre 39%), ou au niveau du groupe molécule uniquement (34% pour la cohorte toulousaine contre 26%)

Si l'on considère les différentes molécules étudiées, au niveau de la cohorte toulousaine, c'est dans le groupe HALDOL DECANOAS® que le pourcentage de réhospitalisations est le plus élevé (41%) alors qu'il est le plus faible dans le groupe ABILIFY MAINTENA (30%). Les taux de réhospitalisation les plus bas concernent le groupe ZYPADHERA® (le seul patient inclus n'a pas été réhospitalisé) et le groupe ABILIFY MAINTENA® (30%)

Pour la cohorte regroupant les 4 centres étudiés, Ce pourcentage de ré hospitalisations est également plus élevé dans le groupe Haldol Decanoas® (34%) Par contre, ce pourcentage de patients ré hospitalisés au moins une fois est plus faible, en valeur absolue, dans le groupe de patients ayant été traité par Xeplion® (18% contre 33% pour la cohorte toulousaine)

Pour ce qui est de la durée d'hospitalisation moyenne chez les patients réhospitalisés, elle est plus élevée, en valeur absolue, dans notre cohorte toulousaine pour le groupe de patients Xeplion® (84 jours en moyenne contre 56,5 jours pour la cohorte globale), mais elle est plus faible dans les groupes RISPERDALCONSTA® (29 jours en moyenne contre 36,5), HALDOLDECANOAS® (74 jours en moyenne contre 96,6) et ZYPADHERA® (pas de réhospitalisation pour le seul patient de la cohorte toulousaine). Quant au groupe ABILIFY MAINTENA®, la durée moyenne de réhospitalisation observée au CH Marchant est sensiblement la même que celle de la cohorte totale (71 jours en moyenne).

Il est intéressant de noter que les durées moyennes d'hospitalisation chez les patients réhospitalisés sont très comparables entre la cohorte toulousaine (67,5 jours en moyenne) et l'ensemble de la cohorte regroupant les 4 centres (66,8 jours en moyenne).

Si on considère l'ensemble des patients inclus, la durée moyenne d'hospitalisation est à Toulouse plus longue de presque 6 jours comparée à cette durée pour l'ensemble de la cohorte (23,1 jours contre 17,5 jours). Ces résultats sont à rapprocher du taux de rechute psychotique discuté précédemment qui est plus élevé en valeur absolue pour l'ensemble des patients inclus au CH Marchant (44%) que pour l'ensemble des patients de la cohorte globale (39%).

Nous avons constaté précédemment que le XEPLION® était moins prescrit à Toulouse que dans les autres centres étudiés. Pour notre établissement, dans les conditions de cette étude, c'est l'APAP pour lequel la durée de réhospitalisation observée est la plus importante (84 jours chez les patients réhospitalisés). Alors que dans la cohorte totale, c'est dans le groupe HALDOLDECANOAS® que la durée d'hospitalisation moyenne est la plus élevée (96.6 jours chez les patients réhospitalisés).

V. Discussion

1. Rechutes

Les résultats des études comparant les taux de rechute sous antipsychotiques oraux et sous APAP sont aujourd'hui controversés.

La méta-analyse de Davis et al (34), incluant des patients avant et après instauration d'un traitement par APAP, a pu démontrer une diminution statistiquement significative du nombre de jours d'hospitalisation pour les patients sous APAP par rapport à ceux sous AP par voie orale (2).

Les patients non observants qui ne prennent pas leur traitement par voie orale, sont peu susceptibles d'être volontaires pour entrer dans des études contrôlées, pour les mêmes raisons qui les incitent déjà à ne pas coopérer avec leur médecin et le personnel soignant en ne prenant pas le médicament qui leur est prescrit. Ainsi, les résultats provenant d'essais contrôlés en aveugle ne reflètent pas nécessairement la population de patients à risque, les patients non observants ne participant généralement pas aux études sur l'observance (34).

Ces essais cliniques sont conçus pour mesurer l'efficacité d'un traitement dans une population de patients relativement homogène dans des conditions contrôlées et bien définies d'évaluations cliniques fréquentes, intensives et standardisées qui rendent l'observance du traitement plus probable que dans la pratique clinique courante . Il est peu probable que de tels essais recrutent des patients présentant un risque accru de non-observance, ou des patients présentant un premier épisode de psychose ou de troubles de toxicomanie, ou ceux ayant des antécédents de violence (22).

Ce sont les études comparant le nombre d'hospitalisations, pour un même patient lorsque celui-ci prenait le traitement par voie orale et après instauration d'un traitement par APAP, comme la méta-analyse de Davis, qui permettent de démontrer une efficacité des APAP sur le taux de rechute (34).

Ce sont des essais pragmatiques qui mesurent l'efficacité d'une intervention dans une population de patients plus hétérogène, mieux représentative d'un milieu de pratique

clinique. Les APAP ont toujours été supérieurs aux antipsychotiques oraux dans ces études d'images miroirs qui comparent les périodes de traitement avec les antipsychotiques oraux à celles des APAP chez les mêmes patients (22).

La méta-analyse d'Adams et al (35) regroupant 119 études, n'a elle cependant pas mis en évidence de taux de rechute inférieur et statistiquement significatif sous traitement APAP (34,7%) par rapport à un traitement oral (36%) (2).

Cette méta-analyse se distingue par son hétérogénéité clinique, signifiant que certains patients, circonstances et schémas thérapeutiques se rapprochent certainement de la pratique quotidienne. Les patients stables sous traitement par voie orale représentaient ceux principalement compris dans l'étude (35).

Il est également important de signaler que les définitions de rechute utilisées sont très variables. De plus, quelle que soit la forme galénique utilisée, le taux de rechute reste important et non négligeable, d'autant plus que d'autres facteurs interviennent dans cette rechute (abus de substances, comorbidités....) (2).

Les APAP élargissent cependant les options pour le traitement de la schizophrénie bien que les preuves actuelles concernant leur supériorité soient aujourd'hui contradictoires et limitées (36).

D'autres essais cliniques comparant différents APAP en termes d'efficacité, d'innocuité, et de qualité de vie dans des conditions de traitement réelles sont nécessaires pour clarifier leur rôle dans le traitement à long terme de la schizophrénie (36).

2. Perspectives pour la prescription

Les APAP sont souvent plébiscités uniquement lorsque le traitement par voie orale échoue, et de nombreux cliniciens adoptent la position selon laquelle les antipsychotiques injectables ne devraient pas être utilisés comme traitement de première ligne de la schizophrénie.

Cependant, leur utilisation comme traitement de première ligne est soutenue par des lignes directrices et des études récentes.

Une récente étude de cohorte «réelle» sur l'utilisation des antipsychotiques oraux et injectables après la première hospitalisation de patients atteints de schizophrénie a révélé qu'il y avait un risque significativement plus faible de l'arrêt du traitement toutes causes confondues avec les APAP, et que les APAP réduisaient significativement le risque de ré hospitalisation, par rapport aux antipsychotiques oraux (37).

Par ailleurs, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropharmacologie recommande que les APAP soient considérés comme traitement de première intention chez la majorité des patients nécessitant un traitement prolongé (22).

Il y'a donc aujourd'hui l'émergence croissante de l'idée que les psychiatres devraient envisager l'utilisation des APAP de manière plus récurrente et aussi plus précocement dans le schéma thérapeutique des patients schizophrènes (22).

3. Mon expérience au sein du CH Gérard Marchant et le lien avec l'officine

Ces six mois passés au sein du CH Gérard Marchant m'ont permis de mieux appréhender le monde de la psychiatrie.

En participant à la dispensation des traitements à la pharmacie, je me suis familiarisée avec les traitements antipsychotiques.

En assistant à des ateliers d'éducation thérapeutique animés par les pharmaciennes j'ai pu être en contact avec les patients qui soumettaient leurs interrogations lors de ces séances et qui souvent n'en savaient que très peu sur leur pathologie. Certains se montraient néanmoins très lucides, par exemple sur les signes avant-coureurs d'un épisode maniaque (énergie débordante, créativité, besoin de sommeil diminué...). Ainsi arriver à prendre conscience qu'ils allaient traverser un nouvel épisode maniaque pouvait s'avérer très utile afin de pouvoir mieux y faire face et minimiser ainsi les conséquences que de tels épisodes peuvent causer sur leur vie quotidienne. Ces séances m'ont permis de mieux connaître les pathologies psychiatriques, et de mieux cerner les interrogations que peuvent avoir les patients, sur les traitements en particulier.

De plus, une fois par semaine, j'ai également pu me rendre dans les différentes unités de soins afin d'accompagner un médecin généraliste lors de ses consultations et être ainsi au plus proche des patients et de leurs plaintes somatiques (notamment les effets indésirables médicamenteux) mais aussi psychiques.

Enfin, le travail de recueil de données réalisées en collaboration avec Ann-Lise MIKOLAJCZAK, m'aura permis d'en apprendre beaucoup plus sur les APAP et leur utilisation

en pratique clinique, sujet peu abordé à la faculté, et de voir aussi les différences avec les autres centres inclus dans l'étude. J'ai aussi pu appréhender les difficultés que l'on peut rencontrer dans le recueil de données pour une étude socio-économique.

Lors de mon stage officinal de 6^{ème} année, je n'ai pu délivrer qu'à deux reprises des APAP : Abilify Maintena® et Haldol Decanoas®, donc beaucoup moins que leurs analogues par voie orale. Cela reflète donc, comme nous avons déjà discuté précédemment, que les APAP restent une option de traitement encore aujourd'hui largement sous-estimée.

Conclusion

La schizophrénie est une pathologie mentale chronique, souvent associée à un déclin social et / ou professionnel qu'il peut être difficile de renverser. Les personnes atteintes ont une espérance de vie plus courte que la population générale, avec un risque important et accru de maladies cardiovasculaires mais aussi des taux plus élevés de suicide.

Les rechutes sont fréquentes, et leur prévention est un enjeu majeur afin de limiter les rehospitalisations multiples, coût majeur pour le patient, dont l'autonomie est limitée, mais aussi pour leur entourage et la société.

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

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

L'observance étant un problème récurrent chez ces patients, les APAP ont été développés pour répondre à ce constat retrouvé chez de très nombreux patients schizophrènes, l'objectif étant d'enrayer les rechutes et de faciliter une réadaptation réussie dans la société.

Les antipsychotiques injectables à action prolongée peuvent ainsi jouer un rôle important dans l'amélioration de l'observance. Pour ce qui est de la prévention des rechutes et la réduction des hospitalisations, les preuves provenant d'études plus «naturalistes» englobant le concept d'efficacité dans un cadre plus représentatif de la pratique clinique réelle, suggèrent une efficacité des APAP sur la prévention des rechutes supérieure à celle des

antipsychotiques oraux, bien que d'autres études soient aujourd'hui nécessaires pour l'affirmer.

Il est par ailleurs aujourd'hui suggéré de donner aux APAP un rôle plus large, non seulement dans les situations de mauvaise observance ou lorsque les antipsychotiques oraux ont échoué, mais aussi de les considérer comme une option de traitement à long terme valable dans le traitement de la schizophrénie.

Bibliographie

- (1) Ho, B.-C., Andreasen, N. C., Ziebell, S., Pierson, R. & Magnotta, V. Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes. *Arch Gen Psychiatry* **68**, 128–137 (2011).
- (2) Linguanotto, L. Enquête sur la pratique et les représentations des neuroleptiques à action prolongée. *66* (2006).
- (3) Psychiatry.org , What Is Schizophrenia?
<https://www.psychiatry.org/patients-families/schizophrenia/what-is-schizophrenia>
- (4) NIMH» Schizophrenia.
<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>
- (5) Biro, I., Neurobiologie et schizophrénie : la piste du glutathion. *Diagonales : magazine romand de la santé mentale* **84**, 20-21 (Nov-décembre 2011)
- (6) Brissos, S., Veguilla, M. R., Taylor, D. & Balanzá-Martinez, V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* **4**, 198–219 (2014).
- (7) Agarwal, N., Port, J. D., Bazzocchi, M. & Renshaw, P. F. Update on the Use of MR for Assessment and Diagnosis of Psychiatric Diseases. *Radiology* **255**, 23–41 (2010).
- (8) Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K. & Atkinson, D. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *P T* **39**, 638–645 (2014).
- (9) Kane, J. M. & Correll, C. U. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* **12**, 345–357 (2010).

- (10) Zaafrane, F. *et al.* Avantages des neuroleptiques à action prolongée dans le traitement des schizophrénies : à propos d'une étude comparative. *Journal de Pharmacie Clinique* **20**, 33–8 (2001).
- (11) Samalin, L. *et al.* Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN: Prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale* **39**,189–203 (2013).
- (12) Higashi, K. *et al.* Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* **3**, 200–218 (2013).
- (13) Byerly, M. J., Nakonezny, P. A. & Lescouflair, E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.* **30**, 437–452 (2007).
- (14) Weiden, P. J. Understanding and addressing adherence issues in schizophrenia: from theory to practice. *J Clin Psychiatry* **68 Suppl 14**, 14–19 (2007).
- (15) Velligan, D. I. *et al.* The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* **70 Suppl 4**,1-46; quiz 47-48 (2009).
- (16) Aldebot, S. & Weisman de Mamani, A. G. Denial and Acceptance Coping Styles and Medication Adherence in Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* **197**, 580–584 (2009).
- (17) Frank, A. F. & Gunderson, J. G. The Role of the Therapeutic Alliance in the Treatment of Schizophrenia: Relationship to Course and Outcome. *Arch Gen Psychiatry* **47**,228–236 (1990).

- (18) Kane, J. M. *et al.* Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol* **8**,55–66 (1998).
- (19) Sacchetti, Emilio, Heinz Grunze, Stefan Leucht and A. De Vita. Long-acting injection antipsychotic medications in the management of schizophrenia. (2015).
- (20) Marder, S. R., Hubbard, J. W., Van Putten, T. & Midha, K. K. Pharmacokinetics of long-acting injectable neuroleptic drugs: clinical implications. *Psychopharmacology (Berl.)***98**, 433–439 (1989).
- (21) Esposito, E & Vanelle, J.-M. Les neuroleptiques d'action prolongée : quelle actualité ?. *Annales Medico-psychologiques - ANN MEDICO-PSYCHOL.* **161**. 522-527. 10.1016/S0003-4487(03)00135-5 (2003)
- (22) Biagi, E. *et al.* Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly. *Adv Ther* **34**,1036–1048 (2017).
- (23) Patel, M. X. & David, A. S. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Advances in Psychiatric Treatment* **11**,203–211 (2005).
- (24) Potkin, S., Bera, R., Zubek, D. & Lau, G. Patient and prescriber perspectives on long-acting injectable (LAI) antipsychotics and analysis of in-office discussion regarding LAI treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry* **13**, 261 (2013).
- (25) Kane, J. M. & Garcia-Ribera, C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *The British Journal of Psychiatry* **195**,s63–s67 (2009).

(26) Saravane, D. *et al.* [Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness]. *Encephale* **35**, 330–339 (2009).

(27) EPSM Lille-métropole. Guide de prescription des Neuroleptiques injectables à Action Prolongée (2011).

(28) Base de données publique des médicaments

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

(29) Haute autorité de santé

<https://www.has->

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-)

[10/synthese_avec_schema.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/synthese_avec_schema.pdf)

(30) Caroli, F. *et al.* Opinions of French patients with schizophrenia regarding injectable medication. *Patient Prefer Adherence* **5**,165–171 (2011).

(31) Walburn, J., Gray, R., Gournay, K., Quraishi, S. & David, A. S. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *The British Journal of Psychiatry* **179**, 300–307 (2001).

(32) Druais, S. *et al.* Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other

Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France.

Pharmacoeconomics **34**,363–391 (2016).

(33) Mikolajczak, A. Evaluation médico-économique des Antipsychotiques à Action Prolongée dans les troubles schizophréniques (2017).

(34) Davis, J. M., Matalon, L., Watanabe, M. D., Blake, L. & Metalon L [corrected to Matalon, L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* **47**, 741–773 (1994).

(35) Adams, C. E., Fenton, M. K., Quraishi, S. & David, A. S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* **179**, 290–299 (2001).

(36) Miyamoto, S. & Wolfgang Fleischhacker, W. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* **4**, 117–126 (2017).

(37) Tiihonen, J. *et al.* A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* **168**, 603–609 (2011).

LES APAP; INTERET DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRENIE ET ETUDE OBSERVATIONNELLE AU CH GERARD MARCHANT

La schizophrénie touche 1% de la population mondiale. Le traitement médicamenteux repose sur Les antipsychotiques mais le problème d'observance touchant une très grande partie des patients schizophrènes a permis de voir l'émergence des antipsychotiques d'action prolongée. Cette thèse vise ainsi à présenter les différents APAP disponibles et leur pratique actuelle ainsi que les nouvelles recommandations ayant vocation à donner aux APAP une place plus prépondérante dans le traitement de la schizophrénie. Une étude observationnelle réalisée au sein du Centre Hospitalier Gérard Marchant et s'inscrivant dans une étude multicentrique est également présentée.

Schizophrenia affects 1% of the world's population. The drug treatment is based on antipsychotics drugs but the problem of compliance affecting a very large part of schizophrenic patients has seen the emergence of long-acting injectable antipsychotics. This thesis aims to present the various available LAIs and their current practice as well as the new recommendations intended to give LAIs a more prominent place in the treatment of schizophrenia. An observational study carried out within the Gerard Marchant Hospital Center and part of a multicenter study is also presented.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : schizophrénie, neuroleptiques, antipsychotiques à action prolongée, rechutes, étude observationnelle

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse
III 35 chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE
Cedex

Directeur de thèse: SEGONDS Mylène