

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE 2019

2019 TOU3 2034

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
D.E.S. DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

Présentée et soutenue publiquement
Par

Solène Pierrel

Le 25 septembre 2019

**ANALYSE DES PRATIQUES
DE PRESCRIPTIONS MÉDICAMENTEUSES
CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE TROUBLE SCHIZOPHRÉNIQUE
A L'UNITÉ POUR MALADES DIFFICILES D'ALBI**

Directeur de thèse : Dr Dorian Michaud

JURY

Président.....Professeur Brigitte Sallerin
1^{er} assesseur.....Docteur Géraldine Leguelinel
2^{ème} assesseur.....Docteur Monique Bonnefous
3^{ème} assesseur.....Docteur Clément Massé
4^{ème} assesseur.....Docteur Dorian Michaud

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-FULLANA 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-CONDAT 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. BOUAJILA 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-VIDAL 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 WHITE-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

A mon président de jury

Madame le Professeur Brigitte Sallerin

Professeur de Pharmacie clinique à l'Université Toulouse III, Paul Sabatier
Praticien Hospitalier
Pharmacien référent pôle cardiovasculaire et métabolique, Hôpital Rangueil,
CHU Toulouse

C'est un réel honneur pour moi que vous ayez accepté de présider le jury de ma thèse, et je vous en remercie. Par l'aide que vous avez apportée à ce projet en favorisant l'ouverture d'un stage d'interne en Pharmacie au Bon Sauveur d'Albi pour la première fois, vous avez rendu possible l'élaboration de ce travail. J'en profite par ailleurs pour saluer le soutien et l'humanité avec lesquels vous accompagnez les internes en Pharmacie rattachés au CHU de Toulouse.

A mes juges

Madame le Docteur Géraldine Leguelinel

Maître de Conférences en Economie de la Santé à l'Université de Montpellier
Praticien Hospitalier
Pharmacien responsable d'unité, Hôpital Carémeau, CHU Nîmes

Je vous remercie pour avoir accepté de relire ce manuscrit. Vos enseignements au sein de l'université de Montpellier et votre pratique professionnelle aux côtés du coordonnateur de l'OMÉDIT Occitanie est, vous érigent en juge de grande qualité pour ce travail.

Madame le Docteur Monique Bonnefous

Praticien Hospitalier
Pharmacien coordonnateur de l'OMÉDIT Occitanie, CHU Toulouse

Je ne vous remercierai jamais assez pour toute l'aide et le soutien que vous m'avez apportés. Professionnellement bien-sûr, en initiant ce projet de thèse et de travail en partenariat avec le Bon Sauveur d'Albi, en participant activement au recueil des données lors de la journée d'audit clinique, en étant toujours disponible pour répondre à toutes mes questions. Votre compétence et votre pédagogie sont remarquables. Je tiens également à cette occasion à remercier chaudement Dr Marie Marchand, assistante à l'OMÉDIT Occitanie, pour m'avoir secourue lors de l'analyse statistique de mes données.

Mes remerciements à votre égard ne se limitent pas au cadre professionnel, puisque je tiens à mettre en exergue le rôle d'étai que vous avez joué pour moi et pour

beaucoup d'autres internes j'en suis sûre, dans mon cursus et dans les décisions que j'avais à prendre. Je vous remercie sincèrement.

Monsieur le Docteur Clément Massé

Pharmacien chef de service au CHS Sainte-Marie de Rodez

Merci d'avoir accepté de relire et de juger ce travail malgré un calendrier chargé. Ton intérêt pour ce sujet lié à ton exercice de pharmacien psychiatrique, et ton enthousiasme à faire partie de mon jury donnent d'autant plus de valeur à ce travail.

A mon directeur de thèse et juge

Monsieur le Docteur Dorian Michaud

Médecin Psychiatre à l'UMD Louis Crocq, CHS Pierre Jamet,
Fondation du Bon Sauveur d'Albi

Merci Dorian pour tout le soutien que tu m'as apporté et l'ardeur que tu as déployée pour développer notre projet. Avec Dr Tellier, vous avez déployé tous les moyens logistiques et humains à l'UMD pour mettre en place mon étude, notre EPP. En ayant manifesté la volonté de diriger cette thèse et d'intégrer mon jury, tu as démontré la confiance que tu avais en ce projet, et en moi. Merci pour tes conseils avisés et le temps que tu as passé à me former à la psychiatrie. J'étais ravie d'être ta « demi-interne ».

Je voudrais également m'acquitter de l'agréable devoir de gratitude envers chacun de celles et ceux qui ont apporté la moindre pierre à l'édification de cette thèse :

Au Dr Olivier Tellier

Vous êtes l'instigateur de ce travail, et je vous le dédie.

Je vous remercie énormément pour m'avoir soutenue dans le déploiement de mon projet, et pour m'avoir ouvert les portes de l'UMD. J'espère que cette thèse sera à la hauteur de vos espérances, et que nous pourrons en tirer profit pour toutes les UMD de France.

A toute l'équipe de l'UMD

Je tiens à remercier chaleureusement pour leur aide et leur extrême sympathie, tous les membres de l'UMD, qui ont largement facilité mon recueil et la tenue de cette EPP : les cadres bien-sûr Benoît, Yonel et Alain, les secrétaires Christine et Hélène, l'interne Mathilde, et les infirmiers qui ont participé au recueil lors de l'audit.

Au Dr Nelly Mappas

Je vous remercie pour votre contribution à cette étude, bien-sûr, mais aussi pour avoir accepté de m'accueillir si gentiment en stage à la pharmacie du Bon Sauveur, et de m'avoir même fait une place dans votre bureau ! A vos côtés, j'ai pu appréhender une visite de certification de la HAS, et mener mon EPP à l'UMD dans de très bonnes conditions. Je suis enchantée d'avoir été votre « cadeau de départ en retraite » !

A toute l'équipe de la pharmacie du Bon Sauveur

Martine, Christiane, Véronique, Jérôme, Lionel et Thierry, la bienveillance et la sympathie avec lesquelles vous m'avez accueillie n'ont d'égal que votre compétence professionnelle. Merci de la place de choix que vous avez offerte à la première interne en Pharmacie du Bon Sauveur !

A Mme Elisabeth Bujaud

Pour ton incommensurable volonté à améliorer la qualité des soins de cet établissement, et pour l'appui important que tu as représenté tout au long de cet EPP, je te remercie énormément.

A l'équipe de la Pharmacie du CHS Charles Perrens de Bordeaux

Je voudrais souligner ici toute la reconnaissance que j'éprouve envers mesdames les Dr Emmanuelle Queuille et Dr Anne-Laure Debruyne, pour m'avoir épaulée lors de la rédaction de ce manuscrit et pour leur relecture avisée. En plus de vos conseils éclairés, vous m'avez accueillie avec énormément de bienveillance au sein de votre service pour mon dernier semestre d'internat, et je vous en remercie. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Je remercie également mon comité de relecture de Charles Perrens (dont j'attends toujours les conclusions) mais qui ont eu la bonté d'accepter de m'aider : Mégane et les externes Chloé, Lenaïk, Jeanne, Marion et Antoine, qui deviendront, à n'en point douter, d'excellents pharmaciens.

Au Dr Lucie Pouché

Pour m'avoir très aimablement transmis l'extraction des dosages plasmatiques du laboratoire de pharmacologie du CHU de Bordeaux. Merci pour vos explications très claires et le temps que vous m'avez accordé.

Au club scientifique de Londres

Merci à Gros-Daim et Katsu, pour l'aide considérable que vous m'avez apportée lors de la réalisation de mes graphes, et pour les traductions en langue de Shakespeare.

A Moutie, Gégé, Hans, Gazeux et EDD

Qui ont également participé à la réalisation de cette thèse de façon logistique, gastronomique, informatique, et par leur indéfectible soutien.

Au Dr Métal

Pour ton amicale coopération à ce projet lors de l'audit clinique et de la relecture. Un grand psychiatre est né.

Au Dr Lulu

Je te rends grâce pour toute l'aide apportée lors de l'édification de ce travail. Pour la leçon d'IRM cardiaque, la serviable relecture, et l'itinérance. Un grand urgentiste est né.

Au Dr Minou et à Julien Czaniecki

Par vos connaissances poussées en sociologie et en économie de la santé, vous m'avez initiée à une rigueur et une persévérance dans le travail. Je vous remercie pour vos perpétuels encouragements.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : LE PATIENT ATTEINT DE TROUBLE SCHIZOPHRÉNIQUE ET SA PRISE EN CHARGE AU SEIN DU SYSTÈME DE SOINS FRANÇAIS.....	3
I. LA PATHOLOGIE SCHIZOPHRÉNIQUE.....	3
1. Epidémiologie.....	3
2. Dimensions sémiologiques.....	4
a. Le phénotype.....	5
b. Des symptômes pas nécessairement pathognomoniques.....	8
3. Diagnostic.....	9
a. Diagnostic positif.....	9
b. Les différentes formes cliniques.....	10
c. Diagnostics différentiels.....	10
4. Hypothèses étiologiques.....	11
a. Facteurs biologiques.....	11
b. Facteurs génétiques.....	13
c. Facteurs environnementaux.....	14
d. Intégration des différents facteurs étiopathogéniques.....	17
5. Pronostic et évolution.....	18
a. Facteurs pronostics.....	18
b. Comorbidités.....	18
c. Morbi-mortalité.....	20
d. Evolution.....	20
e. Rechute.....	20
f. <i>Insight</i> et observance thérapeutique du patient atteint de trouble schizophrénique.....	21
II. L'UMD AU SEIN DE L'OFFRE DE SOINS PSYCHIATRIQUES EN FRANCE.....	22
1. Typologie des territoires de santé.....	23
2. Modalités d'hospitalisation en psychiatrie.....	26

a.	Soins libres.....	26
b.	Soins psychiatriques sans consentement	27
3.	Les Unités pour Malades Difficiles.....	30
a.	Les UMD en France en 2019.....	31
b.	Le fonctionnement des UMD et ses acteurs extérieurs.....	32
c.	Le profil des patients hospitalisés en UMD.....	33
d.	La prise en soins en UMD	35
III.	PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRÉNIE.....	36
1.	Traitements médicamenteux	36
a.	Antipsychotiques.....	36
b.	Traitements adjuvants	65
c.	Alliance thérapeutique avec le patient et observance.....	68
2.	Traitements non médicamenteux	69
a.	Psychothérapie et réhabilitations	69
b.	Électroconvulsivothérapie	69
c.	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)	70
3.	Cas particulier de l'isolement et de la contention	71
IV.	SÉCURISATION DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE (PECM) EN PSYCHIATRIE	73
1.	Les OMÉDIT	73
2.	Les enjeux de la prise en charge médicamenteuse.....	74
a.	Dans tous les établissements de santé	74
b.	Les particularités des établissements psychiatriques.....	75
3.	Évaluation des pratiques professionnelles.....	76
4.	Pharmacovigilance.....	78
PARTIE 2 : ETUDE MENÉE A L'UMD D'ALBI		80
I.	INTRODUCTION	80
1.	L'UMD Louis Crocq du CHS Pierre Jamet du Bon Sauveur d'Albi	80
2.	Choix de l'EPP : l'audit clinique ciblé rétrospectif.....	82

II.	OBJECTIFS.....	83
III.	MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	84
1.	Formation du groupe EPP et mise en œuvre de l'ACC.....	84
2.	Mode de recueil et d'analyse des données.....	85
3.	Référentiel et recommandations utilisées.....	86
IV.	RÉSULTATS	87
1.	Patients : caractéristiques démographiques.....	87
2.	Traitements	88
a.	Chimiogramme transmis.....	88
b.	Bilan des traitements à l'entrée	88
c.	Au cours du séjour à l'UMD.....	92
d.	A la sortie de l'unité	94
e.	ECT	98
f.	Pharmacovigilance	98
3.	Suivi clinique et paraclinique des patients au cours de leur séjour en UMD.....	99
a.	Bilan biologique initial.....	99
b.	Évolution pondérale	99
c.	Réalisation d'un ECG.....	100
4.	Dosages plasmatiques	100
5.	Cas particulier des patients ayant effectué deux séjours au sein de notre UMD	101
V.	DISCUSSION ET MISE EN PERSPECTIVE DES RÉSULTATS	102
1.	Patients	102
2.	Traitements	103
3.	Suivi clinique et paraclinique.....	108
4.	Patients de retour à l'UMD Louis Crocq	110
VI.	CONCLUSION DE L'ÉTUDE.....	110
	DISCUSSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR.....	114
	CONCLUSION	117
	BIBLIOGRAPHIE	119
	ANNEXES	126

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Symptômes négatifs clefs identifiés uniquement par l'observation.....	7
Figure 2 : Symptômes négatifs clefs identifiés par l'entretien	7
Figure 3 : Survenue d'une schizophrénie en fonction de la proximité génétique	14
Figure 4 : Modèle vulnérabilité-stress des schizophrénies.....	18
Figure 5 : Densité de lits et de places d'hospitalisation en psychiatrie en 2016	25
Figure 6 : Densité de lieux de prise en charge ambulatoire en psychiatrie en 2016	25
Figure 7 : Diagnostics principaux des personnes hospitalisées à temps plein.....	27
Figure 8 : Carte des UMD en France en 2017	32
Figure 9 : Caractéristiques pharmacologiques des antipsychotiques.....	37
Figure 10 : Structure chimique des antipsychotiques de première génération.....	38
Figure 11 : Antagonisme sérotonine-dopamine : ce qui rend un antipsychotique atypique	40
Figure 12 : Agonisme partiel D ₂ : ce qui rend un antipsychotique atypique.....	40
Figure 13 : Les voies dopaminergiques.....	42
Figure 14 : Métabolisation des principaux antipsychotiques	45
Figure 15 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des APAP	46
Figure 16 : Prise de poids sous antipsychotiques	49
Figure 17 : Physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques.....	52
Figure 18 : Allongement de l'intervalle QT et antipsychotiques susceptibles de l'induire.....	53
Figure 19 : Images d'IRM cardiaques ventriculaires transversales en coupe	54
Figure 20 : Profil pharmacologique de la clozapine.....	59
Figure 21 : Algorithme de recours au génotypage du CYP450	64
Figure 22 : Survenue et gravité des troubles digestifs après prescription d'antipsychotiques	67
Figure 23 : La règle des 5B.....	74
Figure 24 : Vue aérienne de l'UMD d'Albi	80
Figure 25 : Plan de l'UMD Louis Crocq	80
Figure 26 : Gestion des démarches en vue d'une admission à l'UMD	81
Figure 27 : Illustration des équipements de l'UMD Louis Crocq.....	82
Figure 28 : Roue de la qualité de Deming.....	83
Figure 29 : Variation relative par régression linéaire des indicateurs en fonction du temps.....	99
Figure 30 : Variation de tour de taille et de poids par patient.....	100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Quels sont les symptômes négatifs de la schizophrénie ?.....	6
Tableau 2: Affections médicales pouvant être à l'origine d'un tableau de schizophrénie	10
Tableau 3 : Facteurs de risque cardiovasculaire	19
Tableau 4 : Recommandations de suivi.....	20
Tableau 5 : Les unités pour malades difficiles en France	31
Tableau 6: Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques.....	47
Tableau 7: Incidence de l'apparition de SEP en fonction de l'antipsychotique utilisé	47
Tableau 8 : Facteurs de risques cardiovasculaire lors de pathologie mentale sévère..	50
Tableau 9 : Recommandations de suivi des patients sous antipsychotiques	56
Tableau 10: Doses recommandées pour les antipsychotiques oraux selon la WFSBP	57
Tableau 11 : Paramètres à prendre en compte lors du choix de l'antipsychotique	58
Tableau 12 : Interactions médicamenteuses avec la clozapine	60
Tableau 13: Approches à privilégier pour la démarche d'EPP et méthodes correspondantes.....	77
Tableau 14 : Exhaustivité du chimiogramme transmis.....	88
Tableau 15: Traitement systématique à la demande d'admission en UMD (ordonnance de sortie de l'établissement précédent).....	89
Tableaux 16 : Bilan des antipsychotiques prescrits lors de la demande d'admission en UMD (APG en bleu, ASG en vert, antipsychotiques sédatifs en orange).....	90
Tableau 17 : Co-prescription d'antipsychotiques à l'entrée en UMD.....	90
Tableaux 18 : Traitements adjuvants psychiatriques à l'entrée.....	91
Tableau 19 : Divergence des molécules lors de l'entrée du patient en UMD	92
Tableau 20 : Divergence des posologies lors de l'entrée du patient en UMD	92
Tableaux 21 : Distribution des posologies maximales et durée de traitement à posologie maximale d'antipsychotiques prescrits au cours du séjour	93
Tableau 22 : Traitement systématique à la sortie de l'UMD (ordonnance de sortie) ..	94
Tableaux 23 : Prescriptions médicamenteuses antipsychotiques à la sortie de l'UMD	95
Tableau 24 : Co-prescription d'antipsychotiques à la sortie de l'UMD.....	95
Tableau 25 : Bithérapies antipsychotiques par amisulpride + clozapine.....	95
Tableaux 26 : Traitements adjuvants psychiatriques prescrits à la sortie de l'UMD ..	96
Tableau 27 : Variation de la co-prescription d'antipsychotiques	97
Tableau 28 : Clozapinémies réalisées sur les patients au cours de leur séjour à l'UMD.....	101
Tableaux 29 : Traitements psychiatriques prescrits aux patients ayant effectué deux séjours en UMD aux points de transferts.....	102
Tableau 30 : Nombre de dosages d'antipsychotiques réalisés sur un an au laboratoire de pharmacologie médicale du CHU de Bordeaux.....	109

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Grille de recueil des données utilisée lors de l'audit du 28/11/2018	126
Annexe 2 : Protocole de recueil des données lors de l'audit du 28/11/2018	133

LISTE DES ABREVIATIONS, ACRONYMES, UNITES

AAPP : Analyse et Amélioration des Pratiques Professionnelles
ACC : Audit Clinique Ciblé
ALD : Affection de Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APAP : AntiPsychotique d'Action Prolongée
APG : Antipsychotique de Première Génération
ARS : Agence Régionale de Santé
ASG : Antipsychotique de Seconde Génération
ATIH : Agence Technique d'Information sur l'Hospitalisation
CATTP : Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel
CHS : Centre Hospitalier Spécialisé
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIM : Classification Internationale des Maladies
CME : Commission Médicale d'Établissement
CMP : Centre Médico-Psychologique
CPT : Comité européen pour la Prévention de la Torture et des peines ou traitements inhumains ou dégradants
CSM : Commission du Suivi Médical
CYP : Cytochrome P450
DCI : Dénomination Commune Internationale
DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées
DMS : Durée Moyenne de Séjour
DPI : Dossier Patient Informatisé
DSM : *Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders*
ECG : Electrocardiogramme
ECT : Electroconvulsivothérapie
EEG : Electroencéphalogramme
EP : Établissement Psychiatrique
EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles
ESPIC : Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif
ETP : Équivalent Temps-Plein
HAS : Haute Autorité de Santé
IDE : Infirmier Diplômé d'État
Ig : Immunoglobuline
IMC : Indice de Masse Corporelle
Insee : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
JLD : Juge des Libertés et de la Détention
NFS : Numération de la Formule Sanguine

OMÉDIT : Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations
Thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PO : Per Os

rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive

SEP : Symptômes ExtraPyramidaux

SL : Soins Libres

SMPR : Service Médico-Psychologique Régional

SPDRE : Soins Psychiatriques sur Décision d'un Représentant de l'Etat

SPDT : Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers

SPPI : Soins Psychiatriques en cas de Péril Imminent

TCC : Thérapies Cognitives et Comportementales

TNF : Tumoral Necrosis Factor

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

UHSA : Unité Hospitalière Spécialement Aménagée

UMD : Unité pour Malades Difficiles

USIP : Unité de Soins Intensifs Psychiatriques

WFSBP : The World Federation of Societies of Biological Psychiatry

*« On juge du degré de civilisation d'une société
à la manière dont elle traite ses fous »*

Lucien Bonnafé

INTRODUCTION

La schizophrénie est considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parmi les dix pathologies les plus invalidantes et les plus préoccupantes du XXI^e siècle [1]. Pourtant, elle souffre d'une stigmatisation et d'un rejet important par la population générale, au vu notamment des grandes affaires médiatisées dans lesquelles ont été impliqués ses malades les plus « célèbres ». Face à ces représentations populaires, une lourde réalité incombe aux soignants en psychiatrie : assurer des soins pertinents à ces malades parfois gravement atteints, voire dangereux pour autrui et pour eux-mêmes, et résistants aux soins.

Présentes sur le territoire français depuis plus d'un siècle, les Unités pour Malades Difficiles (UMD) constituent un recours indispensable à la prise en charge des patients difficiles atteints de schizophrénie, présentant d'importants troubles du comportement ou en impasse thérapeutique. Inscrites dans un cadre légal de fonctionnement [2] et réparties sur le territoire métropolitain, ces unités à vocation intersectorielle assurent un projet thérapeutique individualisé à chaque patient difficile admis en leur sein.

Pourtant, aucun référentiel clinique de prise en charge thérapeutique des patients difficiles n'existe à ce jour en psychiatrie. La notion même de patient difficile, hétérogène et en constante évolution, interfère probablement sur les soins prodigués à ces malades, et la création de recommandations cohérentes pour une prise en charge thérapeutique idoine.

Dans une volonté d'élaborer un état des lieux des pratiques de prescriptions en UMD, nous avons travaillé en lien avec l'Observatoire des MÉdicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMÉDIT) Occitanie, selon les méthodes de la Haute Autorité de Santé (HAS), et avons élaboré un audit clinique ciblé dans le cadre d'une Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) à l'UMD Louis Crocq du Centre Hospitalier Spécialisé (CHS) Pierre Jamet, appartenant à la Fondation du Bon Sauveur d'Albi.

Par la création d'un processus de recueil de données reproductible et l'analyse sur la patientèle schizophrène sortie de l'UMD sur deux ans, nous avons pu extraire un *modus operandi* de la prise en charge du patient difficile. Ainsi ont été étudiés : les caractéristiques sociodémographiques de nos patients ; les prescriptions liées à leur pathologie psychiatrique et les effets iatrogènes induits tout au long de leur parcours de soin en UMD ; le suivi clinique et paraclinique ; et le monitoring thérapeutique des patients.

Avant de présenter notre étude, ses résultats et les axes d'amélioration que nous avons pu en dégager, nous traiterons premièrement du contexte de celle-ci. Par une revue bibliographique, nous réfléchirons au patient atteint de trouble schizophrénique et à sa prise en charge au sein du système de soins français. Pour cela, nous étudierons tout d'abord la pathologie schizophrénique, puis l'UMD au sein de l'offre de soins psychiatriques, puis nous aborderons les traitements de la schizophrénie et enfin la sécurisation de la prise en charge en établissement de santé mentale.

PARTIE 1 : LE PATIENT ATTEINT DE TROUBLE SCHIZOPHRÉNIQUE ET SA PRISE EN CHARGE AU SEIN DU SYSTÈME DE SOINS FRANÇAIS

I. LA PATHOLOGIE SCHIZOPHRÉNIQUE

La schizophrénie a « fêté » ses cent dix ans en 2018. C'est en effet le vendredi 24 avril 1908 que cette maladie fut portée à la lumière de la psychiatrie par son inventeur, l'aliéniste suisse Eugen Bleuler. Il s'appuya alors sur le constat que le pronostic n'était pas celui d'un « abêtissement » irrémédiable et d'une démence précoce, comme l'affirmait Emil Kraepelin¹ en 1898, et réfuta que le mécanisme pathologique en cause fut celui des démences, défendant à la place une interprétation nouvelle de sa psychopathologie.

Devenue schizophrénie, la démence précoce passait alors du statut de maladie par destruction irréversible de l'esprit à celui de maladie de la scission du sujet. Celui-ci se trouve alors « coupé » à double titre : vis-à-vis de lui-même et vis-à-vis d'autrui et de la réalité [3]. Pourtant, cette pathologie existait bel et bien avant la définition qu'en ont fait les psychiatres suisses et allemands. Un examen paléopathologique a suggéré un diagnostic rétrospectif de bouffée de délire paranoïaque, puis de schizophrénie, du plus célèbre cas du Moyen-Âge : celui du roi de France Charles VI dit « Le Fou » (1368-1422). Sa maladie va entraîner la France dans l'une des plus graves crises de son Histoire [4].

1. Epidémiologie

La schizophrénie est une pathologie ubiquitaire, que l'on retrouve dans le monde entier, sous toutes les latitudes et dans toutes les cultures. Les données de l'OMS sur la schizophrénie d'avril 2018 sont préoccupantes : il s'agit d'un trouble mental sévère et chronique affectant plus de 23 millions de personnes dans le monde. La littérature internationale indique des prévalences de troubles schizophréniques comprises entre 0,5 et 2 % en population générale. Partout dans le monde, cette pathologie s'associe à un lourd handicap et peut affecter l'individu à tous niveaux (éducatif, professionnel, social...). L'OMS estime que plus de 50 % des schizophrènes ne bénéficient pas des soins appropriés, ce taux culminant à 90 % dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [5].

En 2012, en France métropolitaine, 235 000 patients (3,7 ‰ habitants) ont été pris en charge pour troubles psychotiques en établissement psychiatrique (EP), dont 62 % pour schizophrénie et 294 000 personnes (4,6 ‰ habitants) étaient en affection

¹ Emil Kraepelin (1856-1926) était un psychiatre allemand considéré comme un père fondateur de la psychiatrie scientifique moderne. Il œuvra pour créer une classification des maladies mentales fondée sur des critères cliniques objectifs.

longue durée (ALD) pour troubles psychotiques, parmi lesquelles 45 % pour schizophrénie [6]. La fréquence de la schizophrénie a longtemps été considérée comme invariable selon les lieux et les populations, mais elle dépend en partie de l'exposition à certains facteurs environnementaux comme la consommation de cannabis, la migration ou encore l'urbanisation [7].

Les prévalences sont doublement plus élevées chez les hommes que chez les femmes. Elles sont maximales entre 30 et 45 ans chez les hommes, et entre 40 et 60 ans chez les femmes [6]. Cependant, les risques portant sur la totalité de la vie sont identiques pour les deux sexes, ils pourraient même être légèrement supérieurs pour la femme [8].

2. Dimensions sémiologiques

La schizophrénie est la maladie psychotique la plus répandue et la mieux connue. Elle présente chez les sujets atteints, un taux de mortalité huit fois supérieur à celui de la population générale (en raison du suicide principalement, mais également de la survenue plus précoce de maladies cardiovasculaires). L'atteinte cardiovasculaire peut être imputable à des facteurs génétiques, des facteurs hygiéno-diététiques (tabac, alimentation déséquilibrée, manque d'exercice physique) mais aussi aux effets indésirables des antipsychotiques.

Par définition, la schizophrénie est un trouble qui doit durer au moins six mois, dont un mois de délire, d'hallucinations, de désorganisation du discours et de comportement désorganisé. Classiquement, le phénotype de cette pathologie est subdivisé en syndromes positifs et négatifs [9].

Le début de la maladie se situe le plus souvent à la fin de l'adolescence (entre 15 et 25 ans) [10]. Cette apparition tardive pourrait être liée aux hormones sexuelles. Tout comme d'autres affections génétiques se compliquent de psychose à l'adolescence (leucodystrophie métachromatique), la schizophrénie aurait tendance à éclore lors d'une forte imprégnation sexuelle, suite à la puberté. Cette période correspond à la fin de la maturation cérébrale, qui est tardive pour certains systèmes de neurotransmission (en particulier celui de la dopamine) [11].

L'entrée dans la pathologie peut être brutale (bouffée délirante aiguë, décompensation thymique maniaque ou dépressive, tentative de suicide...) ou plus progressive (bizarreries de comportement, isolement social, apparition d'addictions...) [12].

a. Le phénotype

En complément de la classification dichotomique de la pathologie en symptômes « positifs » et « négatifs », la schizophrénie intègre également un syndrome de désorganisation.

i. Syndrome positif (ou productif)

Les principaux symptômes positifs de la schizophrénie sont les hallucinations et le délire, lesquels représentent l'expression la plus manifeste de cette pathologie [13]. Ces symptômes productifs expliquent l'étrangeté du comportement et la désorganisation du discours, ils correspondent aux délires et hallucinations [14].

a. Idées délirantes

Elles entraînent une altération du contact avec la réalité et font l'objet d'une conviction inébranlable et inaccessible au raisonnement. Cette « évidence interne » n'est généralement pas partagée par le groupe socioculturel auquel appartient le sujet. La prévalence de ces idées délirantes dans la schizophrénie est évaluée à plus de 90 % [15]. Selon H. Ey, le délire du schizophrène consiste en un « anéantissement du Moi et de son univers, dans et par la constitution d'un monde imaginaire » [16].

L'adhésion au délire est souvent marquée, et rarement critiquée, ce qui est d'ailleurs un facteur pronostic négatif. Les thèmes de ce délire peuvent se décliner à l'infini mais une récurrence de certains d'entre eux est observée :

- ∞ La persécution (le sujet est harcelé, espionné, victime d'un complot...)
- ∞ La mégalomanie (l'importance, le pouvoir ou le savoir du sujet sont exagérés)
- ∞ La mysticité (filiation prophétique, etc.)
- ∞ Le somatique (hypocondrie ou anomalie du fonctionnement du corps)
- ∞ La référence (certains éléments de l'environnement possèdent une signification particulière pour le sujet, les paroles d'une chanson populaire pouvant, par exemple, lui être spécifiquement adressées)

La participation affective et comportementale de ce délire est souvent très importante. Un niveau majeur d'anxiété, un risque suicidaire ou de passage à l'acte hétéroagressif peuvent y être corrélés. En outre, la dangerosité du sujet pour lui-même ou pour autrui peut lui être directement liée (se venger d'un persécuteur pour échapper au complot par exemple) [7].

b. Hallucinations

L'hallucination peut simplement être définie comme une pathologie sans objet. Dans la schizophrénie, 75 % des patients présentent des hallucinations, notamment en phase aiguë [15]. Les hallucinations psychosensorielles appartiennent aux symptômes positifs et peuvent être tant auditives, gustatives, olfactives que tactiles. La forme auditive est de loin la plus caractéristique de la pathologie et la plus fréquemment rencontrée [9].

ii. Syndrome négatif (ou déficitaire)

Le syndrome négatif regroupe les signes cliniques qui traduisent un appauvrissement de la vie psychique. Cinq types de symptômes (Tableau 1) sont décrits dans le syndrome négatif.

Domaine	Terme descriptif	Traduction
<i>Dysfonctionnement de la communication</i>	Alogie	Pauvreté du discours : difficulté à converser, parle peu.
<i>Dysfonctionnement affectif</i>	Emoussement affectif	Gamme réduite d'émotions, absence d'émotions dans le regard et l'intonation de la voix, regard fixe, corps figé et sourire rare. Donne une impression de froideur, détachement et indifférence.
	Anhédonie	Perte de la capacité à éprouver du plaisir : n'éprouve plus de plaisir avec ses intérêts antérieurs.
<i>Dysfonctionnement de la socialisation</i>	Asocialité	Réduction des interactions et des envies de contacts sociaux : peu d'amis, peu d'intérêts sexuels.
<i>Dysfonctionnement de planification</i>	Apragmatisme	Difficulté à entreprendre ou planifier des actions. Au maximum, le patient peut rester au lit (clinophilie) jusqu'au point de négliger son hygiène (incurie).
<i>Dysfonctionnement de motivation</i>	Aboulie	Diminution du désir ou de la persistance de la motivation, réduction de la capacité à entreprendre des tâches quotidiennes.

Tableau 1 : Quels sont les symptômes négatifs de la schizophrénie ? [9]

Bien que cette réduction du fonctionnement normal ne soit pas aussi impressionnante que les symptômes positifs, le syndrome négatif détermine finalement le fonctionnement global du patient et son évolution. C'est l'importance de ces symptômes négatifs qui déterminera si le patient peut vivre de manière autonome, maintenir des relations sociales stables ou exercer une activité professionnelle. [9] Certains de ces symptômes ne peuvent être identifiés que par

l'observation (Figure 1), alors que d'autres seront décelés par des questions simples (Figure 2).

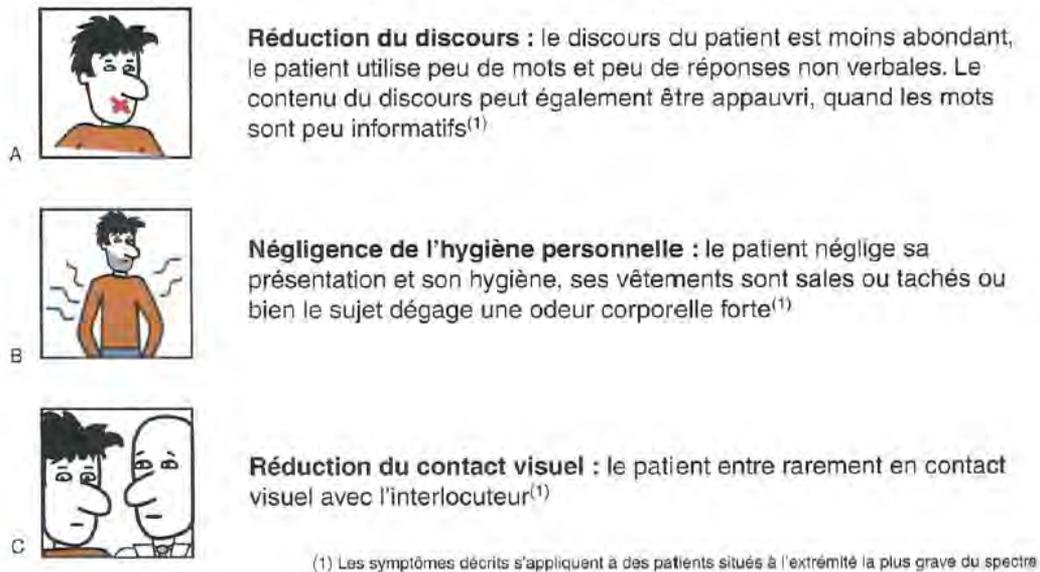


Figure 1 : Symptômes négatifs clefs identifiés uniquement par l'observation [9]

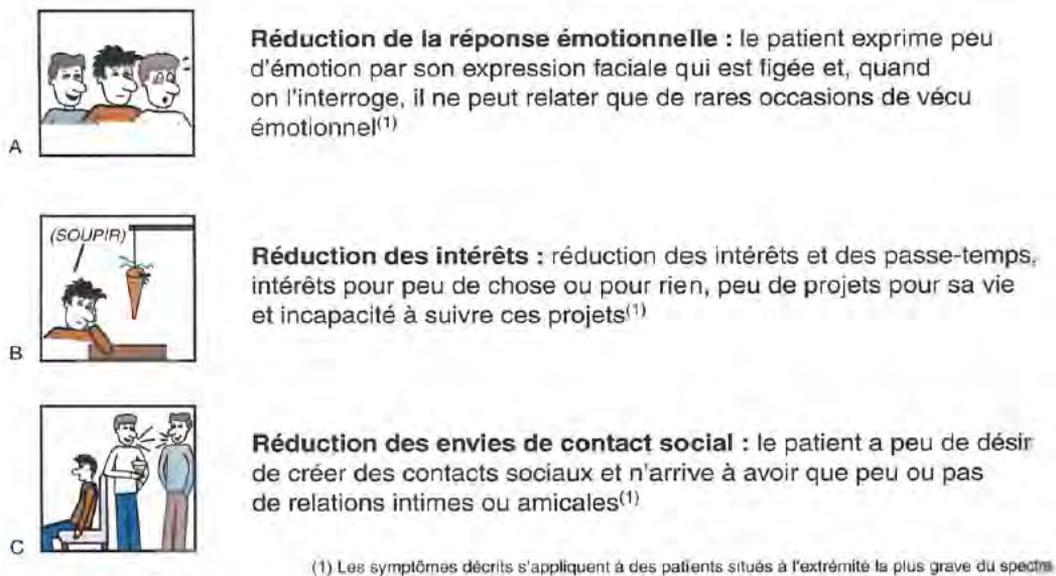


Figure 2 : Symptômes négatifs clefs identifiés par l'entretien [9]

iii. Syndrome de désorganisation (ou dissociatif)

La désorganisation, qui peut prendre des caractéristiques positives ou négatives, désigne la perte de cohérence entre la pensée et le comportement des

malades [17]. Le syndrome dissociatif ou désorganisation psychique entraîne une dissociation cognitive, affective et comportementale.

a. Cognitive

Il s'agit d'une altération du cours de la pensée, se manifestant par un discours diffluent (dépourvu d'idée directrice, elliptique) et des propos décousus. Les « barrages » consistent en une brusque interruption du discours en pleine phrase avec reprise du discours après un temps donné. Ils sont à distinguer des « fadings », qui sont, quant à eux, une extinction progressive du flux des paroles et des idées.

A cela s'ajoute une altération du système logique : le raisonnement s'exerce alors sur des contenus illogiques et semble, de ce fait, impénétrable. Des troubles du langage sont également associés, pouvant aller jusqu'à créer une nouvelle langue avec ses propres mots et alphabet. Le patient peut également utiliser des paralogismes, néologismes ou s'exprimer de manière décalée [7], [18].

b. Affective

Il existe une déconnexion entre l'affect, la pensée émise et le comportement du patient. Une baisse de l'affectivité allant jusqu'à l'extinction peut s'observer, dégageant pour l'entourage du patient une grande froideur, mais également un émoussement avec impression de vide affectif et sentiment abandonnique. Cette ambivalence se manifeste également par l'expression d'affects inadaptés aux situations rencontrées, par des rires immotivés, témoignant du décalage probant entre le discours et les émotions exprimées [7], [18].

c. Psychomotrice

La dysharmonie des mouvements peut illustrer la désynchronisation entre les pensées et le comportement. Ainsi, peut survenir un maniérisme gestuel, des stéréotypies (répétition de gestes ou attitudes), des parakinésies (décharges motrices imprévisibles, mimiques déformant l'expression du visage). Enfin, un syndrome catatonique peut survenir, associant dans sa forme complète une catalepsie, un négativisme (résistance voire opposition active pouvant aller jusqu'au refus de s'alimenter) et des hyperkinésies (décharges motrices clastiques) [7], [18].

b. Des symptômes pas nécessairement pathognomoniques

Bien que le syndrome positif soit l'élément le plus probant d'un diagnostic positif de schizophrénie, délire et hallucinations sont deux symptômes rencontrés dans d'autres formes de psychose, et même dans des pathologies non psychotiques.

Ils ne sont donc pas spécifiques de cette pathologie. Ainsi, en dehors de la schizophrénie, les symptômes positifs peuvent se retrouver dans les troubles bipolaires, la dépression, la maladie d'Alzheimer, etc. [16].

Le syndrome négatif s'observe également dans d'autres pathologies mais ne se retrouve, en tant qu'état déficitaire primaire, uniquement dans la schizophrénie. Les symptômes cognitifs sont, quant à eux, communs à bon nombre de pathologies et les symptômes d'agressivité et d'hostilité peuvent également se retrouver dans les troubles du contrôle des impulsions. Ces symptômes sont souvent associés aux troubles bipolaires, aux psychoses infantiles, aux personnalités *bordelines* et antisociales, à l'abus de drogues, à l'hyperactivité... [9].

3. Diagnostic

a. Diagnostic positif

Le diagnostic de schizophrénie est purement clinique : il n'existe aucune anomalie structurale ou biologique spécifique. A la fin des années 1960, une étude transatlantique a montré que les diagnostics posés simultanément à Londres et New-York différaient considérablement [19]. La démarche d'harmonisation qui en a découlé, a abouti à la définition de critères diagnostiques consensuels et internationaux colligés dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-V).

Ainsi, pour poser le diagnostic, les cliniciens doivent observer :

- ∞ Une association d'au moins deux syndromes présents dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois parmi les suivants :
 - Syndrome positif (idées délirantes ou hallucinations)
 - Syndrome de désorganisation
 - Syndrome négatif
- ∞ Une évolution de ces signes depuis au moins six mois :
 - Si les symptômes évoluent depuis moins d'un mois, il s'agit d'un trouble psychotique bref
 - S'ils évoluent sur une durée comprise entre un et six mois, il s'agit d'un trouble schizophréniforme
- ∞ Des répercussions fonctionnelles sociales ou professionnelles depuis le début des troubles
- ∞ L'absence de diagnostic différentiel [7]

b. Les différentes formes cliniques

Depuis la création du concept de schizophrénie, l'hétérogénéité de la pathologie a été expliquée nosologiquement en termes de sous-types cliniques distincts. Cette classification était restée fidèle à la nosologie de Kraepelin et à sa séparation en trois formes : paranoïde, hétéroforme, et catatonique. Leur intérêt était limité dans le domaine de la clinique comme dans celui de la recherche, fournissant une mauvaise description de la schizophrénie et ne présentant pas de modèle distinctif de la réponse thérapeutique. En outre, hormis les sous-types paranoïde et indifférencié, les autres formes étaient rarement diagnostiquées dans la plupart des systèmes de soins de santé mentale à travers la planète. Ainsi cette classification en sous-types de schizophrénie est maintenant abandonnée au profit d'une évaluation dimensionnelle des symptômes [20].

c. Diagnostics différentiels

Au vu de l'absence de symptômes pathognomoniques de la pathologie, et de l'absence de spécificité diagnostique de la classification en formes cliniques, le diagnostic de schizophrénie est retenu par l'élimination de l'ensemble des autres pathologies susceptibles d'être en cause (Tableau 2). Ainsi, il s'agit d'un diagnostic d'élimination, que l'on retient au terme d'un bilan étiologique ayant conclu par la négative [3].

Infections : encéphalites apyrétiques (herpès, complications du sida, syphilis, etc.), abcès cérébraux (streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, etc.), maladies à prion (Creutzfeldt-Jakob, encéphalite spongiforme, kuru, etc.)	Endocrinopathies Syndrome de Cushing, maladie d'Addison, syndrome de Sheehan, hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypothyroïdie
Parasitoses : neuropaludisme, cysticerose cérébrale, trichinose	Maladies auto-immunes Sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren
Affections neurologiques Tumeurs cérébrales : méningiomes, gliomes, métastases, etc. Traumas crâniens : hématomes sous-duraux, etc. Épilepsies : psychoses ictales, post-, interictales (foyers temporo-lobiques) Chorée de Huntington Narcolepsie (syndrome de Gélineau) Sarcoïdose Hydrocéphalie à pression normale ou chronique par sténose de l'aqueduc	Maladies métaboliques Adrénoleucodystrophie (adrénomyélineuropathie), gangliosidose (maladie de Tay-Sachs, gangliosidose GM2), leucodystrophie métrachromatique, porphyries (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrémie héréditaire), maladie de Wilson (dégénérescence hépato-lenticulaire), maladie de Fabry (angiokératose corporelle diffuse), phénylcétonurie, acidurie arginosuccinique, maladie de Hartnup, homocystinurie
Causes toxiques Drogues : alcool, hallucinogènes (LSD, mescaline, psilocybine, haschich, etc.), drogues psychostimulantes (amphétamines, cocaïne, crack, etc.), phencyclidine, kétamine, etc. Médicaments : agents dopaminergiques (L-dopa, amantadine, bromocriptine, éphédrine, etc.), catécholaminergiques, anticholinergiques (atropine, correcteurs extrapyramidaux, antidépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques, etc.), corticoïdes, etc. Intoxications : insecticides, solvants, monoxyde de carbone	Affections génétiques Syndrome vélo-cardio-facial (syndrome de Di George), syndrome de Klinefelter, maladie de Fahr, ataxie de Friedreich, syndrome de Prader-Willi Carences vitaminiques Pellagre (carence en vitamine B3)

Tableau 2 : Affections médicales pouvant être à l'origine d'un tableau de schizophrénie [3]

i. Lors d'un épisode aigu

Face à un tableau psychotique aigu, il est impératif d'éliminer systématiquement une cause organique, iatrogène ou toxique. La présence de délire et d'hallucinations auditives ou visuelles est en faveur d'une étiologie schizophrénique, mais n'est pas systématique. Devant un tableau clinique évocateur, des examens paracliniques doivent être demandés afin d'éliminer les diagnostics différentiels générés par des causes organiques [13]. Un examen somatique complet est alors effectué, accompagné d'un bilan biologique standard, d'une recherche de toxiques urinaires et d'une imagerie cérébrale [7].

ii. Face à un tableau chronique

La schizophrénie doit être distinguée du trouble bipolaire et du trouble délirant persistant. Certains troubles de la personnalité peuvent mimer des caractéristiques de la schizophrénie : la froideur et le retrait social, la bizarrerie, la méfiance... Néanmoins, ces troubles ne sont pas associés aux symptômes caractéristiques : délire, hallucinations, désorganisation et symptômes négatifs. Citons également les différents types de démences, qui bien que survenant sur un terrain caractéristique, peuvent reprendre certains éléments d'un syndrome positif, négatif et avoir une répercussion sociale importante [13].

4. Hypothèses étiologiques

L'hétérogénéité étiologique de cette maladie règne à tous les niveaux. Sur le plan des recherches, de nombreuses hypothèses ont été proposées, souvent extrêmement complexes, et en permanente attente de validation ou d'invalidation. La seule certitude que nous ayons fait état d'une étiologie multifactorielle de la schizophrénie, dont la survenue dépendrait d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux. Nous évoquerons ici les causes de schizophrénie les plus plausibles au regard de la littérature scientifique publiée à ce jour.

a. Facteurs biologiques

i. Théorie dopaminergique

La découverte de la chlorpromazine en 1952 a mis en évidence l'importance du système dopaminergique dans la schizophrénie. La première hypothèse stipulait que les symptômes schizophréniques résultaient d'une hyperactivité dopaminergique. Cette théorie était corroborée par différentes données :

- ∞ Les neuroleptiques typiques exercent leur action principalement par blocage des récepteurs dopaminergiques et l'efficacité de ces neuroleptiques est corrélée à leur affinité pour le sous-type de récepteur dopaminergique D₂
- ∞ L'administration d'amphétamines, augmentant la libération des catécholamines (majoritairement la dopamine), induit chez le sujet un état psychique proche de celui observé chez les schizophrènes [18]

Les anomalies biologiques propres à la schizophrénie se concrétisent plus particulièrement en une hyperdopaminergie mésolimbique qui serait à l'origine des symptômes positifs, et en une hypodopaminergie frontale qui serait à l'origine des symptômes négatifs (ces anomalies étant contrebalancées par le mode d'action des antipsychotiques) [21].

ii. Théorie glutamatergique

Contrairement à la dopamine, dont l'action se limite à des aires cérébrales précises, le glutamate est un neurotransmetteur omniprésent et ubiquitaire. Une réduction de la transmission glutamatergique dans la schizophrénie est envisagée depuis l'observation de l'induction des symptômes positifs, négatifs et cognitifs par la phencyclidine et la kétamine, antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ce récepteur glutamatergique joue un rôle crucial dans le traitement de l'information, la mémoire et l'apprentissage et participe à la régulation de la libération de dopamine. Les symptômes de la schizophrénie s'expliqueraient donc par dysfonctionnement de ces récepteurs NMDA. Deux agents chimiques susceptibles de les perturber ont ainsi été détectés en quantité élevée dans le cortex préfrontal et l'hippocampe des sujets atteints de schizophrénie : l'acide kynurénique et le neuropeptide N-actylaspartylglutamate [11].

iii. Théorie sérotoninergique

L'implication de la sérotonine dans l'étiopathogénie de la schizophrénie a été évoquée dès l'observation des propriétés psychédéliques du diéthyllysergamide (LSD), et d'autres agonistes des récepteurs sérotoninergiques. Induisant hallucinations, diminution de l'attention, instabilité de l'humeur, dépersonnalisation, l'effet de ces substances évoque indubitablement les symptômes de la schizophrénie. En outre, par l'action des neuroleptiques atypiques sur les troubles cognitifs et la symptomatologie négative attribuée au blocage des récepteurs sérotoninergiques, la sérotonine a suscité un regain d'intérêt considérable. Les effets cliniques des agonistes sérotoninergiques sont comparables à ceux des antagonistes des récepteurs NMDA. Ils possèderaient même en commun la propriété de stimuler la transmission

du glutamate, entraînant une hyperactivité des récepteurs glutamatergiques non NMDA, inductrice de psychoses [11].

iv. Anomalies neuropathologiques

Trois régions cérébrales principales sont mises en jeu dans la pathologie schizophrénique :

- ∞ Les régions temporolimbiques
- ∞ Les noyaux gris centraux
- ∞ Les lobes frontaux

Un dysfonctionnement des régions temporolimbiques pourrait être impliqué dans la production des symptômes positifs. Cependant, d'autres travaux évoquent une relation entre anomalies préfrontales et dominance des symptômes négatifs. Par ailleurs, la schizophrénie s'accompagne probablement d'anomalies des processus programmés de développement du système nerveux (prolifération, différenciation, mort neuronale...) [18].

v. Données de neuro-imagerie cérébrale

Certaines anomalies cérébrales anatomiques ont pu être observées en imagerie, notamment un élargissement des ventricules cérébraux. Cette dilatation ventriculaire est corrélée aux symptômes déficitaires, aux altérations cognitives et à une mauvaise réponse aux traitements antipsychotiques. Elle est présente au début de la maladie et ne progresse pas avec le temps ou les traitements. D'autres anomalies ont été observées en imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des malades mais aucun lien de cause à effet n'a pu être établi (diminution du volume cérébral avec hypoplasie au niveau frontal, lésions développementales congénitales...) [18].

b. Facteurs génétiques

Les études d'épidémiologie génétique ont démontré l'existence de facteurs génétiques de prédisposition à la schizophrénie. Cependant, la nature de ces facteurs, leur nombre et leur mode de transmission restent inconnus. Le modèle le plus couramment défendu est celui d'une transmission polygénique multifactorielle où plusieurs gènes combinent leurs effets aux facteurs de risques environnementaux afin que le phénotype s'exprime [22].

Le risque de schizophrénie est augmenté de 5 % chez les sujets apparentés au premier degré d'un sujet atteint de schizophrénie alors qu'il est de 0.8 % en

population contrôle. A l'avenant, le taux de concordance de la schizophrénie chez les jumeaux monozygotes est de 50 % alors qu'il est de 15 % chez les jumeaux dizygotes (Figure 3).

Proximité génétique	Pourcentage de schizophrènes
Population générale	0.9 %
Cousins	2.6 %
Neveux et nièces	3.9 %
Petits-enfants	4.3 %
Demi-frères/sœurs	7.1 %
Parents	9.2 %
Frères/sœurs	14.2 %
Jumeaux dizygotes	14.5 %
Jumeaux dizygotes de même sexe	17.6 %
Enfants d'un parent schizophrène	16.4 %
Enfants de deux parents schizophrènes	39.2 %
Jumeaux monozygotes vivant séparément	77.6 %
Jumeaux monozygotes vivant ensemble	91.5 %

Figure 3 : Survenue d'une schizophrénie en fonction de la proximité génétique

Les gènes combinent ainsi leurs effets dans la genèse d'un phénotype schizophrénique dont l'expression serait soumise aux facteurs environnementaux. La neurogenèse serait ainsi une période critique des interactions gènes-environnement [23].

c. Facteurs environnementaux

i. Adversité sociale

Les facteurs environnementaux peuvent être directement liés à l'augmentation de la survenue des troubles. Parmi ceux-ci, la notion de stress à laquelle est soumis l'individu est à prendre en compte. Ce stress ou « adversité sociale » modifie les récurrences psychotiques chez les familles génétiquement prédisposées, d'un facteur de 2 à 2,5. Plus concrètement, si le risque moyen pour un enfant de parents atteints de schizophrénie de contracter la pathologie est de 10 %, un stress social peut l'augmenter de 25 % [8].

ii. Cannabis

Le cannabis, via son composant psychoactif le Δ^9 -tétrahydrocannabinol, entraîne une exposition des récepteurs cannabinoïdes cérébraux. Le risque relatif de

schizophrénie est multiplié par deux par la consommation de cannabis. Ce risque est augmenté de 40 % pour les sujets ayant consommé du cannabis au moins une fois et de 50 à 200 % pour les consommateurs fréquents, par rapport aux non-consommateurs. Le risque lié à la consommation de cannabis est 2,5 fois supérieur chez les personnes ayant une vulnérabilité génétique par rapport à une population sans antécédents familiaux, ce qui corrobore une théorie d'interactions gènes-environnement [24].

iii. Traumatismes infantiles

Ils peuvent être considérés comme un marqueur. Bien que cette notion protéiforme fasse l'objet de biais de rappel et d'une possible causalité inverse (certains traits pré-morbides augmenteraient la probabilité des futures personnes schizophrènes de faire l'objet de maltraitance), le risque relatif varierait entre 1,2 et 2,9 avec une prééminence pour les symptômes positifs (notamment les hallucinations). Parmi ces traumatismes infantiles, la négligence et les abus sexuels seraient le plus souvent associés à la survenue de troubles psychotiques. Ceci s'expliquerait par la mise en place, chez le sujet, de schémas cognitifs dysfonctionnels liés aux traumatismes, à laquelle s'associerait un dysfonctionnement dopaminergique lié à un stress chronique [24].

iv. Facteurs périnataux

Cette hypothèse étiologique suppose que le développement normal du cerveau serait interrompu durant des périodes critiques in utero ou post-natales. Il en résulterait ainsi des lésions induisant les symptômes de la schizophrénie. L'embryogenèse normale du cerveau peut, en effet, être altérée par des gènes défectueux ou des traumatismes environnementaux. En présence de troubles obstétricaux et/ou de risques génétiques, la probabilité d'apparition d'un désordre développemental précoce, et ultérieurement d'une schizophrénie, sont augmentées [8].

De nombreux agents infectieux ont été incriminés dans l'augmentation du risque schizophrénique, plus particulièrement ceux ayant une action neurotropicque. Ainsi, ils entraîneraient des altérations du développement cérébral au cours d'une contamination précoce, favorisant la survenue ultérieure de la maladie. Si la contagion par l'agent infectieux survient au cours de la grossesse, le fœtus s'en trouve exposé ainsi qu'à la réaction immunitaire maternelle. Parmi ces agents, deux ont souvent été mis en cause : le virus *Influenza* et le protozoaire *Toxoplasma gondii* [24].

Il existe une corrélation positive significative entre l'exposition au virus de la grippe et un risque augmenté de développer une pathologie schizophrénique. En prenant en compte le temps d'incubation du virus, la fenêtre de susceptibilité pour

ce facteur serait ainsi comprise entre le troisième et le septième mois de gestation [8], [25].

De nombreux travaux ont rendu plausible l'existence d'un lien entre schizophrénie et toxoplasmose, basé principalement sur la constatation d'une séroprévalence en Ig G anti *T. gondii* plus élevée chez les patients atteints de schizophrénie, y compris lors d'un premier accès de la maladie (risque relatif estimé à 2,73). D'autre part, il existerait un tropisme plus spécifique du parasite pour les structures amygdaliennes du cerveau, zones subissant des modifications morphologiques et neurobiologiques chez les schizophrènes [23].

L'exposition à un agent infectieux, quel qu'il soit, entraîne une réaction immunitaire. Différentes études suggèrent que deux types de cytokines (marqueurs de la réponse inflammatoire), à savoir l'interleukine 8 et le *tumor necrosis factor* (TNF) α dans le sérum de la mère en seconde partie de grossesse, augmenteraient le risque de survenue ultérieure de schizophrénie. Des signes d'inflammation ont été décelés dans des cerveaux de malades et le terme « encéphalite chronique localisée légère », signant une inflammation légère et chronique dans le processus schizophrénique, a été proposé [24], [26].

En conclusion de ce paragraphe hétéroclite traitant des facteurs périnataux de la schizophrénie, nous aborderons les complications obstétricales. Un bon niveau de preuve (plusieurs méta-analyses concordantes) s'applique à la relation entre complications de la grossesse (pré-éclampsie, diabète, incompatibilité rhésus), développement fœtal anormal (circonférence crânienne réduite, faible poids à la naissance, anomalies congénitales), complications à l'accouchement (hypoxie) et schizophrénie [24].

v. Facteurs sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques signent le mode de vie d'un individu et le contexte social dans lequel il évolue. Elles s'appliquent à deux niveaux : individuel (statut marital, niveau socio-économique, appartenance ethnique, mobilité résidentielle) et environnemental (densité ethnique, niveau d'organisation sociale...).

En terme de statut social, les célibataires sont surreprésentés lors de la première admission en psychiatrie pour schizophrénie. Cependant, cette pathologie induisant une diminution des contacts sociaux, le fait d'être marié constituerait plutôt une sélection positive et donc un biais [27]. De façon plus globale, les facteurs sociodémographiques sont associés à l'augmentation du risque schizophrénique lorsqu'ils sont défavorables. Au niveau populationnel, la principale composante mise en exergue est la fragmentation sociale. [8], [24]

Les facteurs individuels se caractérisent par le fait de vivre seul, d'avoir grandi dans une famille monoparentale, de faire partie d'une minorité ethnique, d'avoir un niveau socio-économique faible et d'être sujet à un rejet social. Une composante joue un rôle crucial au sein des facteurs individuels : l'urbanité. Plusieurs études ont montré une relation dose-réponse entre schizophrénie et urbanité : une corrélation positive avec le degré d'urbanisation (grandes villes, banlieues) et un effet cumulatif de la durée de l'exposition (naissance et enfance en milieu urbain) existent. Le risque attribuable au fait de vivre en milieu urbain est de 34.5 %, un des plus importants. Par comparaison, il est seulement de 5.5 % pour les antécédents familiaux de schizophrénie [24]. Néanmoins, les populations de patients schizophrènes sont également plus urbanisées du fait de leur prise en charge sociale (démarches administratives, logement) et de la proximité des soins.

Migration et densité ethnique sont également à prendre en compte en tant que facteurs de risque, la seconde notion semblant moduler la première. Effectivement, le risque schizophrénique est augmenté chez les migrants, avec un risque supérieur chez ceux de deuxième génération (nés dans le pays d'accueil). Plus la densité ethnique est importante au sein du pays d'accueil, plus le risque est diminué, en raison d'une plus importante cohésion sociale au sein du groupe ethnique. Le risque attribuable à la migration est estimé à 15 % [24].

d. Intégration des différents facteurs étiopathogéniques

Les facteurs de l'environnement semblent donc influencer le développement d'une pathologie schizophrénique. Il existe pour le cannabis, la migration, l'urbanité et les complications obstétricales suffisamment d'arguments pour établir un lien de causalité. Cependant, à l'exception du cannabis, la composante directement impliquée est inconnue, ces facteurs interagissant entre eux de façon complexe et se modulant (interactions de type environnement-environnement ou gènes-environnement) [24].

Un modèle a été créé intégrant les facteurs environnementaux interagissant avec des prédispositions génétiques (Figure 4). Aucun facteur n'est univoque, mais une théorie fait consensus : celle de l'expression du génome modulée par des facteurs acquis [8].

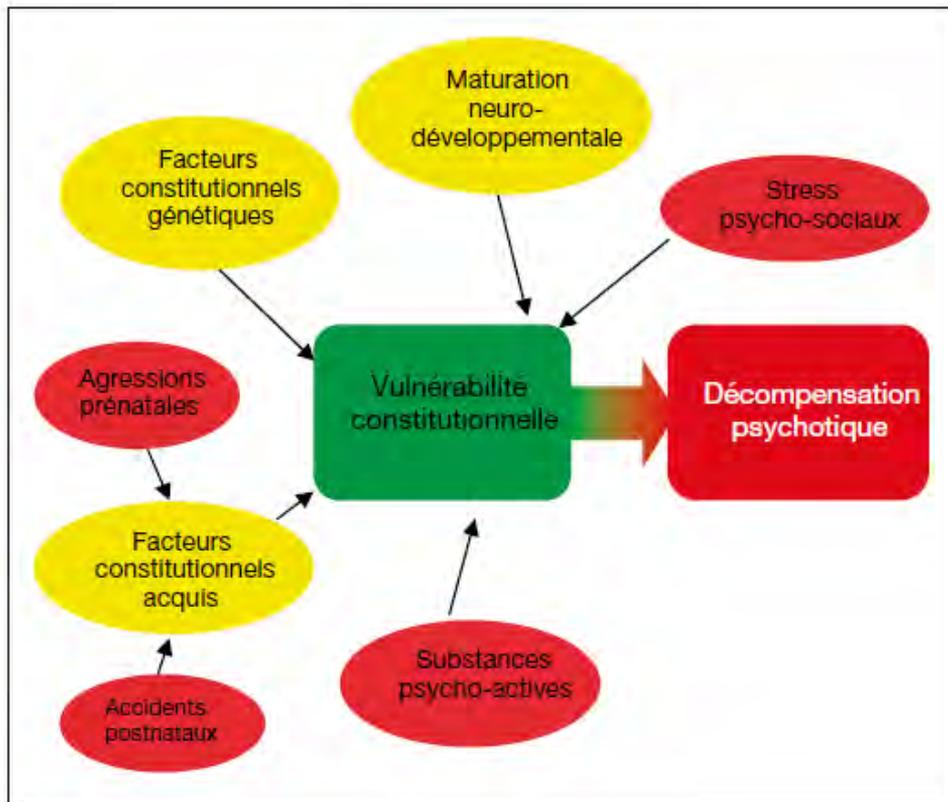


Figure 4 : Modèle vulnérabilité-stress des schizophrénies [3]

5. Pronostic et évolution

a. Facteurs pronostics

Des facteurs de bon pronostic ont été mis en évidence :

- ∞ Sexe féminin
- ∞ Environnement favorable
- ∞ Début tardif de la pathologie
- ∞ Bonne conscience de sa propre maladie (appelée *insight*)
- ∞ Traitement antipsychotique précoce et bien suivi [7]

b. Comorbidités

Elles sont omniprésentes chez les patients schizophrènes et regroupent des troubles anxieux, des troubles de l'humeur, des abus de substances toxiques et des troubles de la personnalité.

Le patient atteint de trouble schizophrénique est très sensible aux addictions, et la pathologie est souvent associée à une consommation de tabac, de cannabis et/ou d'alcool [13]. Une étude menée en 2018 en centre médico-psychologique (CMP) a démontré la forte prévalence des addictions chez les malades : sur les 106 patients suivis en consultation, 64,1 % fumaient du tabac, 89,6 % consommaient de l'alcool (dont 24,5 % de mésusage) et 9,4 % étaient dépendants au cannabis [28].

Les troubles de l'humeur sont souvent corrélés à la maladie : une dépression peut compliquer son évolution et aggraver sévèrement son pronostic. La prévalence de la dépression associée à la schizophrénie est comprise entre 20 et 75 % [29].

La moitié des patients atteints de schizophrénie souffrent également d'une affection cardiométabolique : le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, présentent une prévalence plus élevée que dans la population générale. Ainsi, la prévalence du syndrome métabolique est estimée à 30-60 % dans la schizophrénie et 50 % des patients seraient atteints d'obésité (indice de masse corporelle (IMC) > 30) [7]. Cette surreprésentation des troubles métaboliques chez les malades peut s'expliquer par les effets indésirables des traitements utilisés, et à leur hygiène de vie.

Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables	Prévalence estimée en %	
		Schizophrénie	Troubles bipolaires
Sexe	Surcharge pondérale	44–45	21–49
ATCD familiaux	Tabagisme	54–75	54–68
ATCD personnels	Diabète	13–15	8–17
Âge	Hypertension	19–58	35–39
	Dyslipidémie	25	23

Tableau 3 : Facteurs de risque cardiovasculaire des patients atteints de pathologie mentale sévère [30]

Ainsi, au vu de ces comorbidités, le patient atteint de trouble schizophrénique devra faire l'objet d'évaluations régulières, incluant la recherche de facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires. Par ailleurs, la recherche d'anomalies sur l'ECG recouvre une importance capitale, afin de détecter la survenue de troubles du rythme associés à la prise d'antipsychotiques. Le suivi global du risque cardiovasculaire et métabolique constitue un volet primordial et inclura les données de l'interrogatoire, de l'examen physique et des données biologiques.

	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire personnelle/familiale	x					x
Poids et IMC	x	x	x	x	x	
Périmètre abdominal	x	x				x
Glycémie à jeun	x			x		x
Évaluation d'une anomalie lipidique	x			x		x
ECG ^b	x	x				x
Pression artérielle	x			x		x

^aLa fréquence des intervalles peut être plus rapprochée en fonction des données cliniques.
^bUn ECG de base est fortement recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire.

Tableau 4 : Recommandations de suivi [30]

c. Morbi-mortalité

La mortalité des patients atteints de schizophrénie est deux à trois fois plus élevée que celle observée dans la population générale [7], avec une espérance de vie inférieure de 15 à 20 ans [31]. Parmi les facteurs causaux, les maladies cardiovasculaires figurent en deuxième position, après le suicide. Cette souffrance mentale se traduit par des chiffres éloquentes : 50 % des schizophrènes feront une tentative de suicide au cours de leur vie et 10 % mettront fin à leurs jours [32]. L'effet résultant de la pathologie sur le fonctionnement global de l'individu est délétère, et la qualité de vie des malades en est très affectée (en lien avec les symptômes de la maladie, les effets indésirables des traitements, l'isolement social...) [33].

d. Evolution

L'évolution de la maladie est très variable d'un patient à l'autre et d'une forme à l'autre. Le premier épisode et/ou les rechutes sont favorisés par les facteurs de stress (drogue, deuil, rupture...) [7]. La maladie peut évoluer de manière favorable avec une quasi-disparition des symptômes et une insertion socioprofessionnelle adéquate, mais elle peut aussi évoluer de manière défavorable avec une dégradation progressive et une aggravation des symptômes [13].

Dans le DSM-V, la spécification de l'évolution ne se fait qu'après un recul d'au moins un an après les symptômes initiaux. Parallèlement, le caractère rémittent de la schizophrénie a été reconnu, c'est-à-dire avec une rémission complète entre les épisodes [20].

e. Rechute

Dans la pathologie schizophrénique, la rechute est malheureusement un événement fréquent. En effet, plus de 50 % des patients rechutent dans les deux ans qui suivent un premier épisode. Ces rechutes ont de nombreuses conséquences délétères pour le patient. Constituant un réel retour en arrière, elles forment une

barrière à une amélioration durable. L'inobservance semble être en cause dans de nombreuses rechutes. Pourtant, dans une étude menée en 2009, seuls 4 % des patients et 7 % des proches interrogés citent l'arrêt du traitement comme cause de la rechute. Néanmoins, dans 40 % des rechutes, le patient reconnaît avoir diminué son traitement de son propre chef juste avant son hospitalisation pour une rechute [34].

f. *Insight* et observance thérapeutique du patient atteint de trouble schizophrénique

L'*insight* est un anglicisme désignant la conscience qu'a le patient de ses propres troubles mentaux. C'est un élément prépondérant dans l'évolution de la pathologie car un bon *insight* pourra induire une solide alliance thérapeutique avec le patient, un traitement accepté, suivi, et un évitement maximal de réhospitalisations sur rechutes. Une mauvaise conscience d'avoir un trouble mental n'est pas spécifique de la schizophrénie, ceci se retrouvant dans les troubles bipolaires ou les troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Cependant, la littérature internationale souligne, depuis deux décennies, l'importance et l'intensité des troubles de l'*insight* dans la schizophrénie. Différentes études ont estimé qu'entre 50 et 80 % des patients atteints de schizophrénie ne considèrent pas avoir un trouble mental. Ce manque d'*insight* a, par ailleurs, été référencé dans le DSM-IV comme étant un symptôme propre du spectre schizophrénique [35]. Différents travaux ont démontré de façon consensuelle que les patients présentaient une moindre conscience de leur maladie en comparaison de patients atteints d'autres troubles psychotiques [36].

Alors qu'un très pauvre *insight* ne semble pas ou peu lié à l'intensité de la symptomatologie, ses répercussions cliniques sont majeures dans les soins, l'adaptation fonctionnelle et certains comportements auto et hétéroagressifs. Les répercussions de l'absence d'*insight* dans la pathologie schizophrénique sont telles que cette conscience des troubles mentaux doit être évaluée dans la pratique clinique [35]. En définitif, cet *insight* appauvri entraîne, très fréquemment, une altération de la qualité de vie du patient et nuit au pronostic global de la pathologie.

La symptomatologie présentée par le patient atteint de trouble schizophrénique est donc très complexe. Après avoir détaillé les différentes strates de cette pathologie, voyons la structure d'offre de soins dans laquelle s'intègre ce patient en France.

II. L'UMD AU SEIN DE L'OFFRE DE SOINS PSYCHIATRIQUES EN FRANCE

L'un des facteurs les plus déterminants à l'efficacité des soins prodigués à une population est l'organisation structurelle du système de santé. Il se définit comme l'ensemble des moyens organisationnels, structurels, humains et financiers destinés à réaliser les objectifs d'une politique de santé. En France, l'offre de soins en santé mentale peut être considérée comme quantitativement importante, en termes d'équipements et de ressources humaines et qualitativement innovante de par l'organisation pionnière en réseau de son offre hospitalière publique [10].

Le système français de soins en santé mentale se caractérise par une grande pluralité des acteurs, des organisations, des structures et des modalités d'accompagnement. Il fait l'objet d'une organisation et d'une législation spécifiques par rapport au reste du champ sanitaire. Cette spécificité est liée à plusieurs paramètres :

- ∞ La nature durable et évolutive des pathologies mentales, nécessitant souvent une prise en charge complexe et variée, adaptée aux différentes phases de la maladie
- ∞ L'enchevêtrement des secteurs sanitaires, sociaux et médico-sociaux requérant bien souvent une approche globale de la prise en charge
- ∞ Le caractère médico-légal de cette discipline, la plaçant ainsi à la lisière du domaine pénal
- ∞ L'absence de demande de soins en psychiatrie et la persistance de nombreux patients sous-diagnostiqués, le déni de soins faisant partie intégrante de la maladie mentale
- ∞ Une importante stigmatisation de la pathologie mentale, de par les personnes concernées, de leur famille, et plus globalement de l'ensemble de la société [37]

Au cours des dernières années, les politiques de santé mentale ont connu d'importantes évolutions législatives, réglementaires et institutionnelles. En 2009, la création des agences régionales de santé (ARS) a ajouté deux dimensions géographiques supplémentaires aux secteurs psychiatriques : maintenus dans leur fonctionnalité, ils doivent maintenant s'articuler avec l'échelon régional et les territoires de santé [38].

La loi du 26 janvier 2016 de modernisation du système de soins a prévu une nouvelle gouvernance territoriale. Tout en reconnaissant la place du secteur, elle vise à l'amélioration de l'accès aux soins pour tous :

« Un projet territorial de santé mentale, dont l'objet est l'amélioration continue de l'accès des personnes concernées à des parcours de santé et de vie de qualité, sécurisés et sans rupture, est élaboré et mis en œuvre à l'initiative des professionnels et établissements travaillant dans le champ de la santé mentale à un niveau territorial suffisant pour permettre l'association de l'ensemble des acteurs mentionnés à l'article L. 3221-1 et l'accès à des modalités et techniques de prise en charge diversifiées. (...) Il tient compte des caractéristiques sociodémographiques de la population, des caractéristiques géographiques des territoires et de l'offre de soins et de services contribuant à la réponse aux besoins des personnes souffrant de troubles psychiques. (...) En l'absence d'initiative des professionnels, le directeur général de l'agence régionale de santé prend les dispositions nécessaires pour que l'ensemble du territoire de la région bénéficie d'un projet territorial de santé mentale. » [39]

Ces évolutions interviennent dans un contexte où la santé mentale est devenue un enjeu majeur en termes économique et de santé publique. Les dépenses associées au secteur psychiatrique sont estimées à 21,3 milliards d'euros en 2013, ce qui représente 15 % des dépenses d'assurance maladie (147 milliards d'euros) [38].

1. Typologie des territoires de santé

Le secteur psychiatrique qualifie la structuration de l'organisation de l'offre publique de soins psychiatriques actuelle en France. Malgré une circulaire datant du 15 mars 1960, la mise en place réelle du secteur psychiatrique ne prend effet qu'au début des années 1970. Il représente environ 80 % de l'activité psychiatrique réalisée par les établissements de santé en France. Cette politique a été largement influencée par le mouvement de désinstitutionnalisation prôné et soutenu par l'OMS, et mise en œuvre dans de nombreux autres pays [40].

En 1960, lors de la mise en place de la sectorisation, un secteur psychiatrique d'environ 70 000 habitants devait être doté de 200 lits d'hospitalisation. Aujourd'hui, seuls 40 à 50 lits sont suffisants pour subvenir aux besoins psychiatriques d'un secteur de 70 000 à 100 000 habitants.

Une adjonction de places en structures alternatives pour chaque secteur a été créée afin de pallier cette diminution de lits d'hospitalisation complète. Ainsi s'ajoutent des places :

- ∞ En hôpital de jour
- ∞ En foyer postcure

- ∞ En appartement thérapeutique
- ∞ En placement familial
- ∞ En structure de réadaptation [18]

La politique de sectorisation est conçue autour de trois principes : la continuité de la prise en charge (de la prévention à l'insertion), la pluridisciplinarité de la prise en charge et la proximité et l'égalité de traitement des patients (via la mise en place d'un découpage géographique en secteurs psychiatriques). Il faudra cependant attendre la loi du 25 juillet 1985 pour que le secteur soit inscrit dans un cadre législatif.

En France, différents types d'établissements sont autorisés à prendre en charge des patients souffrant de troubles mentaux :

- ∞ Les établissements publics spécialisés dans le champ de la santé mentale (ou centres hospitaliers spécialisés)
- ∞ Les établissements publics pluridisciplinaires qui disposent d'un service de psychiatrie (centres hospitaliers généraux ou universitaires)
- ∞ Les établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC)
- ∞ Les établissements privés à but lucratif

Les établissements spécialisés, publics et ESPIC ont pour la plupart été créés dans le cadre de la loi de 1838, imposant la création d'un établissement (asile) spécialisé par département, souvent implanté à la périphérie des villes. L'intrication des services de psychiatrie dans les établissements pluridisciplinaires est, quant à elle, plus récente, et correspond à une nécessité de proposer des soins au plus proche du lieu de vie du patient et de déstigmatiser la prise en charge des maladies mentales en intégrant cette dernière à la vie de la cité, tout en favorisant la prise en charge somatique des personnes vivant avec un trouble psychique.

Parallèlement à cette activité en établissement de santé, il existe une prise en charge en ville par les professionnels libéraux : le médecin généraliste, le psychiatre, le pharmacien, le psychologue etc. vont ainsi jouer un rôle prégnant dans le suivi des troubles les plus répandus. [37]

Aujourd'hui, les secteurs psychiatriques en France se caractérisent pourtant par une importante disparité en termes de ressources humaines, avec des écarts allant d'un à treize pour les lits et places en psychiatrie générale contre un à quatre en Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) [40]. La densité nationale moyenne d'équipement en lits et en places d'hospitalisation à temps complet ou partiel est de 140 pour 100 000 habitants en France en 2016 (Figure 5). Elle est plus importante dans les départements ruraux du centre de la France. L'offre de soins ambulatoires présente également de fortes disparités départementales (Figure 6). Elle varie de 3

structures pour 100 000 habitants en Eure-et-Loire à 23 structures pour 100 000 habitants en Corse du Sud. [41]

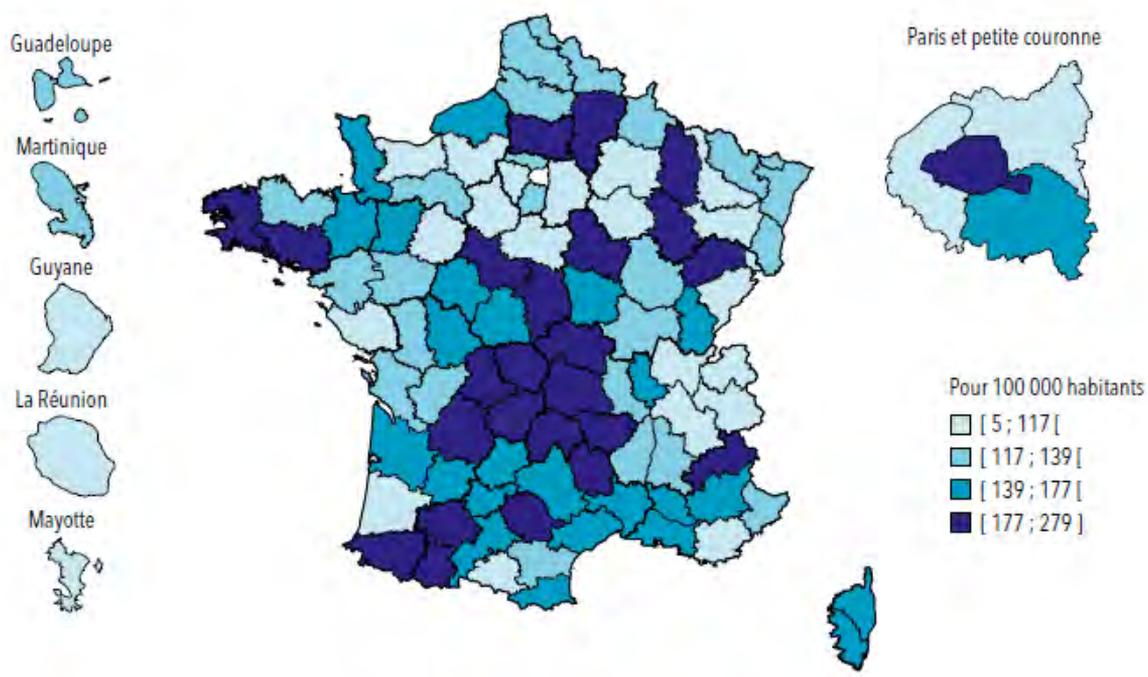


Figure 5 : Densité de lits et de places d'hospitalisation en psychiatrie en 2016 [41]

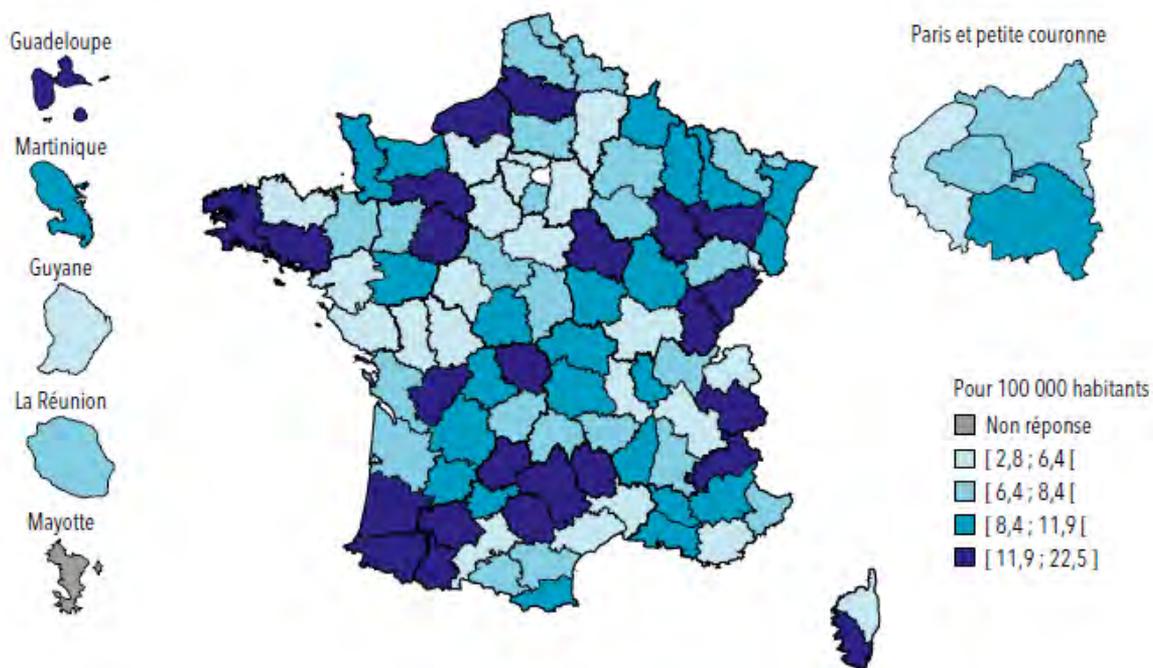


Figure 6 : Densité de lieux de prise en charge ambulatoire en psychiatrie en 2016 [41]

En complément du secteur, une notion d'inter-secteur existe en psychiatrie ; ceci correspond à une zone géo-populationnelle recouvrant l'étendue de plusieurs secteurs de psychiatrie générale et développant des activités plus spécialisées ou destinées à des populations plus spécifiques :

- ∞ Inter-secteurs de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent
- ∞ Dispositifs intersectoriels de psychiatrie d'urgence et de crise, d'addictologie, de psychiatrie de la personne âgée...

2. Modalités d'hospitalisation en psychiatrie

L'offre de soins en établissement de santé mentale se structure autour de trois types de prise en charge :

- ∞ A temps complet (57 000 lits d'hospitalisation à temps plein) : services d'hospitalisation à temps plein des hôpitaux publics ou privés, centres de postcure, centre d'accueil et de crise d'urgence, hospitalisation à domicile, accueil en appartement thérapeutique...
- ∞ A temps partiel (29 000 places) : accueil en hôpitaux de jour et de nuit, centre d'activité thérapeutique à temps partiel (CATTP), qui assurent des soins séquentiels
- ∞ Ambulatoire : cette prise en charge est réalisée majoritairement en CMP et par les psychiatres libéraux

En application de la loi du 5 juillet 2011 et du 27 septembre 2013, relatives aux droits et à la protection des personnes dans les établissements de santé, les conditions d'hospitalisation d'une personne souffrant de troubles mentaux diffèrent selon qu'elle est hospitalisée avec ou sans son consentement. Ainsi se distinguent :

- ∞ Les Soins Libres, en accord avec le patient (SL)
- ∞ Les Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers (SPDT)
- ∞ Les Soins Psychiatriques en cas de Péril Imminent (SPPI)
- ∞ Les Soins Psychiatriques sur Décision du Représentant de l'Etat (SPDRE)

a. Soins libres

Les soins libres représentent environ 80% des hospitalisations en psychiatrie en France, quel que soit le diagnostic (Figure 7) et sont privilégiés si l'état de la

personne le permet. Le patient accepte de séjourner à l'hôpital ou s'y présente de son propre chef, afin de bénéficier de soins appropriés. Le patient garde la maîtrise de sa sortie, y compris contre avis médical, dans la mesure où il est établi qu'il a la capacité d'affirmer son consentement [42].

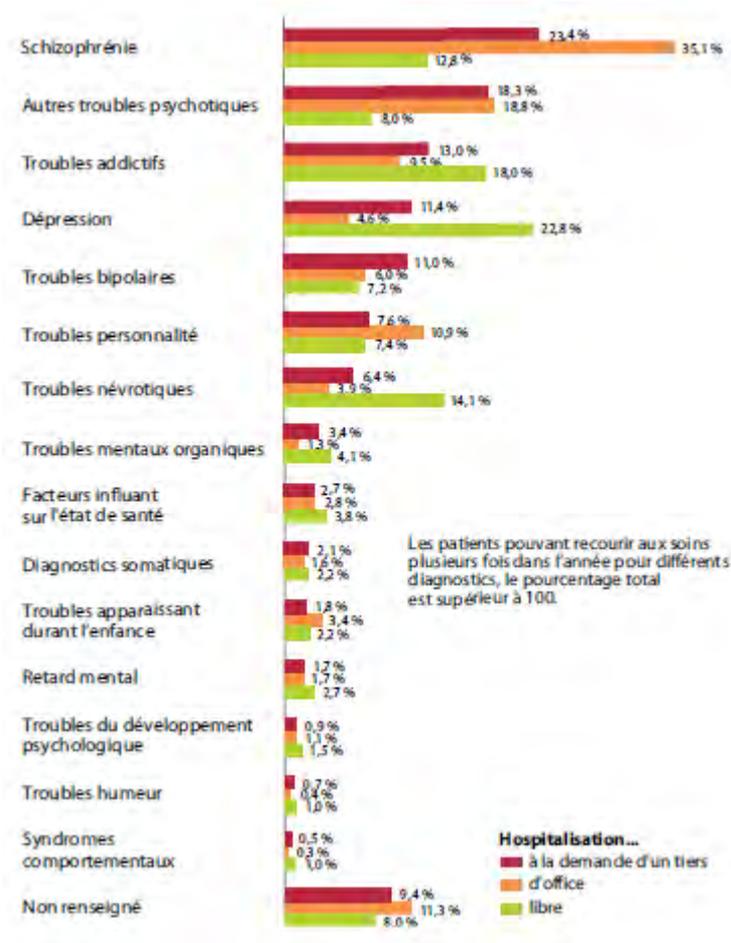


Figure 7 : Diagnostics principaux des personnes hospitalisées à temps plein en psychiatrie en 2010, selon le mode légal [43]

b. Soins psychiatriques sans consentement

Selon l'article L 1111-4 du code de la santé publique : « Toute personne a le droit de refuser ou de ne pas recevoir un traitement (...) Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment » [44].

Le respect du consentement du patient correspond à celui de son libre arbitre, à l'idée selon laquelle il est autonome et a droit à son autodétermination. L'absence de consentement aux soins en psychiatrie est une exception. En effet, en dehors de circonstances précises, « une personne ne peut sans son consentement ou le cas échéant, sans celui de son représentant légal, faire l'objet de soins

psychiatriques » [45]. Cependant, les troubles mentaux peuvent rendre le recueil du consentement du malade impossible alors que son état nécessite une prise en charge. Cette situation justifie cette exception en psychiatrie au principe de la liberté de soigner [46].

Le législateur distingue deux modes d'entrée dans un processus de soins psychiatriques sans consentement :

- ∞ A l'initiative d'un tiers « proche » du malade
- ∞ A la demande de l'autorité publique, du représentant de l'Etat

i. Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers (SPDT)

Il existe dans le cadre des soins psychiatriques sans consentement à la demande d'un tiers deux catégories de procédures : une correspondant aux situations de droit commun, et l'autre faisant appel à la notion de péril imminent.

L'admission en SPDT classique implique plusieurs conditions de fond et sera formalisée *in fine* par une décision du directeur d'établissement d'accueil du malade, cette demande étant présentée par un membre de la famille du malade ou par une personne justifiant de l'existence de relations antérieures à la demande de soins, lui donnant qualité pour agir dans l'intérêt de celui-ci. Ces conditions sont autant de garanties contre l'édiction d'une décision arbitraire pour la personne hospitalisée et sont cumulatives, recouvrant l'impossibilité de consentir en raison des troubles mentaux (caractère dérogatoire des soins) et la nécessité de recevoir des soins immédiats [46]. L'admission en SPDT avec péril imminent est, quant à elle, une mesure d'exception, à laquelle il est possible de recourir en l'absence de proche.

Après l'admission, deux certificats médicaux circonstanciés datant de moins de 15 jours sont nécessaires à la poursuite des soins, attestant la réunion des deux conditions de fond vues ci-dessus. Le premier certificat ne peut être établi que par un médecin qui n'exerce pas dans l'établissement accueillant le malade, constatant les caractéristiques de la maladie et la nécessité de soins. Il sera ensuite confirmé par un certificat d'un second médecin sans aucun lien avec le premier, pouvant lui, exercer au sein de l'établissement [7].

ii. Soins Psychiatriques à la Demande d'un Représentant de l'Etat (SPDRE)

Les soins à la demande du représentant de l'État succèdent à l'ancienne hospitalisation d'office. Ce régime particulier est fixé par l'article L. 3213-1 du Code de la Santé Publique et répond à des conditions formelles :

- ∞ La nécessité des soins : les troubles mentaux de la personne doivent imposer un traitement
- ∞ La compromission de la sûreté des personnes ou l'atteinte grave portée à l'ordre public

A la faveur de ces conditions, le préfet édicte un arrêté motivé précisant les circonstances ayant conduit à son intervention. Il indique également l'établissement prenant en charge le malade dans sa décision. Cet arrêté se fondera sur un seul certificat médical, lui aussi circonstancié par un psychiatre n'exerçant pas dans l'établissement d'accueil du patient. Cette décision doit intervenir rapidement car le code de la Santé Publique, selon la Cour de Cassation, ne permet pas de différer la demande de soins sans consentement au-delà du temps strictement nécessaire à l'élaboration de l'acte [46].

iii. Période initiale de soins et d'observation de 72 heures

Après admission en établissement psychiatrique, la personne fait l'objet d'une période d'observation initiale de 72h sous forme d'hospitalisation complète, au cours de laquelle aucun programme de soins ne sera instauré. Le patient bénéficiera d'un examen somatique obligatoire dans les 24h suivant l'admission et de deux examens psychiatriques au cours des 72h. La levée de la mesure peut être demandée à tout moment par un psychiatre, s'il juge que les conditions ne sont pas réunies pour justifier de la mesure de contrainte. Si la nécessité de maintenir les soins a été conclue, le psychiatre proposera dans le certificat de soixante-douze heures la forme de la prise en charge proposée, au regard de l'état de santé du patient [7].

iv. Contrôle des hospitalisations par le Juge des Libertés et de la Détention (JLD)

Le JLD contrôle systématiquement les hospitalisations sans consentement et peut être saisi ou se saisir d'office à tout moment. Ce contrôle systématique intervient avant l'expiration du 15^{ème} jour d'hospitalisation complète continue, à compter de la décision d'admission initiale, puis à l'issue de chaque période de six mois à compter de la dernière décision judiciaire. L'ordonnance du JLD est susceptible d'appel, pouvant être suspensif dans de très courts délais. L'audience peut avoir lieu au tribunal de grande instance, ou dans une salle spécialement aménagée de l'établissement de santé. La personne hospitalisée peut être assistée de son avocat si elle le souhaite. Si l'audience publique est de règle, le huis-clos peut être requis afin de préserver le secret médical et/ou l'intimité du patient (les affaires sensibles et médiatiques peuvent enjoindre ce huis-clos) [47].

3. Les Unités pour Malades Difficiles

Le 26 décembre 1900, suite au rapport d'Henri Colin², le Conseil Général de la Seine se prononça pour la création d'une unité particulière, alors décrite comme « un service d'aliénés vicieux, apte à accueillir les aliénés criminels et les criminels aliénés internés dans les asiles de la Seine ». Naquit ainsi la première UMD de France, alors appelée le « Quartier de sûreté de Villejuif ». Un siècle après l'ouverture de cette unité, neuf autres UMD ont été ouvertes en France, et d'autres services distincts ont été créés en complémentarité de celles-ci (comme le demandait le rapport initial d'Henri Colin) [48] :

- ∞ Les USIP : Unités de Soins Intensifs Psychiatriques : elles accueillent des patients présentant des troubles majeurs du comportement, ne pouvant être pris en charge de façon satisfaisante dans les services de psychiatrie générale
- ∞ Les UHSA : Unités Hospitalières Spécialement Aménagées : unité située au sein d'un établissement public de santé prenant en charge des personnes détenues nécessitant des soins psychiatriques en hospitalisation complète
- ∞ Le SMPR : Service Médico-Psychologique Régional : unité de soins en santé mentale présente au sein d'un établissement pénitentiaire

Selon l'article R3222-1 du Code de la Santé Publique mis à jour en 2016 : « Les unités pour malades difficiles accueillent des patients relevant de soins psychiatriques sans consentement sous la forme d'une hospitalisation complète (...) et dont l'état de santé requiert la mise en œuvre, sur proposition médicale et dans un but thérapeutique, de protocoles de soins intensifs et de mesures de sécurité particulières » [2].

« Les patients relevant d'une unité pour malades difficiles doivent présenter pour autrui un danger tel qu'ils nécessitent des protocoles thérapeutiques intensifs adaptés et des mesures de sûreté particulières, mis en œuvre dans une unité spécialement organisée à cet effet » [49]. (Arrêté du 14 octobre 1986 relatif au règlement intérieur type des unités pour malades difficiles). Par ailleurs ces patients doivent « présenter pour autrui un danger tel que les soins, la surveillance et les mesures de sûreté nécessaires ne peuvent être mis en œuvre que dans une unité spécifique » [50].

Ces unités sont implantées dans des établissements participant à la mission de service public et n'intègrent pas le secteur psychiatrique, de par leur vocation interrégionale. En outre : « les unités pour malades difficiles sont spécialement

² Henri Colin (1860-1930) : Aliéniste français, qui s'est spécialisé dans l'étude de la question des aliénés criminels et vicieux, et qui a été chargé d'organiser le quartier spécial des aliénés difficiles à l'asile de Villejuif.

organisées à l'effet de mettre en œuvre les protocoles thérapeutiques intensifs et les mesures de sûreté particulières adaptés à l'état des patients hospitalisés » [2].

Les patients séjournant à l'UMD peuvent être :

- ∞ Des patients admis en soins psychiatriques sur décision du représentant de l'état
- ∞ Des détenus hospitalisés en SPDRE
- ∞ Des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques suite à une déclaration d'irresponsabilité pénale pour cause de trouble mental [51]

a. Les UMD en France en 2019

Les unités pour malades difficiles en France ont longtemps été au nombre de quatre, la première ayant été créée à Villejuif en 1910. La construction d'autres UMD s'est déroulée sur deux périodes distinctes en rapport avec des décisions politiques contemporaines. Il en existe aujourd'hui 10 en France (Tableau 5 et Figure 8).

Établissement de santé, ville, capacité (en lits)
<i>Les UMD historiques (1910–1963)</i>
CH Paul-Guiraud, Villejuif (80 lits)
CH de Sarreguemines (166 lits)
CH de Montfavet (80 lits)
CH de Cadillac (86 lits)
<i>Les nouvelles UMD (2008–2012)</i>
CH de Plouguernevel (40 lits)
CH Le Vinatier, Bron (40 lits)
CH du pays d'Eygurande, Monestier-Merlines (40 lits)
CH Pierre-Jamet, Albi (40 lits)
EPSD de la Marne, Châlons-en-Champagne (40 lits)
CH du Rouvray, Sotteville-lès-Rouen (40 lits)

Tableau 5 : Les unités pour malades difficiles en France [47]



Figure 8 : Carte des UMD en France en 2017 [52]

b. Le fonctionnement des UMD et ses acteurs extérieurs

i. Modalités d'admission

L'admission du patient en unité pour malades difficiles est prononcée par arrêté du préfet du département d'implantation de l'UMD sur demande d'un psychiatre en charge du patient dans son établissement d'origine, en accord collatéral avec le psychiatre responsable de l'UMD. Cette décision préfectorale est prononcée au vu d'un dossier administratif et médical comprenant :

- ∞ Un certificat médical détaillé émanant du psychiatre requérant le transfert en UMD
- ∞ L'accord du psychiatre de l'UMD
- ∞ Un engagement signé du préfet du département de l'établissement d'origine du patient, l'obligeant à hospitaliser ou incarcérer de nouveau ce patient dans un délai de vingt jours maximums à compter de la décision de sortie de l'UMD
- ∞ L'indication des mesures de protection des biens du patient

Le transfert du patient de son lieu d'hospitalisation ou de détention sera pris en charge à l'aller comme au retour par son établissement d'origine [47].

ii. La commission du suivi médical (CSM)

Dans chaque département d'implantation d'une UMD, est créée une commission du suivi médical composée de quatre membres nommés par le directeur de l'ARS et désignés pour un mandat de trois ans renouvelables :

- ∞ Un médecin représentant l'Agence Régionale de Santé (ARS)
- ∞ Trois psychiatres hospitaliers n'exerçant pas leur activité au sein de l'UMD [2]

La CSM donne un avis sur le maintien et la sortie des patients, et peut se saisir à tout moment de la situation d'une personne hospitalisée en UMD. En outre, elle examine le dossier de chaque patient au moins tous les six mois. Elle peut être saisie par le patient lui-même (ou son représentant légal), le procureur de la République ou le préfet, le psychiatre ou le médecin généraliste du patient, ou le directeur de l'établissement de l'UMD ou de celui d'origine du patient [47].

iii. La sortie

Lorsque la commission constate que l'hospitalisation en UMD d'un patient n'est plus justifiée, elle saisit le préfet qui prononce par arrêté la sortie du patient de l'UMD. Cette sortie peut être prononcée sous différentes formes :

- ∞ Retour dans l'établissement de santé d'origine
- ∞ Transfert vers un autre établissement (UMD ou autre)
- ∞ Levée de la mesure de soins ou prise en charge sous une autre forme que l'hospitalisation complète

Cependant, en dehors du cas des détenus retournant en milieu pénitentiaire, les sorties directes sont évitées afin de favoriser la continuité des soins [47].

c. Le profil des patients hospitalisés en UMD

Une étude menée en 2016 à l'UMD Henri Colin de Villejuif et publiée en 2018 par Guillot *et al.* a permis d'esquisser le profil type des patients au sein de cette UMD.

Il en résulte que le profil des patients admis a significativement évolué depuis leur création. Le « patient-type » des UMD peut se dessiner ainsi : initialement perçu comme dangereux pour la société (lourd passé judiciaire et carcéral), le malade est désormais dangereux et/ou difficile pour l'institution sectorielle, chimiorésistant et présente des troubles du comportement de type violent sur son service d'origine.

Il apparaît que les patients admis en UMD ont en commun un parcours de vie marqué par d'importantes carences (affectives, éducationnelles...). Les patients atteints de schizophrénie représentent une écrasante majorité dans les admissions à l'UMD de Villejuif : cette pathologie concerne 95 % d'entre eux [53]. Néanmoins, dans le travail de thèse du Dr Dorian Michaud concernant l'UMD d'Albi publiée en 2017, les admissions de patients atteints de troubles psychotiques schizophréniques étaient majoritaires (65,7 %), alors que les autres admissions concernaient des patients présentant des troubles de la personnalité, un retard mental, des troubles de l'humeur, du développement ou un syndrome génétique [52]. D'après ces analyses, nous notons qu'il existe une majorité de patients atteints de schizophrénie en UMD.

Les demandes d'admission se réalisent dans un contexte d'une grande dangerosité ou d'un épuisement institutionnel. Il existe une comorbidité toxicologique retentissante chez les patients (addiction au cannabis chez plus de 2/3 des hommes) [53].

La prise en charge des patients dangereux suivis en psychiatrie est une question récurrente, souvent soulevée en marge de faits divers dramatiques. Un patient dangereux au point de vue psychiatrique, est une personne souffrant d'une pathologie mentale comportant des critères cliniques de risque de passage à l'acte violent. Le patient peut déjà avoir commis ce passage à l'acte ou non [54].

Le patient difficile oppose d'importants obstacles à une prise en charge en service de psychiatrie de secteur, de par l'impasse thérapeutique dans laquelle il se trouve, et de par son comportement pouvant parfois se révéler violent. En outre, les unités de soins psychiatriques classiques sont devenues des unités de court et moyen séjour, de moins en moins aptes à accueillir des patients violents [54].

Le malade difficile existera toujours et peut se présenter sous plusieurs formes : agressivité, résistance aux soins, dangerosité institutionnelle... Il est par ailleurs à l'image de la conception même du malade difficile qu'a le psychiatre qui effectue une demande d'admission en UMD pour son patient. Cependant, il se révèle être le reflet des limites des équipes soignantes dans leur savoir-faire, dans les moyens dont ils disposent et dans leur narcissisme [48], [52].

On observe donc un changement de représentation du malade difficile : une évolution s'est opérée d'un « patient-type » antisocial aux lourds antécédents judiciaires et carcéraux, vers le malade paranoïde, chimiorésistant, et présentant de violents troubles du comportement sur son service d'origine [55], [48].

d. La prise en soins en UMD

Le patient difficile nécessite une évaluation complète, qui se fait par étapes : d'abord individuelle intégrant les données cliniques, historiques contextuelles, elle est ensuite complétée par une évaluation neuropsychologique, psychomotrice, pharmacologique, etc. Par la suite, cette évaluation intègre les interactions avec les autres patients du service, au sein des activités (activité physique individuelle, puis duelle, puis collective). La synthèse de tous ces éléments donne lieu à un projet thérapeutique qui fera l'objet de réévaluations régulières.

Les soins en UMD utilisent une large palette : à l'UMD d'Albi, les soins permettent la mise en place d'un projet thérapeutique individualisé et intègrent :

- ∞ Un cadre institutionnel rigoureux
- ∞ La psychothérapie (cognitivo-comportementale, systémique...)
- ∞ Une utilisation idoine des médicaments (utilisation de chimiogrammes)
- ∞ Une unité de neurostimulation avec électroconvulsivothérapie (ECT), stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et remédiation cognitive
- ∞ La psychomotricité en lien avec l'activité physique et sportive, l'ergothérapie, la relaxation
- ∞ Une approche psychoéducative
- ∞ Des activités en lien avec le projet de chaque patient (atelier cuisine, potager...)

Après avoir étudié le patient atteint de trouble schizophrénique et son intégration au sein du système de soins français, voyons maintenant les différents traitements adaptés à sa pathologie qui peuvent lui être proposés par les acteurs de ce système de soins.

III. PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

Les premiers traitements utilisés spécifiquement dans la schizophrénie datent du début du XXe siècle. En 1921, Jacob Klaesi, un psychiatre suisse, préconisa des cures de sommeil (narcothérapie), induites par des barbituriques. Un anesthésiant, l'amytal sodique, était également utilisé dans les années 1930 dans une optique de contention chimique. A Vienne en 1930, le psychiatre Manfred Sakel utilisait l'insuline, faisant subir à ses patients des chocs hypoglycémiques, entraînant comas et convulsions ; le camphre et l'électricité ont par ailleurs été utilisés afin d'induire des crises épileptiques. Ces différents types de traitement visaient à réduire les symptômes cliniques des malades, mais leur utilisation restait toutefois marginale face à l'utilisation des moyens de contention physique [56].

1. Traitements médicamenteux

Le traitement de la schizophrénie doit répondre à trois objectifs essentiels :

- ∞ Agir sur les symptômes afin de limiter la souffrance des patients, leur dangerosité (risque d'hétéroagressivité et d'autoagressivité qui peut mener aux automutilations et au risque de suicide)
- ∞ Prévenir une évolution vers l'état chronique
- ∞ Améliorer la qualité de vie des patients, en favorisant une meilleure insertion sociale et professionnelle
- ∞ Limiter la survenue d'effets secondaires aux traitements prescrits et les (ré)hospitalisations [57]

a. Antipsychotiques

Nous sommes entrés dans l'ère de la psychiatrie moderne grâce à la découverte de la chlorpromazine, par Laborit, Delay et Deniker en 1952. Cette nouvelle classe thérapeutique fut alors baptisée « neuroleptique », en raison de ses effets indésirables extrapyramidaux (littéralement : « qui prend le nerf »), et non de ses effets thérapeutiques. L'intérêt de cette molécule devait résider en sa capacité à induire une « indifférence psychique » chez le sujet sain, et à réduire les symptômes hallucinatoires chez le sujet psychotique. Après avoir observé les différents effets de la chlorpromazine, Delay et Deniker donnèrent cette définition pharmacologique des neuroleptiques qui induisaient alors :

- ∞ Une action psycholeptique (ralentisseur de l'activité du système nerveux)

- ∞ Une action inhibitrice (face à l'agressivité et l'agitation)
- ∞ Une action réductrice vis-à-vis de certaines psychoses aiguës et chroniques
- ∞ D'importantes manifestations psychomotrices neurologiques et neurovégétatives
- ∞ Une prédominance de l'action sur les centres sous-corticaux [56]

La classe des neuroleptiques sera progressivement enrichie de différentes molécules, alors que leur antagonisme dopaminergique sera découvert dans les années 1960 par Arvid Carlsson, un pharmacologue suédois. De nouveaux modèles naîtront de cette hypothèse, et tendront notamment à distinguer symptômes positifs et négatifs [56].

Par ailleurs, les antipsychotiques possèdent des actions pléiotropes pour les différents systèmes de neurotransmission, favorisant ainsi des effets multidimensionnels (Figure 9). Ces atypies pharmacodynamiques ont conduit à considérer que les antipsychotiques peuvent également démontrer des atypies en termes d'effets thérapeutiques [58].

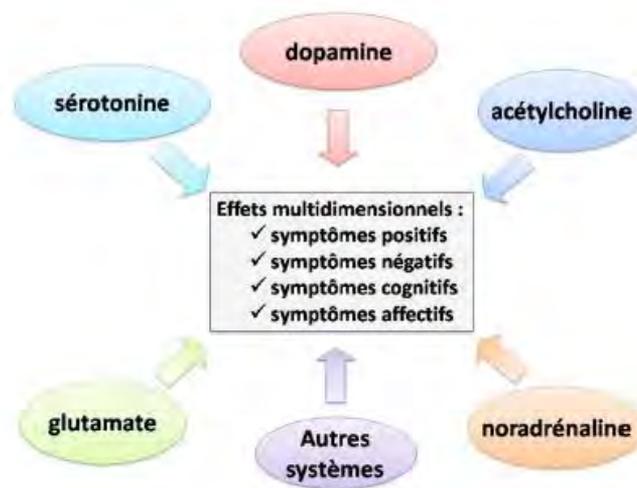


Figure 9 : Caractéristiques pharmacologiques des antipsychotiques

Les différences entre les divers antipsychotiques existants résident également dans leur profil de tolérance. L'efficacité des antipsychotiques de seconde génération (ASG) sur les symptômes psychotiques est équivalente à celle des antipsychotiques de première génération (APG ou neuroleptiques). La seule exception concerne un ASG indiqué dans la schizophrénie résistante : la clozapine [59].

i. Classification

a. Antipsychotiques de première génération (APG)

Les antipsychotiques sont des médicaments dont l'effet thérapeutique principal repose sur l'antagonisme D_2 de la voie dopaminergique mésolimbique. Les antipsychotiques actuels modifient tous la transmission dopaminergique via le récepteur D_2 . Néanmoins l'hétérogénéité spatiale de ce récepteur rend la modulation pharmacologique variable d'une zone à l'autre du cerveau : il peut être hyperactif (à l'origine des symptômes productifs) ou hypoactif (à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs) [58], [60].

L'antagonisme sur les récepteurs D_2 des APG n'est pas sélectif de la voie mésolimbique : l'action est retrouvée sur les voies nigrostriée, mésocorticale et tubéro-infundibulaire. Cette diversité des territoires touchés est responsable des effets bénéfiques sur la symptomatologie positive mais également des effets indésirables. D'autre part, trois autres propriétés pharmacologiques sont communes aux APG et responsables d'effets indésirables : un antagonisme muscarinique M_1 , un antagonisme histaminique H_1 et un antagonisme adrénergique α_1 [60].

La structure chimique des molécules permet de distinguer plusieurs types d'APG : il existe quatre grandes classes différentes (les phénothiazines, les butyrophénones, les composés tricycliques et les benzamides) (Figure 10).

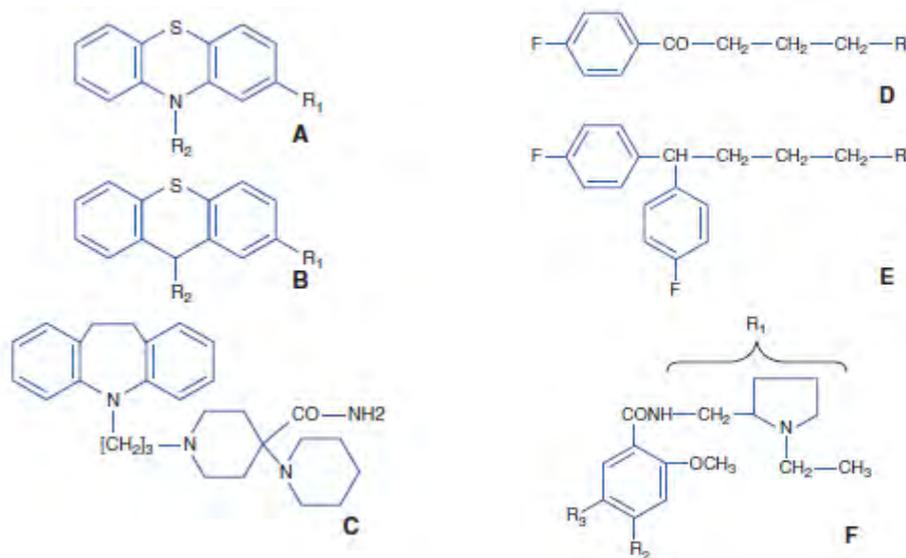


Figure 10 : Structure chimique des antipsychotiques de première génération [61]

A. Phénothiazines : chlorpromazine, lévomépromazine, fluphénazine, thioridazine, pipotiazine (selon R_2)

B. Thioxanthènes : flupentixol

- C. Dibenzoxazépines : *carpipramine, loxapine*
- D. Butyrophénones : *halopéridol, dropéridol*
- E. Diphénylbutylpipéridines : *pimozide, penfluridol*
- F. Benzamides : *sulpiride, tiapride, sultopride*

Tous les APG réduisent les symptômes positifs de façon équivalente chez les malades, lorsque l'on utilise des posologies suffisantes pour bloquer un nombre conséquent de récepteurs D₂ au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique. Néanmoins, le même nombre de récepteurs D₂ sera bloqué de la même façon à travers le cerveau, ce qui induira des effets secondaires importants [9].

b. Antipsychotiques de seconde génération (ASG)

Les antipsychotiques de seconde génération (ASG, ou antipsychotiques atypiques), appartiennent aux classes principales des :

- ∞ Dibenzodiazépines (structure tricyclique proche de celle des phénothiazines) : *clozapine, olanzapine et quétiapine*. Elles possèdent des effets incisifs très marqués, associés à des effets sur les symptômes négatifs, des effets sédatifs importants et des effets secondaires métaboliques
- ∞ Benzisoxazoles (structures bicycliques) : *rispéridone, palipéridone et ilopéridone*. Ils sont apparentés aux butyrophénones et possèdent à la fois des effets sédatifs, et sur la symptomatologie négative. Des effets neurologiques peuvent apparaître lorsqu'ils sont employés à doses importantes
- ∞ Quinolinones : *aripiprazole*. Commercialisé depuis 2005, il est proche des diphénylbutylpipérazines et agit en tant qu'agoniste partiel des récepteurs D₂
- ∞ Aminobenzamides : *amisulpride* [61]

Les ASG ont une action antipsychotique équivalente sur les symptômes positifs à celle des APG, mais génèrent moins de symptômes extrapyramidaux (SEP) et d'hyperprolactinémie. Ils sont donc « atypiques » au regard de ce que l'on attend d'un antipsychotique conventionnel. D'un point de vue pharmacologique, les ASG sont définis comme étant des antagonistes sérotonine-dopamine (Figure 11) : ils possèdent ainsi un antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} associé à un antagonisme D₂.

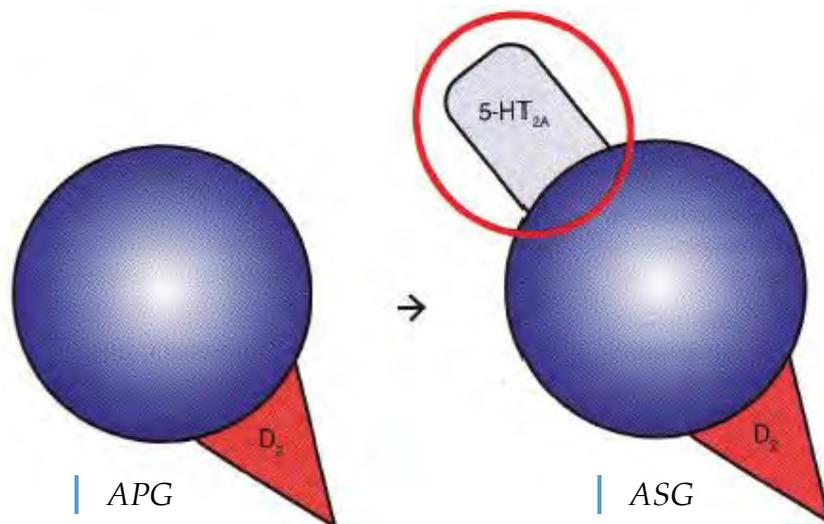


Figure 11 : Antagonisme sérotonine-dopamine : ce qui rend un antipsychotique atypique [9]

D'autres actions pharmacologiques associées à l'antagonisme 5-HT_{2A} tel qu'un agonisme partiel des récepteurs D₂ (Figure 12), peuvent être à l'origine d'une faible incidence de SEP et d'hyperprolactinémie, tout en maintenant une action antipsychotique équivalente [9].

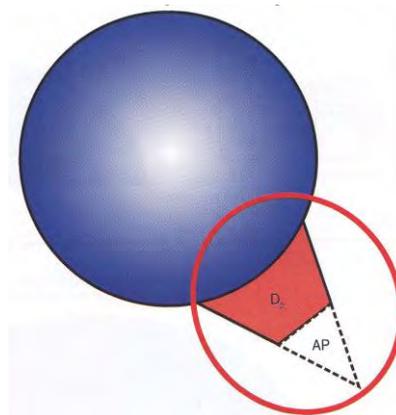


Figure 12 : Agonisme partiel D₂ : ce qui rend un antipsychotique atypique [9]

Enfin, un taux d'occupation des récepteurs 5-HT_{2A} plus élevé que celui des récepteurs D₂ est commun à certains ASG, ce qui représenterait également un élément constitutif de l'atypicité [61].

ii. Modes d'action

a. *Système dopaminergique*

L'action antagoniste des antipsychotiques s'exerce via quatre voies dopaminergiques, entraînant à la fois des effets thérapeutiques et des effets indésirables. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont situés dans le tronc cérébral et dans l'hypothalamus (Figure 13), leurs projections sont longues et diffuses. Ces quatre voies sont :

- ∞ La voie mésolimbique (ou circuit de la récompense) : elle intervient dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Elle associe les actions à leurs conséquences et joue un rôle dans les activités hédoniques (par renforcement positif des comportements entraînant du plaisir).
- ∞ La voie mésocorticale : elle optimise la planification, les phénomènes mnésiques et le déclenchement des actions volontaires via le lobe préfrontal. Chez le patient atteint de trouble schizophrénique, une hypoactivité de cette voie pourrait expliquer les symptômes négatifs et les déficits attentionnels et cognitifs observés. Les APG pourraient aggraver cette hypoactivité, renforçant les symptômes négatifs, alors que l'effet antagoniste sérotoninergique des ASG atténuerait l'antagonisme dopaminergique des récepteurs striataux et préviendrait les effets secondaires neurologiques. Ceci limiterait le déficit en dopamine au niveau préfrontal et améliorerait la symptomatologie négative.
- ∞ La voie nigrostriée : impliquée dans le contrôle du mouvement, un déficit neuronal à ce niveau entraîne un syndrome parkinsonien. De même, lorsque les antipsychotiques bloquent cette voie au-delà d'un certain seuil, l'apparition de SEP peut s'observer (akathisie, dyskinésies aiguës...). Enfin leur utilisation à long terme peut entraîner une hypersensibilisation de ces récepteurs, et induire des dyskinésies tardives.
- ∞ La voie tubéro-infundibulaire : l'action des antipsychotiques sur cette voie peut concourir à l'apparition d'hyperprolactinémie, par diminution du rétrocontrôle exercé normalement par la dopamine. Ceci induit chez la femme une aménorrhée-galactorrhée et chez l'homme une impuissance sexuelle [61].

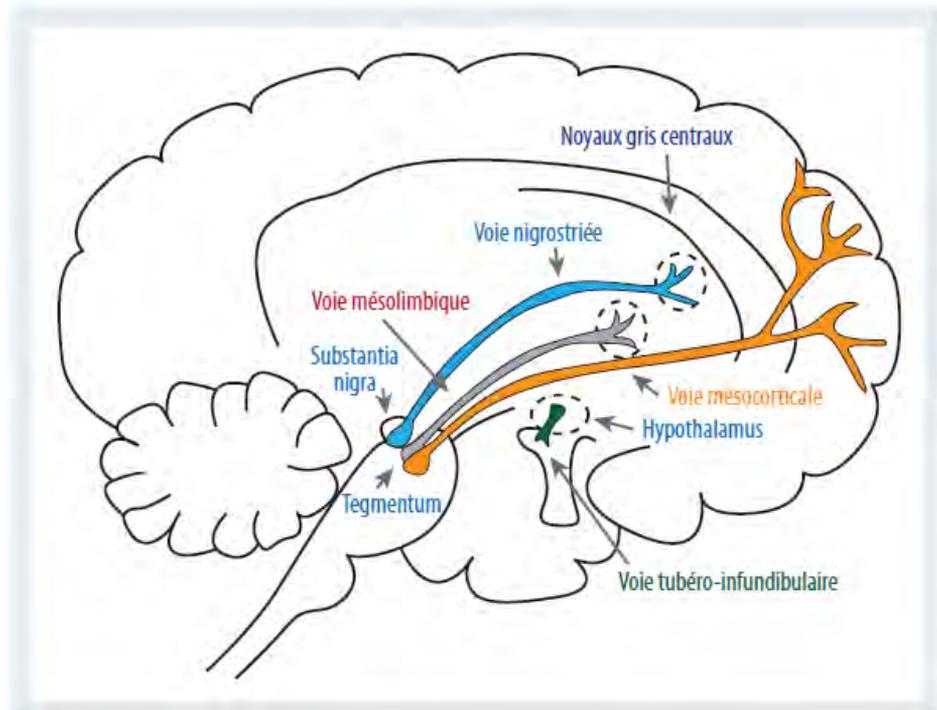


Figure 13 : Les voies dopaminergiques [62]

Au sein du système dopaminergique, les antipsychotiques possèdent une affinité significative pour d'autres sous-types de récepteurs. Ainsi, les récepteurs D₁ prennent leur importance dans la symptomatologie cognitive retrouvée dans la schizophrénie, et le blocage chronique du récepteur D₂ entraîne une baisse d'expression des récepteurs D₁ (ils interagissent ensemble). Le récepteur D₃ serait, quant à lui, une cible potentielle du traitement de la schizophrénie, son blocage entraînant une amélioration des symptômes négatifs (une forte affinité est retrouvée surtout pour l'aripiprazole et l'amisulpride). Le récepteur D₄ joue un important rôle dans l'impulsivité, et module la transmission glutamatergique préfrontale. Son antagonisme améliore les performances cognitives [58].

b. Système sérotoninergique

L'antagonisme du système sérotoninergique est prééminent avec les ASG. Cependant ce n'est pas un critère suffisant pour définir l'atypicité de l'antipsychotique en question, puisque l'amisulpride ne porte son action que sur les récepteurs D₂ et D₃. A l'inverse, la chlorpromazine et la pipampérone ont des effets antagonistes sérotoninergiques, tout en restant des antipsychotiques conventionnels.

En plus d'être antagonistes des récepteurs 5-HT₂, certains antipsychotiques comme la clozapine et l'aripiprazole sont des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A}, cette action augmente la libération de dopamine et de noradrénaline dans le cortex préfrontal, rendant compte de l'effet sur les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Il semblerait que la stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} potentialise

l'antagonisme D₂ des antipsychotiques et la limitation des SEP au niveau présynaptique. Enfin, la sérotonine diminue l'appétit, et l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT_{2A} pourrait contribuer à la prise de poids observée chez les patients prenant des ASG [58], [61].

c. Système glutamatergique et récepteurs NMDA

L'observation d'un dysfonctionnement du système glutamatergique via les récepteurs NMDA pourrait jouer un rôle fondamental dans la genèse de la schizophrénie. Les APG administrés de façon chronique et les ASG administrés de façon aiguë peuvent contrecarrer les conséquences comportementales de l'hypoactivité de ces récepteurs induite par la pathologie. La clozapine semble augmenter la transmission glutamatergique dans le cortex préfrontal, mais les effets directs des antipsychotiques sur ces récepteurs sont mal caractérisés [58], [61].

d. Système cholinergique nicotinique

L'implication de l'acétylcholine s'opère au travers des récepteurs nicotiniques et muscariniques, et son rôle est prépondérant dans la régulation motrice et les domaines cognitifs (mémoire, motivation, attention, apprentissage). Son implication est majeure dans la maladie d'Alzheimer.

L'incidence très élevée (80 - 90 %) du tabagisme chez les schizophrènes pourrait être liée à une diminution des SEP induits par les traitements chez les patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs. L'impact de la nicotine sur les structures cérébrales et l'amélioration des fonctions cognitives ont également été mis en évidence [63], ainsi les patients schizophrènes utiliseraient la nicotine comme une sorte d'automédication face aux effets indésirables.

Les récepteurs muscariniques, quant à eux, ont une action directe sur les processus cognitifs, et indirecte en régulant les systèmes dopaminergiques et glutamatergiques. Le lien entre troubles cognitifs et récepteur M₁ a particulièrement été mis en évidence dans des études post-mortem, montrant une diminution de sa densité dans diverses régions cérébrales [64].

Les antipsychotiques ont des effets inhibiteurs sur les récepteurs muscariniques. Ils concernent à la fois les récepteurs périphériques induisant constipation, troubles de l'accommodation, sécheresse buccale et rétention urinaire ; et les récepteurs centraux, entraînant sédation et troubles de l'attention. Ces effets s'opposent à l'antagonisme D₂ sur la voie nigrostriée, ainsi la lévomépromazine (antipsychotique sédatif), n'entraîne pas de SEP et ne nécessite pas l'adjonction de traitements correcteurs anticholinergiques. Par ailleurs, la clozapine et la chlorpromazine ayant une très forte activité anticholinergique intrinsèque, la tolérance neurologique de ces molécules est favorisée [58], [61].

e. Système histaminique

Les effets antihistaminiques des antipsychotiques peuvent entraîner un effet sédatif et un effet orexigène, à l'origine d'une prise de poids. La sédation peut être recherchée lors d'une crise d'agitation dans le cadre d'un épisode psychotique [9].

iii. Pharmacocinétique

a. Pic plasmatique et demi-vie

La voie d'administration des antipsychotiques définit le délai d'apparition du pic plasmatique. Les formes injectables intramusculaires d'action immédiate sont adaptées à l'urgence, en raison d'une résorption rapide et d'un pic précoce. Les formes orales, quant à elles, impliquent une résorption intestinale dont la durée est proportionnelle à la liposolubilité de la molécule utilisée et leur pic, plus tardif, est généralement moins haut.

La demi-vie conditionne le nombre de prises journalières nécessaires (une à trois), et le délai nécessaire pour atteindre les concentrations à l'état d'équilibre (cinq demi-vies). Les antipsychotiques dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques quotidiennes (pimozide, rispéridone et olanzapine). En outre, des métabolites de certaines molécules (dont la chlorpromazine) ont été retrouvés dans les urines des patients deux ans après l'arrêt de leur traitement. Enfin le caractère lipophile des molécules pourrait induire un stockage dans les cellules adipeuses de l'organisme [61].

b. Métabolisme

La quasi-totalité des antipsychotiques est métabolisée au niveau du foie par le cytochrome P450 (CYP) (Figure 14). Certaines iso-enzymes du CYP sont sujettes à un polymorphisme, ainsi pour le CYP2D6, 5 à 10 % des caucasiens sont métaboliseurs lents. En outre l'activité des cytochromes est également dépendante du sexe et de l'alimentation. Ainsi, une variabilité interindividuelle du métabolisme des antipsychotiques induit une variabilité des effets thérapeutiques, des effets secondaires et des interactions médicamenteuses.

Molécules	Métabolisation	Commentaires
Amisulpride	Très peu métabolisée (4%)	Inhibition compétitive au niveau rénal avec lithium ou clozapine, adaptation de posologie requise
Aripiprazole	2D6!, 3A4!	Métabolite actif : déhydroaripiprazole représente 40% du médicament circulant à l'état d'équilibre. Vingt pour cent de la dose retrouvée non métabolisée
Asénapine	1A2, UGT1A4, 3A4, 2D6	Comprimés sublingaux, boire de l'eau dans les 5 min après administration diminue l'exposition
Brexpiprazole (en phase III)	2D6, 3A4	
Chlorpromazine	2D6, 1A2, 3A4	
Clozapine	1A2!, 3A4, 2C19, 2D6	2,5% retrouvé non métabolisé. Deux métabolites actifs: norclozapine (50-90%) et clozapine N-oxyde (10-35%)
Flupenthixol	2D6	
Halopéridol	3A4!, 2D6	Un métabolite faiblement actif
Ilopéridone	3A4!, 2D6, 1A2, 2E1	1% retrouvé non métabolisé. Métabolite actif via 3A4 uniquement, le P88. Par CYP2D6, le métabolite P95 ne passe pas la BHE, mais activité sur les récepteurs sérotoninergiques, alpha-1 et 2, responsables des effets secondaires
Lurasidone	3A4	Voie du 3A4 uniquement, 2 métabolites actifs ID-14283 et ID-14326 représentant respectivement 4,1% et 0,4% des composants sériques. Doit être pris avec un repas
Olanzapine	UGT1A4, 1A2!, 2D6	9% de la dose retrouvée non métabolisée. Voie de la glucuronisation par UGT est la plus importante (44%: 10-N-glucuronidation). Sinon N-déalkylation par CYP1A2 qui forme un métabolite actif (30%), le N-desméthylolanzapine. Attention aux fumeurs (1/2 vie d'élimination diminuée de 20%) et aux inducteurs UGT (oméprazole, rifampicine, etc.)
Palipéridone (9-OH rispéridone)	3A4, 2D6	60% retrouvé inchangé dans les urines. Peu d'impact des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques
Fimozide	3A4, 2D6	
Quétiapine	3A4!, 2D6!	Moins de 1% retrouvé inchangé. Voie 3A4 très majoritaire, produit le N-desalkyl-quétiapine moins actif que la quétiapine. Le 2D6 produit également 2 métabolites actifs mais leurs concentrations plasmatiques sont trop faibles pour les considérer
Rispéridone	2D6!, 3A4	94% de métabolisation chez les métaboliseurs rapides, 56% chez métaboliseurs lents. Voie 2D6 majoritaire qui conduit au 9-OH rispéridone, actif. Rispéridone est également un inhibiteur puissant du CYP2D6. La voie métabolique par le CYP3A4 peut également donner le 9-OH rispéridone mais dans de faibles proportions. La glycoprotéine P transporterait plus efficacement la 9-OH rispéridone que la rispéridone, ce qui pourrait influencer sa pénétration dans le SNC. Les inducteurs 3A4 et Pgp communs (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, etc.) pourraient influencer la biodisponibilité de la rispéridone et de la palipéridone
Sertindole	2D6, 3A4	Pas de métabolite actif
Ziprasidone	Aldéhyde oxydase, 3A4	Moins de 5% retrouvé non métabolisé. Les interactions avec inducteurs ou inhibiteurs CYP3A4 présentent un faible risque car ne représentent pas la voie principale
Zuclopentixol	2D6, 3A4	Pas de métabolite actif

En gras : voie métabolique majeure, sinon voie mineure; !: voie conduisant à un métabolite actif; SNC: système nerveux central; UGT: uridine glucuronosyltransférase; BHE: barrière hématoencéphalique; Pgp: glycoprotéine P.

Figure 14 : Métabolisation des principaux antipsychotiques [61]

Parmi les interactions métaboliques liées aux aliments, le jus de pamplemousse est un inhibiteur puissant des iso-enzymes 1A2 et 3A4, impliquant une augmentation des taux de clozapine, d'olanzapine ou de quétiapine. Le tabac est un inducteur puissant du CYP1A2, ce qui dégrade plus rapidement l'olanzapine et la clozapine métabolisées par cette iso-enzyme. La consommation de tabac diminue les taux circulants de ces molécules, et nécessite une augmentation des doses. Inversement, toute diminution ou arrêt du tabac doivent également être pris en compte par le prescripteur, afin d'ajuster les doses et d'éviter un surdosage. Enfin, devant toute apparition soudaine d'effets indésirables sous un traitement stabilisé par quétiapine, olanzapine ou clozapine, le clinicien devrait s'enquérir d'une modification de la consommation de tabac (diminution surtout) en l'absence d'explication autre [61], [65], [66].

c. Cas des antipsychotiques d'action prolongée (APAP)

Les APAP permettent de maintenir une concentration plasmatique suffisante de la molécule pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines. Ces formes retard améliorent l'observance chez certains patients, permettant ainsi un meilleur contrôle des troubles et agissent en prévention de la rechute. En fonction de la demi-vie du produit, l'injection a lieu toutes les 2 à 4 semaines, voire 3 mois avec les nouveaux APAP. Ces formes existent pour des antipsychotiques de première et de seconde génération [67].

Noms des substances (DCI/princeps)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximum (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai séparant 2 prises
Perfluridol Semap [®]	Orale	4-8 h	4-10 jours	20-60	7 jours
Énanthate de fluphénazine Moditen [®]	IM	48 h	87 h	25-150	2-3 semaines
Décanoate de fluphénazine Modécate [®]	IM	48 h	7-10 jours	25-150	3-4 semaines
Énanthate de perphénazine Trilifan Retard [®]	IM	12 h-5 jours		50-300	2-4 semaines
Décanoate de flupentixol Fluanxol LP [®]	IM	11-17 jours		20-300 (< 80 : antidépresseur)	2-3 semaines
Acétate de zuclophéthixol Clopixol ASP [®]	IM	36 h		50-150	2-3 jours
Décanoate de zuclophéthixol Clopixol AP [®]	IM	1 semaine	19 jours	100-400	2-4 semaines
Palmitate de pipotiazine Piportil L4 [®]	IM	5-11 jours		25-200	4 semaines
Décanoate d'halopéridol Haldol decanoas [®]	IM	1-2 jours	3 semaines	50-300	3-4 semaines
Risperidone Risperdal Consta [®]	IM	4-6 semaines		25-75	2 semaines
Palipéridone Xeplion [®]	IM	13 jours	25-49 jours	150 100 75	J1 J8 4 semaines
Olanzapine Zypadhera [®]	IM	2-6 jours	30 jours	150-400	2-4 semaines
Aripiprazole Abilify Maintena [®]	IM	5-7 jours	30-46 jours	300-400	4 semaines

DCI : dénomination commune internationale; IM : intramusculaire; h : heure.

Figure 15 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des APAP [61]

iv. Effets indésirables

Comme tout traitement médicamenteux, les antipsychotiques induisent des effets secondaires (Tableau 6), nécessitant une constante réévaluation de la balance bénéfices-risques. L'allongement de l'intervalle QT induit par les antipsychotiques ne figure pas dans ce tableau car sa fréquence de survenue est mal connue. Il est cependant un effet secondaire récurrent de la prise en charge thérapeutique du patient.

	Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Halopéridol	Olanzapine	Palipéridone	Quétiapine	Rispéridone	Ziprasidone
Akathisie	(+)	++	(+)	+++	(+)	(+)	(+)	+	(+)
Syndrôme parkinsonien	+	+	0	+++	(+)	++	(+)	++	(+)
Dyskinésie tardive	(+)	(+)	0	+++	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Épilepsie	(+)	(+)	++	+	+	(+)	?	(+)	?
Prise de poids	+	(+)	+++	+	+++	++	++	++	(+)
Hyperglycémie	(+)	0	+++	(+)	+++	++	++	++	0
Dyslipidémie	(+)	(+)	+++	(+)	+++	+	++	+	0
Hyperprolactinémie	+++	0	+	+++	++	+++	(+)	+++	++
Constipation	++	0	+++	+	++	++	+	++	0
Hypotension artérielle	0	+	(+)	++	(+)	++	++	++	0
Agranulocytose	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	(+)	0/(+)	(+)	0/(+)	0/(+)
Sédation	0/(+)	0	+++	+	+/++	+	++	+	0/(+)
Syndrôme malin des neuroleptiques	?	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	?

0 : aucun risque; (+) : rare, équivalence à un placebo; + : peu fréquent (< 1%); ++ : fréquent (< 10%); +++ : très fréquent (> 10%); ? : manque de données pour statuer. Prise de poids pendant 6 à 10 semaines : + : faible (0-1,5 kg); ++ : moyen (1,5-3 kg); +++ fort (> 3 kg).

Tableau 6 : Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques [68]

a. Neurologiques

Les principaux effets indésirables neurologiques induits par les antipsychotiques sont des symptômes extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, akathisie et syndrôme parkinsonien), tardifs (dyskinésies tardives) et des crises d'épilepsie. Ces effets iatrogènes peuvent accentuer des troubles moteurs présentés par le patient en amont de l'instauration du traitement. Les effets extrapyramidaux précoces s'observent peu après l'instauration du traitement, et sont dus à l'antagonisme dopaminergique exercé sur la voie nigrostriée. Les neurones dopaminergiques de cette voie inhibent l'activité cholinergique du striatum, qui augmente le tonus musculaire. Les antipsychotiques annihilent l'effet inhibiteur de la dopamine, entraînant un excès d'acétylcholine et une augmentation du tonus musculaire à l'origine des SEP [68].

Les SEP sont liés au ratio de récepteurs D₂ par rapport aux récepteurs 5-HT_{2A}. Leur apparition est corrélée à un taux d'occupation de plus de 80 % des récepteurs D₂ au niveau du striatum. Selon plusieurs méta-analyses, l'incidence des SEP pour divers antipsychotiques se répartit de la sorte :

Incidence	Antipsychotiques
Elevée	Halopéridol
Modérée	Rispéridone, Palipéridone
Basse	Chlorpromazine
Minime	Amisulpride
Très minime	Quétiapine, Olanzapine, Clozapine

Tableau 7 : Incidence de l'apparition de SEP en fonction de l'antipsychotique utilisé [66]

L'akathisie se définit par des impatiences, un besoin irrésistible d'agitation, de piétinement. Elle peut se traduire aussi par un sentiment d'angoisse intérieure où

le sujet ne se sent bien ni assis, ni debout, ni couché, et où seul le changement de position engendre un léger soulagement. L'akathisie peut s'observer tant avec les APG qu'avec les ASG, mais les APG seront plus prompts à induire une conséquence clinique visible. Chez les personnes atteintes de schizophrénie, l'incidence des dystonies tardives et de l'akathisie est jusqu'à six fois inférieure avec les ASG qu'avec les APG.

Bien diagnostiquer les SEP permet de ne pas les confondre avec une manifestation de la pathologie basale, et de ne pas augmenter les doses d'antipsychotiques, ce qui ne ferait que renforcer ces effets délétères. La prise en charge des SEP nécessite au contraire, une diminution des doses antipsychotiques en première intention ou l'adjonction d'un correcteur anticholinergique en seconde intention. Les dibenzodiazépines représentées principalement par la clozapine et l'olanzapine, possèdent en elles-mêmes des effets anticholinergiques puissants, rendant inutile l'adjonction de correcteurs, eux-mêmes pourvoyeurs d'effets secondaires.

Enfin, tous les antipsychotiques induisent un abaissement du seuil épileptogène, même si la survenue d'une crise est rare. Toutefois dans une revue de la littérature de 2015, 5 % des patients sous clozapine à 600 - 900 mg/j ont présenté une crise d'épilepsie. Le risque épileptogène de l'olanzapine a été évalué à 0,88 %, celui de la quétiapine à 0,75 % et celui de l'aripiprazole à 0,1 % [68]. Néanmoins, d'autres études restent à pratiquer afin de pouvoir dégager des conclusions avec un niveau de preuve suffisant [66], [68].

b. Métaboliques et endocriniens

La prise de poids, pouvant aller jusqu'à l'obésité, est fréquente lors de l'utilisation d'antipsychotiques, et débute en général dès l'instauration du traitement. Cet effet indésirable est loin d'être dénué de conséquences puisqu'il est un facteur de mauvaise observance, et donc de rechute de la pathologie. Il est également un facteur de risque cardiovasculaire. Cependant, le potentiel de gain de poids varie considérablement entre les ASG et certains APG, qui peuvent même induire plus de prise de poids que des ASG spécifiques (Figure 16). Dans tous les cas, tous les antipsychotiques sont associés à une prise de poids souvent substantielle, particulièrement évidente chez les patients naïfs d'antipsychotiques [66], [68].

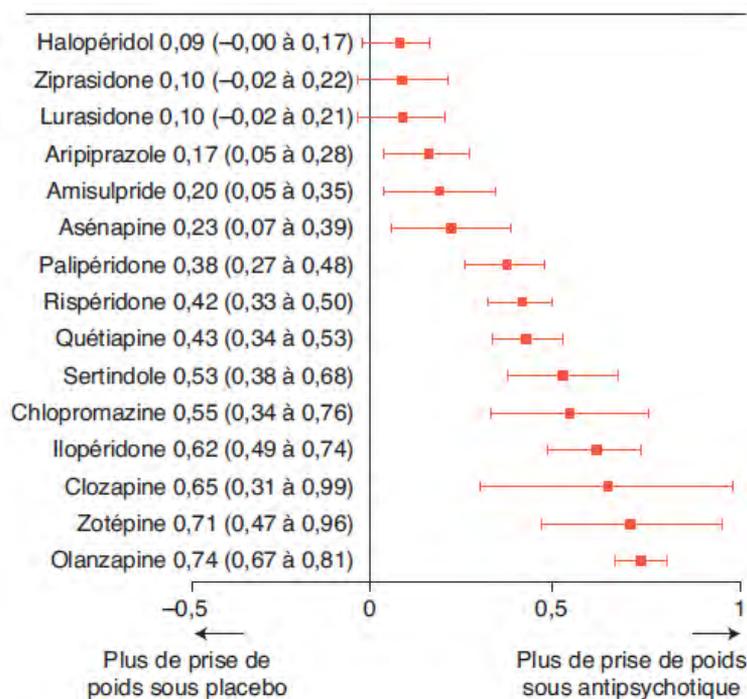


Figure 16 : Prise de poids sous antipsychotiques (différence moyenne standardisée, intervalle de confiance [IC] 95 %) [68]

L'olanzapine et la clozapine étant les molécules induisant la plus forte prise de poids (environ 10 kg aux doses usuelles), une surveillance métabolique rapprochée est recommandée dès l'instauration du traitement. Notons que l'utilisation des ASG a été corrélée à des effets indésirables métaboliques clairs à court terme (12 semaines). En outre, une première exposition aux ASG lors de la première année suivant le déclenchement de la pathologie, est associée à une augmentation significative du poids des patients, de la proportion d'obésité, d'hypertriglycéridémie et d'hypercholestérolémie à long terme [69].

La schizophrénie est associée à un doublement du risque de mortalité par pathologie cardiovasculaire. En sus du taux de tabagisme vertigineux de ces patients, les hyperlipidémies et le diabète doivent être pris en considération, tout comme la prise de poids. La chlorpromazine et la lévomépromazine ont été mises en cause dans des hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies iatrogènes. Au niveau des ASG, la clozapine et l'olanzapine ont été associées à des effets notables sur les lipides sanguins, mais pas sur le cholestérol [68].

La libération de prolactine (puissamment inhibée via les récepteurs D₂ tubéro-infundibulaires) est stimulée par les antipsychotiques. Son importance sera corrélée à l'affinité de la molécule pour les récepteurs D₂ des cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure. Les antipsychotiques principalement en cause sont l'halopéridol, la rispéridone, et l'amisulpride. A contrario, les agonistes partiels comme l'aripiprazole peuvent abaisser les taux de prolactine, même en dessous du seuil initial sans médicament, et il a été démontré que l'administration

d'aripiprazole, associée à d'autres antipsychotiques, diminuait l'hyperprolactinémie iatrogène [66], [68].

En conclusion, le Tableau 8 présente l'association des facteurs de risque métaboliques à la prescription d'antipsychotiques dans deux pathologies mentales sévères que sont la schizophrénie et les troubles bipolaires. L'individualisation des risques primaires et des risques iatrogènes est compliquée, bien que certains antipsychotiques soient plus volontiers associés à la survenue de complications métaboliques [30].

Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables	Prévalence estimée en %	
		Schizophrénie	Troubles bipolaires
Sexe	Surcharge pondérale	44–45	21–49
ATCD familiaux	Tabagisme	54–75	54–68
ATCD personnels	Diabète	13–15	8–17
Âge	Hypertension	19–58	35–39
	Dyslipidémie	25	23

Tableau 8 : Facteurs de risques cardiovasculaire lors de pathologie mentale sévère [30]

c. Psychiques et cognitifs

L'utilisation d'APG peut induire la survenue d'un tableau dépressif ou anxieux chez les patients. Cet effet dépressogène peut être lié à un effet iatrogène direct, à la conséquence de SEP induits par les APG, ou à la disparition du délire qui masquait une dépression sous-jacente. Ce tableau est accessible au traitement, des adjuvants anxiolytiques et antidépresseurs peuvent être instaurés à cette occasion [68].

Tous les antipsychotiques peuvent entraîner des troubles cognitifs et toucher tant la mémoire, que l'apprentissage ou les fonctions motrices. Ils peuvent altérer les fonctions cognitives dès le premier épisode de schizophrénie, ce qui est lié à un mauvais pronostic de la pathologie. L'effet cognitif des antipsychotiques est complexe et peut être influencé par les niveaux initiaux de capacité cognitive, d'anxiété, de l'humeur, de symptômes positifs et négatifs, chez les patients atteints de schizophrénie.

Les performances cognitives sont négativement influencées par les doses élevées de médicaments à fortes propriétés anticholinergiques et à fort blocage du récepteur D₂. En effet, alors que la rispéridone et l'halopéridol peuvent altérer la fonction cognitive par une diminution de la transmission de la dopamine, la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine sont également délétères au niveau cognitif, peut-être par le biais d'une activité anticholinergique puissante.

En outre, la co-administration de médicaments anticholinergiques pour le traitement des SEP peuvent amplifier l'effet pernicieux des antipsychotiques sur la cognition [66].

d. Neurovégétatifs

Les effets indésirables neurovégétatifs interviennent via le système adrénergique et plus particulièrement les récepteurs α_1 . Ils impliquent sédation, palpitations et hypersialorhée (effet très marqué pour la clozapine ayant une action anti- α_1 , anti- α_2 , et agoniste M_4). L'olanzapine, également agoniste muscarinique M_4 entraîne également ces cas de salivation excessive. Bien qu'anticholinergiques, ces deux molécules induisent une hypersialorhée liée à l'hypomotilité gastrique et au trouble de la déglutition. La sédation peut être associée aux propriétés sérotoninergiques des antipsychotiques, et leur action sur le récepteur H_1 . Cette propriété peut être recherchée afin d'encadrer une crise d'agitation, particulièrement avec la chlorpromazine, la loxapine, la cyamémazine, ou la lévomépromazine. Les ASG sont moins sédatifs que les APG, hormis la clozapine [68].

L'hypotension orthostatique (ou posturale) s'observe fréquemment lors de la prise d'antipsychotiques. Elle peut même se compliquer de syncopes. L'hypotension orthostatique est médiée par le blocage des récepteurs α_1 et prend son ampleur lors de l'administration d'antipsychotiques ayant une grande affinité avec ce récepteur, tels que la rispéridone, la quétiapine, l'halopéridol et la chlorpromazine selon les modèles animaux. Chez les êtres humains, la clozapine augmente le risque d'hypotension, en particulier au début du traitement, ce qui explique l'emploi de faibles doses initiales et une lente titration [66].

Les effets anticholinergiques périphériques entraînent xérostomie, constipation, sécheresse oculaire, hyperthermie, troubles de la miction, troubles de l'accommodation avec mydriase et risque de glaucome à angle fermé. Ainsi l'association de correcteurs anticholinergiques aux antipsychotiques à forte composante anticholinergique (clozapine, olanzapine, quétiapine) est fortement déconseillée, car elle amplifie le risque de survenue et l'importance de ces effets secondaires, a fortiori chez le sujet âgé.

La clozapine plus particulièrement, est le plus anticholinergique des antipsychotiques et, bien devant le risque d'agranulocytose très connu et bénéficiant d'une surveillance accrue (mortalité de 2,2 à 4,2 %), existe un risque d'hypomotilité gastro-intestinale pouvant se compliquer d'iléus et mener au décès du patient (mortalité de 15,0 à 27,5 %). La constipation est un effet indésirable présent chez 32 % des patients sous clozapine et la co-prescription d'anticholinergiques doit être bannie, car significativement associée à une incidence augmentée d'iléus et de mortalité. La prévention de la constipation chez le patient atteint de trouble schizophrénique est fondamentale, et doit impliquer l'utilisation de règles hygiéno-diététiques et de laxatifs à doses suffisantes de façon préventive [70], [71].

Enfin le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une complication potentiellement fatale du traitement par antipsychotiques, caractérisé par une fièvre et une rigidité musculaire sévère. L'incidence actuelle du SMN est évaluée à 0,01% - 0,02%. Malgré une fréquence en baisse, les SMN demeurent une source importante de morbidité et de mortalité chez les patients sous antipsychotiques [72].

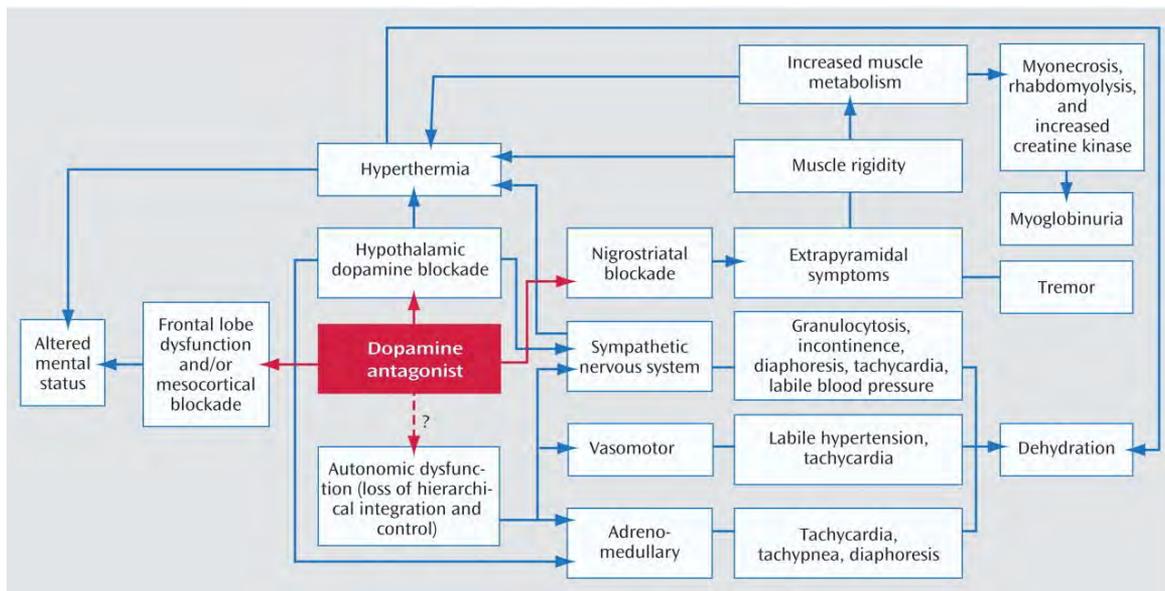


Figure 17 : Physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques [72]

Cliniquement, la phase d'installation est rapidement progressive, marquée par l'apparition ou l'accentuation des effets extrapyramidaux des neuroleptiques. La phase d'état, atteinte en moyenne en 2 jours, associe des signes généraux, des signes neuromusculaires, des troubles de la conscience et des signes biologiques évocateurs. Bien que la présentation clinique varie selon les cas de SMN, la plupart des cas se présentent avec une rigidité musculaire, une hyperthermie, une altération de la conscience et une instabilité neurovégétative [73].

Bien que les mécanismes métaboliques précis des SMN ne soient pas connus parfaitement, le blocage dopaminergique induit par les antipsychotiques joue probablement un rôle déclencheur crucial dans la maladie. Cette hypothèse est étayée par plusieurs éléments de preuve :

- ∞ Tous les médicaments associés au SMN produisent un blocage des récepteurs de la dopamine
- ∞ Le risque de SMN semble être corrélé à l'affinité des médicaments au récepteur de la dopamine
- ∞ Des médicaments dopaminergiques ont été utilisés dans le traitement des symptômes du SMN

- ∞ Les patients présentant des lésions du tractus dopaminergique central développent des syndromes partageant de nombreuses caractéristiques cliniques avec le SMN

Le SMN peut survenir aussi bien avec des APG qu'avec des ASG. Sa prise en charge implique un retrait immédiat de l'agent causal, après quoi un traitement d'urgence vitale est instauré, après transfert en réanimation [72].

e. Cardiaques

Les antipsychotiques provoquent un allongement de l'intervalle QT, exposant à un risque torsadogène qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire, voire de mort subite. En pratique, le risque d'arythmie cardiaque est à prendre en compte lorsque l'intervalle QT_{corrigé} dépasse 440 ms chez l'homme et 450 ms chez la femme. Un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme engendre un risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves (torsades de pointe, fibrillation ventriculaire) se manifestant par des syncopes ou une mort subite.

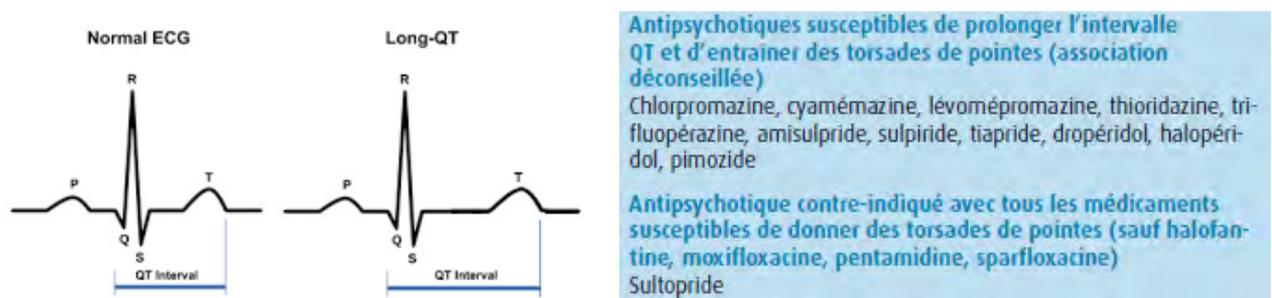


Figure 18 : Allongement de l'intervalle QT et antipsychotiques susceptibles de l'induire [74]

Ainsi, le risque torsadogène concerne des sujets porteurs d'un allongement du QT qui peut être congénital (à rechercher), ou acquis (par prise d'un médicament allongeant l'intervalle QT). Il sera amplifié par une hypokaliémie et une bradycardie. Dans une étude menée à l'UMD Henri colin de Villejuif publiée en 2012, la prévalence du syndrome QT long était de 40 %, dont 6 % supérieur à 500 ms, donc présentant un risque important d'arythmie par torsades de pointes. Ce constat s'explique par des co-prescriptions multiples de médicaments allongeant le QT, chez le patient psychiatrique chimiorésistant. Par conséquent, la surveillance de ce paramètre doit être renforcée en UMD [74], [75].

En outre, la structure cardiaque des patients schizophrènes sous antipsychotiques semble altérée. Des preuves précliniques montrent que les antipsychotiques peuvent provoquer une fibrose et une inflammation du myocarde chez le modèle murin [76], mais on ignore si c'est le cas chez les patients. Ainsi une étude très récente publiée par Pillinger *et al.* en 2019, a cherché à déterminer s'il

existait des signes de fibrose et/ou d'inflammation cardiaque en utilisant l'IRM cardiaque chez des patients traités. Les participants étaient en bonne forme physique et appariés selon l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle, l'IMC, l'HbA1c, l'ethnicité et l'activité physique. Ainsi, les patients atteints de schizophrénie présentaient une altération caractéristique du tissu myocardique (Figure 19) : en séquence pondérée T1 à l'IRM, était observée une augmentation du signal du myocarde de manière diffuse, compatible avec une fibrose dans la schizophrénie, par rapport aux volontaires sains ($p = 0,02$).

Ces résultats suggèrent un processus myocardique fibro-inflammatoire diffus et précoce, indépendant des facteurs de risque cardio-vasculaires établis, et susceptible de contribuer à la surmortalité cardiovasculaire associée à la schizophrénie [77].

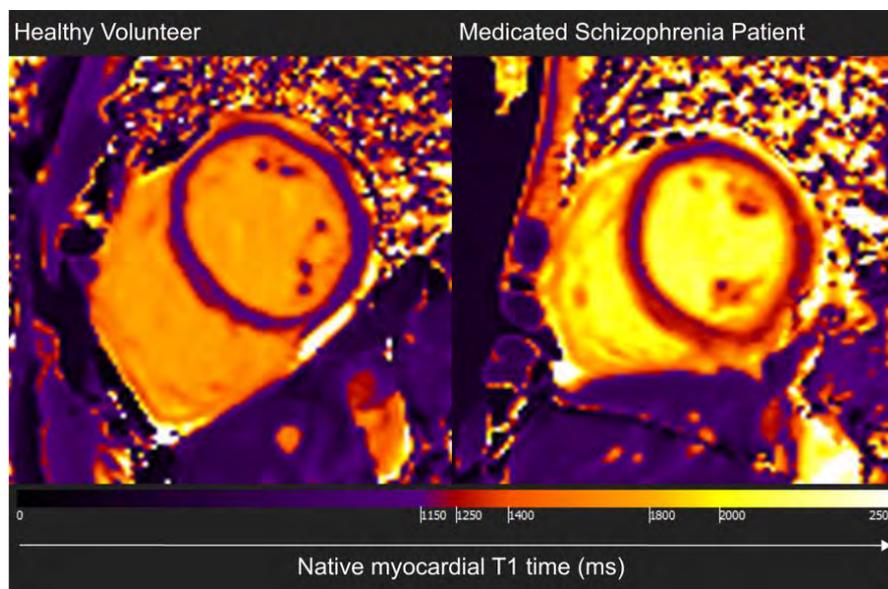


Figure 19 : Images d'IRM cardiaques ventriculaires en coupes transversales montrant les différences entre les séquences pondérées en T1 natives du myocarde pour un volontaire sain et pour un patient sous traitement [77]

f. Hématologiques

L'effet hématologique des antipsychotiques le plus redoutable est l'agranulocytose (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,5 G/L). Elle s'observe chez 0,4 % à 1 % des patients traités par clozapine, et bénéficiant d'une surveillance hebdomadaire de leur numération de formule sanguine (NFS). Dans 80 % des cas, l'agranulocytose se déclare dans les 18 premières semaines de traitement. Son mécanisme n'est pas clairement élucidé, mais il pourrait avoir une composante auto-immune comme le suggère son apparition plus rapide lors de la réintroduction de clozapine, et la présence d'immunoglobulines M (Ig M), anticorps spécifiques, chez les patients développant une agranulocytose.

L'emploi de fortes doses de phénothiazine est également associé à un risque d'agranulocytose. Environ un patient sur 10 000 en présentera une, et 10 % une leucopénie bénigne. Ce risque diminue nettement avec l'utilisation de doses modérées. Cette agranulocytose induite par les phénothiazines se produit 10 à 90 jours après l'introduction du traitement et s'observe surtout chez les femmes âgées. Son mécanisme serait dû à une toxicité directe sur la moelle osseuse.

L'agranulocytose provoquée par la clozapine et les phénothiazines est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Elle nécessite une prise en charge spécifique [68].

g. Recommandations de suivi des patients

Le 29 octobre 2018, et après une première parution en 2010, l'ANSM renouvelle sa mise en garde quant aux mesures de suivi cardiométabolique des patients sous antipsychotiques. Cette alerte déplore « un respect insuffisant de la surveillance biologique des patients traités par antipsychotiques » et rappelle les recommandations en vigueur :

« Un traitement par antipsychotiques peut être à l'origine d'une prise de poids et de troubles métaboliques tels que diabète et/ou dyslipidémie. Aussi, sa mise en place et son adaptation exigent une collaboration étroite entre le psychiatre et le médecin généraliste afin d'assurer une prise en charge optimale du patient.

Avant le traitement, il est recommandé de :

- ∞ Rechercher les facteurs de risque du patient (antécédents médicaux, traitements en cours, hygiène de vie)
- ∞ Pratiquer des bilans cliniques et biologiques (calcul de l'indice de masse corporel, mesure du périmètre ombilical, mesure de la pression artérielle, dosages à jeun de la glycémie, du cholestérol (total, HDL, LDL et triglycérides)
- ∞ Informer les patients et leur entourage de la nécessité de consulter rapidement, en cas de survenue de symptômes évocateurs d'un diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids)

Pendant le traitement, une surveillance étroite devra porter sur le poids, la glycémie, la pression artérielle et le bilan lipidique. La stratégie de surveillance dépend des facteurs de risque trouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement, et du traitement antipsychotique instauré.

En cas d'anomalies détectées pendant le traitement :

- ∞ Il est recommandé de rappeler aux patients les règles hygiéno-diététiques
- ∞ La prise en charge thérapeutique doit faire intervenir médecin traitant et psychiatre et peut amener, dans certains cas, à orienter le patient vers un spécialiste » [78]

Ainsi la surveillance de ces traitements doit être pluridisciplinaire et renforcée, les patients atteints de pathologie mentale sévère présentant un risque accru de morbi-mortalité par rapport à la population générale, accompagné d'une réduction de l'espérance de vie de 15 à 30 ans. Des recommandations issues d'un travail de consensus [30], [79] font foi en matière de suivi cardiométabolique, et définissent les démarches qu'il est nécessaire de mettre en place pour tout patient sous antipsychotique(s) [30].

	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire personnelle/familiale	x					x
Poids et IMC	x	x	x	x	x	
Périmètre abdominal	x	x				x
Glycémie à jeun	x			x		x
Evaluation d'une anomalie lipidique	x			x		x
ECC ^b	x	x				x
Pression artérielle	x			x		x

^aLa fréquence des intervalles peut être plus rapprochée en fonction des données cliniques.
^bUn ECG de base est fortement recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire.

Tableau 9 : Recommandations de suivi des patients sous antipsychotiques [30]

v. Stratégies de prescription des antipsychotiques dans la schizophrénie

a. Conduite du traitement en phase aiguë et à long terme

La *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) a publié en 2012 les dernières recommandations émanant d'un consensus mondial concernant les stratégies de prescription et de monitoring des antipsychotiques. La société savante recommande ainsi, lors de la survenue d'un premier épisode schizophrénique, d'introduire un antipsychotique à la dose efficace la plus faible possible, et avec beaucoup de prudence, en scrutant l'apparition de SEP. Le choix de l'antipsychotique sera adapté au patient, à ses comorbidités, à son état clinique, cependant les patients naïfs de traitement répondent aux antipsychotiques plus rapidement et sont plus sensibles aux effets secondaires. Par conséquent, les recommandations orientent vers l'instauration d'un ASG en première intention. Les posologies seront augmentées progressivement, et jamais plus rapidement que la

tolérance ne le permet, jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique à dose minimale efficace.

Les causes de rechutes les plus mises en lumière sont la non-observance du traitement, la consommation de substances illicites et l'avènement d'événements de vie stressants pour le patient. Des études ont montré la supériorité des ASG dans l'alliance thérapeutique avec le patient, au vu de la réduction des SEP qu'ils engendrent [57]. Ainsi, même si les APG restent recommandés dans les épisodes aigus ou en traitement de la crise, les ASG préconisés en première intention au vu d'une meilleure balance bénéfices/risques sont : l'amisulpride, l'aripiprazole, la rispéridone et l'olanzapine.

Un traitement continu est indispensable dans le cadre d'une schizophrénie, afin de prévenir les rechutes, les réhospitalisations et de maintenir une qualité de vie pour le patient. Sa durée doit être au minimum d'un à deux ans après un premier épisode psychotique, deux à cinq ans après un second épisode, et le traitement doit être suivi de façon chronique pour des patients ayant présenté plusieurs épisodes. Le choix de l'antipsychotique doit alors intégrer l'expérience clinique des précédents traitements et les effets indésirables rapportés. La monothérapie doit être privilégiée.

Les orientations posologiques recommandées par la WFSBP sont détaillées dans le Tableau 10 ci-dessous [79], [80].

Antipsychotique	Premier épisode aigu de schizophrénie		Multiple épisode aigu de schizophrénie		Dose maximale (mg/jour)
	Dose cible (mg/jour)	Recommandation par la WFSBP	Dose cible multiple épisode (mg/jour)	Recommandation par la WFSBP	
ASG					
Amisulpride	100-300	2	400-800	1	1200
Asénapine	5-10	-	5-20	1-2	20
Aripiprazole	15-(30)	2	15-30	1	30
Clozapine	100-250	2	300-800	1-2	900
Ilopidone	4-16	-	4-24	1-2	32
Lurasidone	40-80	-	40-120	3	120
Olanzapine	5-15	1	5-20	1	20
Quétiapine	300-600	1	400-800	1	800
Rispéridone	1-4	1	3-10	1	16
Ziprasidone	40-80	2	80-160	1	160
Zotépine	50-150	-	100-250	3	450
APG					
Chlorpromazine	300-500	-	300-1000	-	1000
Fluphénazine	2,4-10	-	10-20	-	20-(40)
Flupenthixol	2-10	-	10-20	-	60
Halopéridol	1-4	2	3-15	2	40
Pérazine	100-300	-	200-600	-	1000
Perphénazine	6-36	-	12-42	-	56
Pimozide	1-4	-	2-12	-	16
Zuclopenthixol	2-10	-	25-50	-	75

Tableau 10 : Doses recommandées pour les antipsychotiques oraux selon la WFSBP et niveaux de consensus [57]

Malgré les recommandations, un débat persiste quant à l'utilisation d'un APG ou d'un ASG en première indication. Dans tous les cas, une stratégie de traitement individualisée doit prendre en compte à la fois les symptômes actuels, les

affections concomitantes, les antécédents thérapeutiques et les effets indésirables, ainsi que le choix et les attentes du patient. En outre, les objectifs aigus et à long terme et les effets des médicaments doivent être équilibrés [81].

<i>Profil de la maladie</i>	<i>Profil du patient</i>	<i>Profil du médicament</i>
Histoire de la maladie	Vulnérabilité aux effets indésirables	Efficacité
Evolution	Tolérance aux effets indésirables	Tolérance induite (à court et long terme)
Réponse antérieure au traitement	<i>Insight</i> et attitude face à la maladie	Formulation galéniques disponibles
	Préférences de traitement	Monitoring nécessaire
	Comorbidités psychiatriques et somatiques	Coût et disponibilité
	Consommation de substances illicites	Pharmacocinétique
	Soutien des proches	

Tableau 11 : Paramètres à prendre en compte lors du choix de l'antipsychotique [81]

b. En cas de résistance : la clozapine

La schizophrénie est considérée comme résistante en cas de non amélioration ou de diminution insuffisante des symptômes positifs après administration de deux traitements antipsychotiques à doses suffisantes et pendant au moins 6 à 8 semaines. C'est donc un traitement de troisième ligne. Une évaluation de l'observance de ces traitements peut être mesurée par un dosage plasmatique [57].

La clozapine a été introduite dès 1972, mais retirée du marché en 1975 à cause du risque d'agranulocytose. Elle fut réhabilitée ultérieurement, en 1988, grâce aux travaux de *Kane et al.* [82] sur la schizophrénie résistante. Depuis cette étude, la clozapine est considérée comme le meilleur traitement pour les patients résistants. En outre, la clozapine s'est révélée supérieure aux antipsychotiques de deuxième génération, et sa supériorité a été démontrée dans des études ultérieures [81].

Cette molécule possède un des profils de fixation les plus complexes de toute la psychopharmacologie. Elle est antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} et D₂ mais au moins 13 autres actions ont été identifiées (Figure 20).

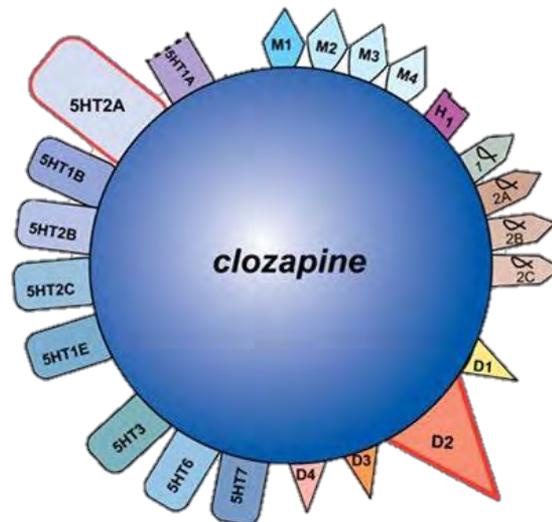


Figure 20 : Profil pharmacologique de la clozapine [9]

La clozapine induit l'obtention d'un « éveil » : un retour à un niveau de fonctionnement cognitif, interpersonnel et professionnel quasi normal. Il s'agit du seul antipsychotique dont la diminution du risque suicidaire dans la schizophrénie a été prouvée [83], [84]. Elle permet de surcroît un très bon contrôle de la violence et de l'agressivité dans les cas difficiles. Néanmoins, la clozapine est un antipsychotique pouvant faire peser un risque vital aux patients, en raison d'une agranulocytose survenant dans 0,5 à 2 % des cas.

Le métabolisme de la clozapine dépend du CYP1A2, dont l'activité est soumise à un polymorphisme génétique. Elle sera donc très variable d'un patient à un autre, d'où la nécessité de se fier aux dosages plasmatiques afin d'assurer une couverture thérapeutique chez le patient difficile. La réponse au traitement est corrélée à la concentration plasmatique, et une basse clozapinémie est ainsi retrouvée chez les patients non répondeurs. En effet, il arrive que l'augmentation de posologie de la clozapine, même au-delà de la dose maximale autorisée, ne permette pas d'obtenir des taux sériques suffisants. Chez ces patients qui sont souvent des hommes jeunes fumeurs, il existe une hyperactivité du CYP1A2 responsable d'une dégradation très rapide de la clozapine avec des taux sanguins particulièrement bas. En outre, de nombreux médicaments et substances exogènes sont métabolisés via les mêmes enzymes d'où l'apparition de nombreuses interactions (Tableau 12) [85]–[87].

Médicament	Mécanisme/Effet prévu	Commentaires/Recommandations
Caféine	Inhibition compétitive du métabolisme de la clozapine (au niveau du CYP1A2) ↑ C _p clozapine	Un changement dans la consommation de plus d'une tasse de café/jour chez les non fumeurs ou un changement dans la consommation de plus de 3 tasses de café/jour chez les fumeurs peut avoir un impact clinique important. Un essai a rapporté une diminution moyenne des clozapinémies de 47 % chez des patients ayant cessé la consommation de caféine.
Ciprofloxacine	Inhibition CYP1A2 ↑ C _p clozapine de 30 à 500 %	Utiliser levofloxacine, moxifloxacine ou gemifloxacine. Risque d'interaction aussi possible avec la norfloxacine et l'ofloxacine.
Clarithromycine	Inhibition CYP3A4 ↑ C _p clozapine possible	Données contradictoires quant à l'effet de la clarithromycine sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement peu pertinent d'un point de vue clinique.
Érythromycine	Inhibition CYP3A4 ↑ C _p clozapine possible	Données contradictoires quant à l'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement peu pertinent d'un point de vue clinique.
Fluoxétine	Inhibition CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4 ↑ C _p clozapine de 40 à 70 %	Un ajustement à la baisse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Fluvoxamine	Inhibition CYP1A2 ↑ C _p clozapine (5-10 fois par rapport aux valeurs de base)	Un ajustement à la baisse de la dose de clozapine sera nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique. Monitorer le développement d'effets indésirables qui dépendent de la concentration.
Oméprazole	Induction CYP1A2 ↓ C _p clozapine de 50 %	Éviter chez les non-fumeurs. Suggérer un autre inhibiteur de la pompe à protons, tels l'esoméprazole, le pantoprazole ou le rabéprazole.
Paroxétine	Inhibition CYP2D6 ↑ C _p clozapine de 20 à 40 %	Données contradictoires quant à l'effet de la paroxétine sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement non significatif cliniquement.
Phénobarbital	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ C _p clozapine de 30 à 40 %	Un ajustement à la hausse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Phénytoïne	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ C _p clozapine de 65 à 85 %	Un ajustement à la hausse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Rifampicine	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ C _p clozapine de 80 %	Un ajustement à la hausse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Tabac (Fumée du tabac/marijuana)	Induction CYP1A2, UGT ↓ C _p clozapine de 33 à 75 % ↑ C _p clozapine de 57 à 72 % à la cessation	Diminuer la dose de 25 à 40 % dès les 4 premiers jours de cessation tabagique ou d'usage abusif de marijuana.
Valproate	↓ ou ↑ C _p clozapine possible	Données contradictoires quant à l'effet du valproate sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement non significatif cliniquement.

Légende: Cp : concentration plasmatique ; ↓ : diminution ; ↑ : augmentation ; UGT : uridine 5'-diphosphate glucuronotransférases

Note: Le lecteur doit se rappeler que l'impact clinique d'une interaction médicamenteuse peut varier d'un sujet à un autre (âge, sexe, pathologies concomitantes, etc.). Certains polymorphismes génétiques peuvent aussi influencer l'effet qu'aura un inducteur ou un inhibiteur enzymatique.

Tableau 12 : Interactions médicamenteuses avec la clozapine [85]

La clozapine est donc un médicament au profil pharmacologique particulier, et dont la supériorité a été démontrée dans différents cas. Les données disponibles confirment le net avantage du traitement par la clozapine en termes de réduction de la mortalité par rapport aux autres antipsychotiques, notamment les APG, la rispéridone et la quétiapine. Il a également été suggéré qu'une utilisation plus précoce (en tant qu'agent de deuxième intention) puisse être recommandée chez les individus présentant un comportement agressif persistant, et un haut risque suicidaire [88].

Bien que les directives de pratique clinique aient porté la clozapine comme traitement de référence, elle reste sous-utilisée. L'utilisation de clozapine aux États-Unis est par exemple passée de 11 % de toutes les prescriptions d'antipsychotiques, à

seulement 4 % en 15 ans [88]. Les raisons de la réticence des médecins à prescrire de la clozapine ont été évaluées et l'incidence relativement élevée de l'agranulocytose a été principalement citée. Cependant, le suivi hématologique attentif a presque complètement éliminé le risque d'agranulocytose mortelle.

Les coûts supplémentaires associés à la surveillance hématologique n'affectent pas le rapport coût-efficacité de la clozapine, qui a toujours été démontré par rapport à d'autres agents. Des rapports récents ont mis en évidence la nécessité d'informer les professionnels de santé sur les avantages du traitement par clozapine et ont exprimé leur inquiétude quant au fait qu'elle soit encore sous-utilisée, en particulier chez les patients à risque de suicide. Des modèles de pratique pluridisciplinaire dans lesquels les pharmaciens sont davantage impliqués dans les soins aux patients ont été préconisés pour améliorer et optimiser la prescription de clozapine [84], [88].

En effet, une étude publiée en 2009 stipule que confier la supervision de l'instauration et du suivi du traitement par clozapine au pharmacien permet un meilleur accompagnement du patient grâce à des rendez-vous hebdomadaires mais aussi une réduction des coûts, une diminution des polythérapies antipsychotiques, une anticipation des événements iatrogènes et un ajustement optimisé des posologies, tout en soulageant le prescripteur d'une certaine charge de travail [89].

c. Polythérapie versus monothérapie

La polythérapie se définit comme l'utilisation concomitante de deux ou plus antipsychotiques pendant au moins 30 jours. Cette pratique est courante et a été critiquée en raison des preuves limitées en faveur de son utilisation. Par rapport aux monothérapies, les polythérapies ont été associées à une augmentation des taux d'hospitalisation et un allongement de leur durée, une augmentation des doses d'antipsychotiques, un coût de traitement plus élevé et des taux de mortalité augmentés. Cependant, certaines études soulignent les effets positifs que peuvent avoir les polythérapies. La combinaison la plus commune associe un APG à un ASG.

Bien que la polythérapie puisse être supérieure à la monothérapie dans certaines situations cliniques, le niveau de preuve n'est pas suffisant pour en tirer des conclusions fermes. En outre, des posologies excessives sont souvent associées à la polythérapie, ce qui peut entraîner une majoration des effets indésirables tels que le syndrome métabolique, les troubles cognitifs, les SEP et les troubles cardiovasculaires. La majorité des études n'apportent pas de preuves quant à l'efficacité et la tolérance de l'association avec un autre antipsychotique, même si des stratégies d'association de la clozapine avec l'amisulpride, la loxapine et l'aripiprazole pourraient apporter un bénéfice à certains patients (par exemple une amélioration des paramètres métaboliques sous aripiprazole). Que la polythérapie soit une option thérapeutique valable, ou un «*dirty little secret*» [90], le niveau de preuves scientifiques reste insuffisant afin de justifier ces pratiques.

Le taux médian de polythérapies était de 19,6% lors d'une revue systématique et globale de la littérature parue en 2012. En outre, la fréquence de l'utilisation des anticholinergiques et des benzodiazépines en traitements adjuvants est augmentée lors d'une co-prescription d'antipsychotiques. Enfin, une étude menée en 2017 en Tunisie a conclu que la polythérapie avait un faible taux de tolérance et que tous les patients présentaient des effets indésirables. L'observance du traitement était meilleure avec la monothérapie (88% contre 45%) et le nombre d'hospitalisations était inférieur avec une moyenne de 3 contre 10.

Les recommandations du WFSBP sont de privilégier la monothérapie [86], [91]-[93].

vi. Monitoring des patients sous antipsychotiques

a. Dosages plasmatiques

Il est utile de mesurer la concentration plasmatique des antipsychotiques lorsque le patient a atteint le résultat clinique souhaité, ou lors de la titration. En cas d'aggravation des symptômes, de rechute ou d'effets indésirables aux médicaments, la concentration plasmatique sera nécessaire pour savoir si la cause est liée à la non-observance, ou aux interactions métaboliques.

La relation dose-concentration-effet des médicaments antipsychotiques varie considérablement entre les individus et les molécules utilisées. Il y a plusieurs facteurs à ce haut niveau de variabilité comme par exemple : le CYP2D6 pour la rispéridone, le tabagisme pour la clozapine et l'olanzapine, les habitudes alimentaires etc. Avec seulement 29-45 % de concentrations dans les valeurs cibles, un monitoring a été recommandé pour la clozapine, l'olanzapine, l'amisulpride, l'aripiprazole, la quétiapine, et la rispéridone.

Le dosage des concentrations plasmatiques des antipsychotiques vise à réduire la variabilité de l'exposition, à améliorer la réponse clinique, à détecter les concentrations potentiellement toxiques et à fournir des informations sur l'observance thérapeutique du patient. Ce monitoring est particulièrement utile :

- ∞ Lorsqu'une non-observance est suspectée
- ∞ Face à l'apparition d'effets secondaires
- ∞ Lorsque la réponse clinique est inadéquate
- ∞ S'il existe des différences génétiques connues pouvant entraîner des concentrations inhabituellement basses ou élevées
- ∞ Si les médicaments co-administrés modifient les concentrations d'antipsychotique [94], [95].

b. Monitorage de la clozapine : une nécessité clinique

En cas de schizophrénie résistante, la clozapine est une molécule de dernier recours. L'optimisation de ce traitement revêt donc toute son importance face à l'absence d'alternatives thérapeutiques valables en cas de non-réponse. Ainsi, le monitoring thérapeutique des médicaments correspond au suivi des concentrations plasmatiques afin d'éclairer la prescription, et elle est d'une importance capitale lors de l'administration de clozapine.

La clozapinémie variera notamment selon, l'âge, le sexe, le poids, l'origine ethnique. Pour une dose fixe de clozapine la concentration plasmatique augmente avec l'âge (1 % par an) et les femmes, ayant une activité du CYP1A2 et un débit sanguin hépatique plus faible, atteignent une concentration moyenne de 43 % plus élevée que les hommes [33].

Le CYP1A2 peut être induit par les hydrocarbures polycycliques aromatiques issus de la combustion du tabac et de la marijuana, mais également par les viandes grillées, les brocolis et les choux de Bruxelles. L'inductibilité du CYP1A2 est en grande partie conditionnée par un polymorphisme de l'intron 1, dénommé CYP1A2*1F. Chez les fumeurs, les porteurs à l'état homozygote ont une activité du CYP1A2 environ 40% plus élevée que chez les autres fumeurs. L'induction du CYP1A2 entraînée par les hydrocarbures n'est pas corrélée à la quantité de cigarettes fumées quotidiennement. Cependant, une moindre variation dans la consommation de tabac, entraîne une variation inéluctable de la concentration plasmatique de clozapine. Des cas de convulsions et de pneumopathies d'inhalation ont été décrits après sevrage tabagique. En conséquence, il convient de diminuer la dose de clozapine de 40 % en 4 jours chez les patients qui arrêtent de fumer 20 cigarettes ou plus par jour [33].

Le polymorphisme CYP1A2*1F est un polymorphisme dont la fréquence allélique est de 0,70 chez les caucasiens et 0,65 chez les asiatiques. Ainsi, les patients asiatiques atteindront une concentration plasmatique deux fois plus élevée que les caucasiens.

L'intervalle thérapeutique des concentrations plasmatiques est corrélé à la réponse clinique, et il est utilisé avec la clozapine dans le traitement de la schizophrénie. Le monitoring thérapeutique permet d'atteindre une concentration cible plus rapidement chez des patients réfractaires à la pharmacothérapie de première ligne. Ainsi le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse clinique pourra être réduit, diminuant la durée de l'hospitalisation.

Une complexité supplémentaire entre en jeu car la clozapine et la norclozapine (son métabolite principal) possèdent des effets pharmacologiques distincts : la norclozapine est plus sédatrice et responsable de plus d'effets secondaires métaboliques que la molécule mère. Cette ambivalence permet d'agir pharmacologiquement en cas de réponse partielle à la clozapine et d'augmenter les

concentrations plasmatiques de clozapine, grâce à un puissant inhibiteur du CYP1A2 comme la fluvoxamine (antidépresseur).

Finalement, les dosages plasmatiques de la clozapine permettent de vérifier l'observance d'un patient présentant des signes de décompensation, de comprendre pourquoi un patient ne répond pas au traitement, ou pourquoi il développe des effets secondaires marqués à des posologies usuelles, et de monitorer l'évolution des clozapinémies au cours d'interactions médicamenteuses. La persistance de clozapinémies très faibles malgré une augmentation posologique doit faire soupçonner un phénotype de métaboliseur rapide, et potentiellement faire demander un génotypage du CYP1A2 [85], [96].

c. Pharmacogénétique

L'étude pharmacogénétique de l'efficacité et de la tolérance des traitements médicamenteux a pour objectif, à terme, une optimisation individuelle et une médecine personnalisée. Le CYP2D6 est responsable du métabolisme de nombreux médicaments, dont bon nombre d'antipsychotiques utilisés dans la schizophrénie. Son altération peut induire une vulnérabilité pour le patient, amplifier la gravité clinique et modifier la réponse au traitement. Les recommandations internationales évoquent un arbre de décision quant à l'utilisation du génotypage en pratique clinique :

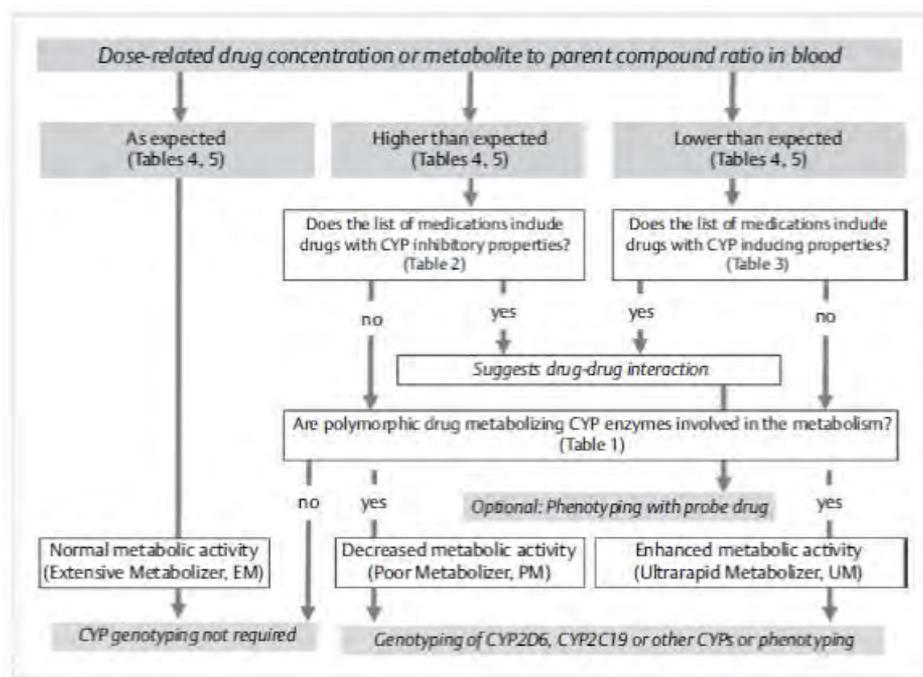


Figure 21 : Algorithme de recours au génotypage du CYP450 [95]

En ce qui concerne la clozapine et sa métabolisation par le CYP1A2, l'indication du test de génotypage est la résistance à la clozapine chez les

psychotiques fumeurs en présence de concentrations plasmatiques basses inexplicables.

Ainsi, les patients schizophrènes fumeurs non-répondants à la clozapine, et avec une faible concentration plasmatique malgré un traitement mené aux doses habituelles sont concernés. Le génotypage permettra alors de confirmer qu'il s'agit bien de métaboliseurs ultra-rapides du CYP1A2, car le rendu de résultats démontre qu'ils sont homozygotes pour l'allèle *1F (CYP1A2*1F/(CYP1A2*1F)). L'activité métabolique du CYP1A2 est alors très élevée, ce qui explique un sous dosage plasmatique en clozapine. Dans ce cas une augmentation des doses sera conseillée, elle entraînera une amélioration de leur état clinique via l'augmentation de la clozapinémie.

En raison de la fréquence élevée de fumeurs chez les patients atteints de schizophrénie (> 80%), et de la fréquence élevée du polymorphisme du CYP1A2 (environ 45% des homozygotes A/A 10% des homozygotes C/C), le génotypage de ce cytochrome a des implications cliniques importantes pour le traitement de patients atteints de schizophrénie sous clozapine [96]-[99].

b. Traitements adjuvants

i. Anxiolytiques et hypnotiques

L'anxiété et l'insomnie sont récurrentes chez le patient atteint de trouble schizophrénique : un sentiment d'insécurité et l'impression que la plupart des événements ont un caractère menaçant sont fréquents. Les benzodiazépines peuvent être associées aux antipsychotiques afin de soulager l'insomnie et l'anxiété, et peuvent couvrir la période durant laquelle l'antipsychotique prescrit n'est pas encore pleinement efficace. Cependant, les benzodiazépines à demi-vie longue n'apportent aucun bénéfice particulier et semblent être associées à une augmentation de la mortalité. Elles ne doivent pas être employées en cas de pathologie mentale sévère.

En outre, le délai et la durée d'action des benzodiazépines chez les psychotiques restent imprécis : selon certaines études, si leur efficacité peut apparaître rapidement, l'effet thérapeutique disparaît aux alentours de la 4^{ème} semaine de traitement, ce qui peut s'expliquer par les phénomènes d'accoutumance, caractéristiques de cette classe pharmacologique. Enfin, ces molécules possèdent également des effets indésirables intrinsèques : sédation, troubles mnésiques, effets paradoxaux... [57], [100].

ii. Antidépresseurs

En pratique réelle, l'association antipsychotique-antidépresseur est une stratégie souvent utilisée lorsque des symptômes dépressifs ou négatifs prédominent, ou bien lorsque des symptômes anxieux sont présents. La combinaison d'antipsychotiques et d'antidépresseurs peut être efficace pour traiter les symptômes négatifs de la schizophrénie, mais la qualité et la quantité des études disponibles actuellement sont encore trop limitées pour permettre d'aboutir à des recommandations à haut niveau de preuve [86], [101].

iii. Thymorégulateurs

Parmi les différents traitements adjuvants dans la schizophrénie, les thymorégulateurs incluent le lithium et les anticonvulsivants. Cependant aucune étude ne valide une quelconque association antipsychotique-thymorégulateur dans la schizophrénie, même si les thymorégulateurs peuvent induire une synergie des effets pharmacologiques des antipsychotiques. En effet, les thymorégulateurs sont régulièrement prescrits en pratique courante au patient atteint de trouble schizophrénique, ce qui lui permettrait de mieux contrôler son impulsivité et son agressivité.

Une étude menée dans l'état de New-York a comptabilisé un pourcentage de patients sous thymorégulateurs de 50 %. Le divalproate de sodium et les sels de lithium sont les deux thymorégulateurs les plus utilisés dans la schizophrénie. La dose moyenne de traitement régulateur de l'humeur est alors assez importante. Le bénéfice attendu de l'adjonction des thymorégulateurs dans la schizophrénie, c'est-à-dire un meilleur contrôle de l'impulsivité et de l'agressivité doit être évalué au regard des effets secondaires induits [102].

iv. Anticholinergiques

Les SEP induits par les antipsychotiques sont aujourd'hui bien documentés. Leur prise en charge participe à l'optimisation de l'adhérence au traitement par le patient, et à la diminution de la fréquence des rechutes. Les recommandations de consensus préconisent en première intention la baisse de l'antipsychotique à l'origine des SEP, ou une substitution vers un antipsychotique présentant moins d'effets secondaires. En second lieu, il est recommandé d'introduire un antiparkinsonien.

Cependant, ces anticholinergiques ont eux aussi leurs propres effets indésirables atropiniques périphériques et centraux, cumulatifs et dose-dépendants (xérostomie, constipation, rétention urinaires, chutes...) pouvant entraver la bonne observance du traitement. En outre, l'utilisation d'anticholinergiques chez le patient atteint de trouble schizophrénique est corrélée à une diminution plus importante des fonctions cognitives. La balance

bénéfices/risques doit donc être étudiée à l'instauration de ces traitements, et fréquemment réévaluée lors de tout changement de traitement.

Par ailleurs, l'indication de ces traitements est parfois trouble. Une étude menée à l'EP Charcot en 2014 a démontré que seuls 33 % des indications de ces anticholinergiques sont justifiées au vu de l'AMM. Il est important de rappeler que ces médicaments ne doivent pas être prescrits avec les antipsychotiques ayant une forte activité anticholinergique (la famille des dibenzodiazépines : clozapine, olanzapine, quétiapine), car ils entraînent une majoration des effets indésirables par redondance pharmacologique [103]-[105].

v. Laxatifs

La constipation est un phénomène fréquent chez le patient atteint de trouble schizophrénique, où elle atteint une prévalence de 40 %, alors qu'elle n'est que de 2 à 27 % en population générale. Les conséquences sont multiples et vont de la non-adhérence au traitement à l'iléus potentiellement fatal. Dans la thèse du Dr Agathe Morin soutenue le 5 octobre 2017 à Marseille [106], une étude sur les troubles digestifs induits par les antipsychotiques a été menée. Elle montre que le délai médian de survenue des troubles digestifs était d'un mois après l'initiation ou la modification de la prescription d'antipsychotique. La Figure 22 décrit les troubles observés, accompagnés de leur niveau de gravité (on observe une majorité d'effets graves entraînant une hospitalisation).

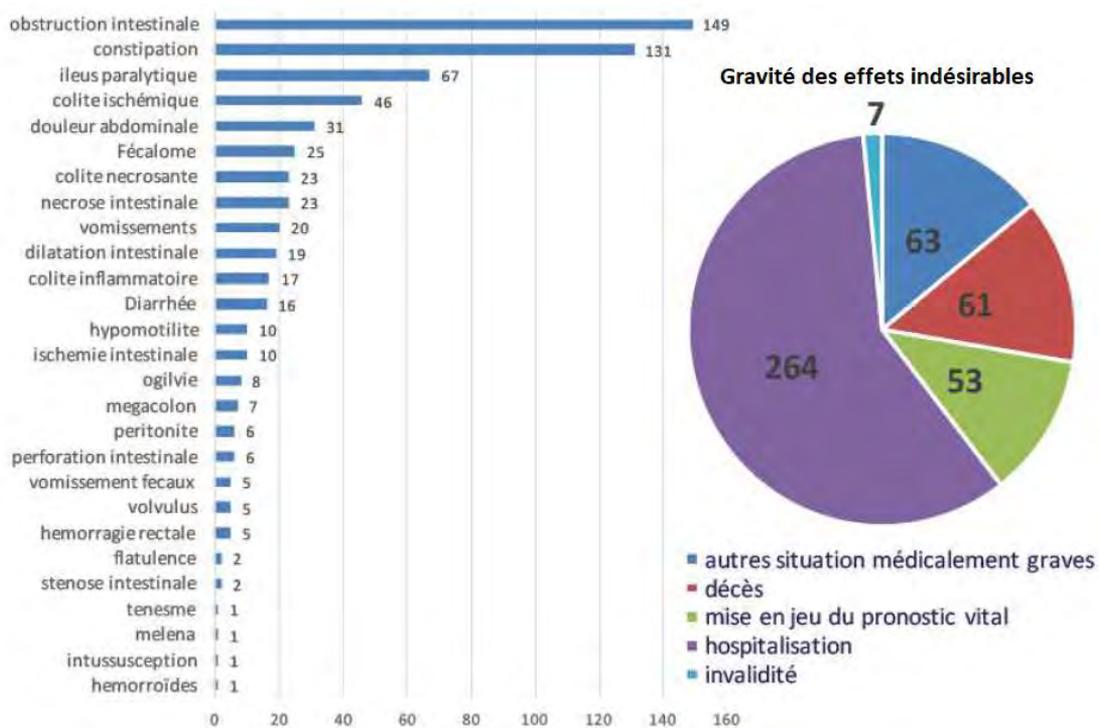


Figure 22 : Survenue et gravité des troubles digestifs après prescription d'antipsychotiques [106]

Les principaux antipsychotiques en cause étaient la cyamémazine, l'halopéridol, la loxapine et la lévomépromazine, suivis de près par la rispéridone, la clozapine et l'olanzapine. 50,9 % des patients étaient sous polythérapie antipsychotique (dont 43,4 % avaient une association APG +ASG). En termes de troubles digestifs iatrogènes induits par des non neuroleptiques, l'impact le plus prégnant est celui des anticholinergiques : 78 % des patients présentant des troubles de la digestion de l'étude avaient au moins un médicament anticholinergique sur leur ordonnance.

En conséquence, une prévention systématique est recommandée lors de la prescription de ces molécules à risques, et la prescription de médicaments accentuant la constipation doivent être réduits au maximum. Des règles hygiéniques et la prescription de laxatifs de manière préventive doivent s'y associer. La prise en charge de ces troubles digestifs doit être pluriprofessionnelle et peut s'appuyer sur l'anamnèse, l'imagerie et l'examen clinique [106], [107].

c. Alliance thérapeutique avec le patient et observance

Les recommandations concernant la prescription des antipsychotiques à long terme sont très difficiles à respecter en pratique courante. Le patient interrompt fréquemment son traitement de son propre chef, par manque d'*insight*, en raison d'une mauvaise tolérance des effets indésirables, ou d'une alliance thérapeutique insuffisamment établie par le médecin. Un patient sur deux interrompra son traitement de façon prématurée. Il convient donc de favoriser l'observance par des mesures d'éducation thérapeutique portées sur le médicament [57].

Une analyse clinique a montré que la non-observance chez le patient atteint de trouble schizophrénique atteint environ 25 %, et une autre que 74 % des 1493 patients étudiés ont cessé de prendre leur médicament antipsychotique avant la fin de la durée de l'étude, soit 18 mois, dont environ 30 % ont interrompu le traitement de leur propre volonté [109].

Néanmoins, l'observance n'est pas un phénomène en tout ou rien, il existe une graduation entre une observance totale, des oublis dans les prises médicamenteuses, des erreurs de posologie, un refus partiel, ou enfin un refus complet du traitement. L'observance thérapeutique est le seul gage d'un réel effet à long terme, alors que des traitements séquentiels, par interruption volontaire ou pour efficacité insuffisante, pourraient avoir des conséquences délétères [57].

Dans une étude menée en 2015 au Maroc, le support familial se distingue comme étant un élément hautement significatif de la bonne observance. D'autres variables telles que l'âge jeune, le sexe masculin, constituent des facteurs de risque significatifs. Une autre étude sur 867 malades a comparé les caractéristiques sociodémographiques des patients observants et non observants aux traitements, elle

a montré que le seul point de différence était le niveau scolaire bas chez les malades non observants [108].

L'utilisation des antipsychotiques injectables à longue durée d'action, qui sont une option thérapeutique majeure dans la prévention des rechutes, apporte des résultats contradictoires concernant l'intérêt de ces formes galéniques en comparaison avec les formes orales pour le traitement d'entretien de la schizophrénie [108].

2. Traitements non médicamenteux

a. Psychothérapie et réhabilitations

Si les antipsychotiques ont démontré leur efficacité dans la lutte contre les symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations...), la symptomatologie négative (difficultés relationnelles, retrait social...) reste bien souvent compliquée à éradiquer. La réhabilitation psychosociale mise en œuvre auprès des malades mentaux vise à favoriser un fonctionnement autonome optimal du patient.

La psychoéducation vise à transmettre au patient un bon niveau de compréhension de ses troubles et des ressources thérapeutiques disponibles. Un langage commun soignant/patient doit être instauré pour aborder les difficultés et objectifs des soins. La psychoéducation peut être réalisée en groupe, elle favorise alors la prise de conscience collective et le partage d'expériences.

Les thérapies cognitives et comportementales (TCC), ont pour objectifs la réduction des symptômes persistants, en dépit d'un traitement médicamenteux bien suivi. Partant du postulat que les idées délirantes résulteraient d'erreurs d'interprétation en lien avec des biais cognitifs, les TCC visent à modifier ces « erreurs de raisonnement » et surtout les conséquences émotionnelles et comportementales qui en résultent. Ces thérapies individuelles permettent au patient de faire face à ses symptômes de manière plus rationnelle.

Un entraînement aux habiletés sociales permet de développer ces capacités par des exercices portant sur la vie quotidienne. La réhabilitation en établissement de santé dépend de compétences transversales et pluriprofessionnelles. Elle peut engendrer un partenariat entre structure sanitaire et médico-sociale [7].

b. Électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT) consiste en l'induction d'une crise comitiale par administration d'un stimulus électrique à visée thérapeutique sous

anesthésie générale. Elle est principalement utilisée pour des patients atteints de dépression majeure ou de schizophrénie. Ses indications principales dans la schizophrénie sont [109] :

- ∞ État catatonique
- ∞ Épisode aigu non résolutif sous traitement médicamenteux
- ∞ Épisode marqué par une hyperactivité
- ∞ Épisode psychotique du post-partum

Ainsi, dans la schizophrénie, l'ECT est efficace sur la symptomatologie catatonique, l'angoisse, les idées de persécution, l'agitation, l'incurie, etc. Certains facteurs sont prédictifs d'une meilleure réponse aux ECT : le jeune âge, un épisode actuel court, un sous-type paranoïde, une courte durée de la maladie.

L'ECT de maintenance associée aux antipsychotiques représente une réelle opportunité thérapeutique pour les schizophrénies résistantes. Ce type de traitement permet de prolonger sur plusieurs années les effets de l'ECT, dans un but de prophylaxie des récurrences. La fréquence des séances peut être hebdomadaire ou mensuelle, néanmoins les patients atteints de schizophrénie nécessiteraient plus de séances que les patients atteints de dépression : 12 à 20 séances pour une schizophrénie *versus* 4 à 12 séances pour un épisode dépressif majeur.

Les effets de l'ECT sur le cerveau ne sont pas exactement connus, néanmoins une désensibilisation des récepteurs β -noradrénergiques et α_2 -adrénergiques a été mise en évidence. En outre, il a été rapporté une augmentation des activités opioïdes, GABA-ergiques et cholinergiques au cours de la cure.

L'ECT associée à un traitement médicamenteux permet une amélioration des symptômes schizophréniques globale à court terme, mais induit en revanche des troubles cognitifs transitoires. L'association d'ECT au traitement par antipsychotiques permettrait enfin une réduction du temps annuel moyen d'hospitalisation de 80 % chez le patient atteint de trouble schizophrénique résistant, par rapport à l'année précédente [109], [110].

En conclusion, l'ECT présente tout son intérêt dans les psychoses chimiorésistantes, les troubles de l'humeur, la catatonie, la mélancolie... Dans le cadre de la schizophrénie, elle agit en synergie avec la clozapine, médicament connu pour abaisser le seuil épiléptogène des patients. Son utilisation contre-indique la prescription de benzodiazépines, ces dernières étant anticonvulsivantes.

c. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) permet de réaliser une stimulation cérébrale focalisée en modifiant l'excitabilité corticale au

travers du crâne. Un champ magnétique généré de manière intermittente par le passage d'un courant électrique dans une bobine, pénétrera les tissus de surface. Cette thérapeutique est délivrée de manière répétée sur plusieurs jours voire plusieurs semaines.

Cette thérapeutique peut être utilisée en complément des traitements médicamenteux chez le patient atteint de trouble schizophrénique résistant. Globalement, les résultats des études sont intéressants, et suggèrent que la rTMS pourrait avoir une place dans la prise en charge de la schizophrénie, surtout concernant les hallucinations auditives résistantes [7], [111].

Enfin, la rTMS est un traitement interventionnel en cours de développement. Ses indications restent néanmoins limitées : elles concernent les hallucinations résistantes. Elle présente un risque épileptogène, et reste peu développée en France.

3. Cas particulier de l'isolement et de la contention

Ces pratiques ont un statut particulier, du fait de leur objectif : la prévention des conséquences d'une agressivité importante lors d'une crise psychotique. Il ne s'agit pas d'un traitement, mais d'une mesure de sécurité. Elles visent autant à protéger le patient, que l'équipe qui le soigne. La HAS a émis en 2017 une recommandation de bonne pratique à ce sujet.

Ainsi des messages clefs ont été rappelés parmi lesquels :

- ∞ L'isolement est indiqué en dernier recours, pour une durée limitée, et uniquement de manière adaptée, et proportionnée au risque, après une évaluation du patient
- ∞ L'isolement est réalisé sur décision d'un psychiatre
- ∞ À l'initiation de la mesure, l'indication est limitée à 12 heures. Si l'état de santé le nécessite, la décision et la fiche de prescription doivent être renouvelées dans les 12 heures. En cas de prolongation, la décision et la fiche de prescription doivent être renouvelées toutes les 24 heures. Les isolements de plus de 48 heures doivent être exceptionnels
- ∞ Le patient bénéficie au minimum de deux visites médicales par 24 heures
- ∞ L'isolement doit être levé, sur décision médicale, dès que son maintien n'est plus cliniquement justifié
- ∞ À l'issue d'une mesure d'isolement, un temps de reprise en équipe pluriprofessionnelle doit avoir lieu

Comme ces recommandations émanant de la HAS le montrent, beaucoup de mesures incitatives à limiter l'isolement et la contention sont mises en place. Les indications de ces pratiques sont également très encadrées :

- ∞ Prévention d'une violence imminente du patient ou réponse à une violence immédiate, non maîtrisable, sous-tendue par des troubles mentaux, avec un risque grave pour l'intégrité du patient ou celle d'autrui
- ∞ Uniquement lorsque des mesures alternatives différenciées, moins restrictives, ont été inefficaces ou inappropriées, et que les troubles du comportement entraînent un danger important et imminent pour le patient ou pour autrui
- ∞ En dernier recours, pour une durée limitée, et uniquement de manière adaptée, nécessaire, et proportionnée au risque, après une évaluation du patient
- ∞ La mesure doit être pleinement justifiée par des arguments cliniques [112]

Un travail de thèse soutenu en 2017 par le Dr Samuel Porteau, nous indique pourtant que la contention physique en psychiatrie est en recrudescence en France, selon les derniers rapports. Le vécu du soignant a montré l'influence dans la prise de décision d'une mesure de contention, des facteurs liés à la psychopathologie du patient, liés à l'environnement avec la sécurité des locaux et le nombre de soignants [113].

La présence d'espaces d'apaisement, et les moyens humains et matériels mis en œuvre à l'UMD permettent ainsi un recours moindre à ces pratiques qu'en service de secteur.

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux proposés aux patients schizophrènes sont divers et suivent l'objet de recommandations internationales. Néanmoins, les médicaments utilisés impliquant la survenue de nombreux effets indésirables, et les patients hospitalisés en psychiatrie présentant des particularités propres, il convient de sécuriser la prise en charge médicamenteuse au sein de nos établissements de santé.

IV. SÉCURISATION DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE (PECM) EN PSYCHIATRIE

La qualité de la prise en charge médicamenteuse en établissement de soins est primordiale. Pour la favoriser, les OMÉDIT accompagnent tous les établissements, publics et privés et promeuvent une amélioration continue de l'usage des produits de santé.

1. Les OMÉDIT

Les Observatoires des Médicaments, Dispositifs Médicaux et innovations thérapeutiques (OMÉDIT) sont des structures régionales d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique indépendante, placées auprès des agences régionales de santé.

Leur mission est d'accompagner et de mettre en œuvre des démarches de qualité, de sécurité et d'efficience médico-économique liées aux médicaments et aux dispositifs médicaux, auprès des établissements de santé. Garants d'une politique coordonnée de bon usage des produits de santé, les OMÉDIT luttent contre la iatrogénie évitable via plusieurs actions :

- ∞ Information sur le bon usage des produits de santé auprès des professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin du patient
- ∞ Sensibilisation et formation des acteurs régionaux à la démarche qualité de la prise en charge du patient par des produits de santé
- ∞ Mise en place de démarches d'évaluation des pratiques professionnelles
- ∞ Veille thérapeutique et réglementaire
- ∞ Suivi médico-économique de la politique régionale des produits de santé
- ∞ Organisation de journées de formation et d'information

Ainsi, l'OMÉDIT suit l'évolution des pratiques de prescription et d'utilisation des produits de santé. Ce suivi intègre également l'impact médico-économique de ces évolutions, pour une optimisation de l'utilisation des médicaments et dispositifs médicaux dans les secteurs sanitaire, médico-social et ambulatoire.

Ces travaux sont menés en complémentarité d'expertise avec les autres structures régionales, telles que les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), la structure qualité et les réseaux de santé, mais aussi les associations de représentants d'usagers [114].

L'objet d'étude de cette thèse : l'analyse des prescriptions médicamenteuses chez le patient atteint de trouble schizophrénique, menée à l'UMD d'Albi, est un projet mené sous forme d'EPP, et chapeauté par l'OMÉDIT Occitanie ouest.

2. Les enjeux de la prise en charge médicamenteuse

a. Dans tous les établissements de santé

L'action des OMÉDIT contribue à l'amélioration et à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé. Celles-ci s'intègrent dans la gestion globale des risques. La réduction de la iatrogénie médicamenteuse évitable repose sur la sécurisation des différentes étapes (prescription, dispensation, administration) de ce processus complexe et pluriprofessionnel.

La Loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoires) du 21 juillet 2009, portant la réforme de l'hôpital, inscrit la qualité et la sécurité des soins comme priorité, avec un rôle renforcé de la commission médicale d'établissement (CME). La sécurisation de la prise en charge médicamenteuse est également inscrite dans l'ensemble des démarches nationales (tarification à l'activité, certification, contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins, contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens). La politique du médicament vise à déployer les bonnes pratiques pour optimiser l'organisation du circuit du médicament, afin de s'assurer que les bons médicaments sont prescrits, dispensés et administrés :

- ∞ Au bon patient
- ∞ Au bon moment
- ∞ Avec un rapport bénéfice/risque optimum pour le patient

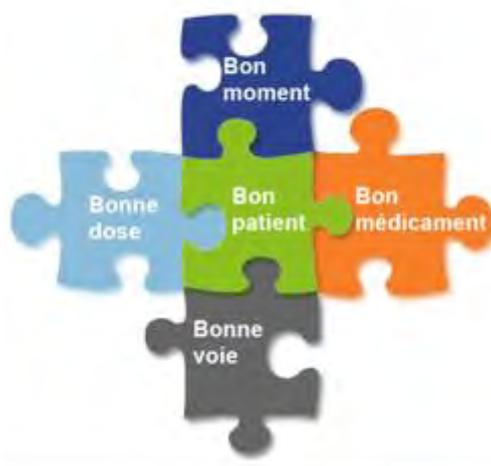


Figure 23 : La règle des 5B

Le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse constitue une approche nouvelle : il s'agit maintenant d'un processus sur lequel doit être opéré un management de la qualité. Cette démarche suppose un engagement de la direction, et une organisation propre à chaque établissement sur la base d'une étude des risques. Le risque se gère notamment par la communication. La mise en place d'une étude (audit, évaluation des pratiques professionnelles) et de l'analyse des risques supposent une formation des équipes. Cet arrêté introduit également la notion de priorisation sur des situations spécifiques : patients à risque comme par exemple le sujet âgé, l'identitovigilance, les médicaments à risque (anticoagulants)... [115].

b. Les particularités des établissements psychiatriques

i. Le suivi de la prescription des formes buvables

L'administration de médicaments sous formes buvables, ou « gouttes », est répandue en psychiatrie. Ceci peut s'expliquer par un refus du patient des médicaments sous forme de comprimés. Mais cette galénique permet surtout un contrôle efficace par l'infirmier diplômé d'État (IDE), de la bonne administration du traitement. En effet, lorsque la forme buvable est en bouche, il n'est pas possible de la garder sous la langue et de la recracher. Néanmoins, cette galénique pose certains problèmes.

Les formes orales liquides sont prescrites en milligrammes sur l'ordonnance, que l'IDE convertira si nécessaire en millilitres, ou en nombre de gouttes. La préparation des gouttes se réalise dans un gobelet tracé avec l'étiquette du patient, rempli au préalable avec $\frac{1}{3}$ d'eau et de façon extemporanée [116]. Ainsi, l'utilisation de cette galénique monopolise l'IDE sur un temps plus long que lors de l'emploi de forme sèche. En outre, la dose administrée peut être imprécise et peut faire l'objet d'erreurs.

Enfin lorsque le patient bénéficie de sorties provisoires, ou d'un retour à domicile, la forme liquide n'est pas adaptée. Le patient peut commettre des erreurs dans la préparation de la dose. La stabilité chimique de la forme liquide est par ailleurs moindre que celle de la forme solide.

En premier lieu, la pertinence de la prescription de cette forme galénique doit être réévaluée. Au regard des caractéristiques des solutions buvables multidoses (préparation extemporanée, conservation limitée), il est nécessaire d'interroger le prescripteur sur le maintien de cette forme galénique, ou le remplacement par une forme plus adaptée. L'utilisation de formes orales solides est courante en psychiatrie, ainsi ce point constitue un axe majeur de l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé mentale.

ii. L'identitovigilance

L'identitovigilance définit les règles à appliquer pour limiter les risques liés à l'identification différente d'un même usager dans les méandres de son parcours de santé. Pour la qualité et la sécurité des soins, il est essentiel qu'un patient soit identifié de la même façon par tous les professionnels qui le prennent en charge, et qu'ils partagent les informations médicales qui le concernent [117].

L'identitovigilance en psychiatrie se révèle être une discipline spécifique : les modalités de prise en charge et les acteurs intervenant sur un même dossier étant diversifiés, les risques d'erreurs dans l'identité sont multipliés. En outre, la crainte de la stigmatisation du patient par les proches, l'employeur, etc. fait demander dans de nombreux cas une anonymisation des dossiers. Ainsi, plus que dans toute autre discipline, le respect du secret dû au patient est important en psychiatrie.

Néanmoins les conditions de sécurité dans lesquelles est traité le patient doivent être respectées : le bon traitement doit être administré au bon patient, un patient fugueur doit rapidement être retrouvé, il ne faut pas intervertir le patient avec un doublon dans la base de données, ne pas créer un patient s'il existe déjà, etc. Ainsi la confidentialité, la traçabilité et la sécurité doivent intégrer le système d'information hospitalier grâce aux bonnes pratiques d'identitovigilance [118].

La sécurisation de la prise en charge médicamenteuse peut passer par la réalisation d'analyse des pratiques professionnelles. Ainsi un état des lieux sera obtenu, et pourra faire l'objet d'amélioration.

3. Évaluation des pratiques professionnelles

L'objectif de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) est l'amélioration de la qualité des soins. Celle-ci se définit selon l'OMS, comme la garantie « que chaque patient reçoive la combinaison d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en termes de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins ».

L'atteinte de cet objectif rend indispensable une démarche structurée d'évaluation et d'amélioration au regard de :

- ∞ La complexité des processus de soins
- ∞ La diversité de l'offre de soins
- ∞ La variabilité des pratiques constatée
- ∞ La mise à jour constante des connaissances et l'amélioration des technologies médicales

- ∞ La nécessité de maîtriser les risques des pratiques
- ∞ La dimension économique des soins

Ainsi, l'EPP est définie comme l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations (ou référentiel) et selon une méthode validée (Tableau 13) comportant la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques. Les pratiques professionnelles sont constituées à la fois de pratiques individuelles et collectives, comportant une dimension organisationnelle. Ces pratiques concernent les activités diagnostiques, thérapeutiques ou préventives. Il ressort de cette définition que :

- ∞ L'évaluation n'est pas une fin en soi
- ∞ Le constat d'écart entre la pratique réelle et la bonne pratique doit conduire à la mise en œuvre d'actions d'amélioration
- ∞ L'appellation « évaluation des pratiques professionnelles » recouvre l'ensemble des démarches d'amélioration des activités de soins

▫ OBJECTIFS	▫ APPROCHES	▫ MÉTHODES UTILISABLES
▫ Réaliser le bilan d'une pratique au regard de l'état de l'art	▫ Approche par comparaison à un référentiel	▫ Audit clinique ▫ Audit clinique ciblé ▫ Revue de pertinence ▫ Enquête de pratique
▫ Optimiser ou améliorer une prise en charge ou un processus donné ▫ Maîtriser les risques d'un secteur ou d'une activité	▫ Approche par processus	▫ Analyse de processus ▫ Chemin clinique ▫ AMDEC ¹
▫ Traiter un dysfonctionnement ▫ Analyser et traiter des événements indésirables	▫ Approche par problème	▫ Méthode de résolution de problème ▫ Analyse des processus ▫ Revue de mortalité-morbidité ▫ Méthodes d'analyse des causes
▫ Surveiller un phénomène important et agir en fonction du résultat	▫ Approche par indicateur	▫ Mise en place et analyse d'indicateurs ▫ Maîtrise statistique des processus
▫ Implanter une démarche d'évaluation et mesurer son efficacité	▫ Recherche évaluative	▫ Méthodes spécifiques

Tableau 13 : Approches à privilégier pour la démarche d'EPP et méthodes correspondantes

La finalité de la méthode d'EPP proposée par la HAS est d'améliorer la qualité des soins, et le service médical rendu aux patients par les professionnels de santé. Cette évaluation des pratiques est fondée sur la mise en œuvre des recommandations de bonnes pratiques. L'amélioration du service médical rendu résulte d'un engagement pérenne et de la réalisation de plusieurs démarches (diversifiées) d'EPP intégrées à la pratique médicale.

4. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce en permanence, avant et après la commercialisation des médicaments, et constitue un élément essentiel du contrôle de la sécurité des médicaments. Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance définissent le rôle des différents acteurs du système de pharmacovigilance :

- ∞ Professionnels de santé
- ∞ Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)
- ∞ Entreprises ou organismes exploitant les médicaments
- ∞ Patients et associations de patients

Concernant les professionnels de santé, la déclaration d'effet indésirable est un devoir : il est stipulé dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance que « Tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme, quel que soit son mode ou son secteur d'exercice, déclare tout effet indésirable, dont il a connaissance, au CRPV dont il dépend géographiquement. En application des dispositions de l'article R. 5413-1 du CSP, le fait pour les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens ou sages-femmes de méconnaître les obligations de signalement immédiat d'un effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament ou produit au sens du 2° de l'article R. 5121-152 dont ils ont eu connaissance est puni de l'amende prévue pour les contraventions de cinquième classe. »

La déclaration de pharmacovigilance peut également être effectuée par le patient lui-même, par une association de patients agréée, ou toute personne ayant connaissance d'un effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, notamment lorsque le patient ne peut effectuer lui-même cette déclaration.

En outre, tout effet indésirable suspecté d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments doit faire l'objet d'une déclaration immédiate, qu'il soit grave ou non, listé ou non dans la notice-patient, survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'AMM. Sont également concernés, les effets indésirables résultant :

- ∞ D'un surdosage

- ∞ D'un mésusage
- ∞ D'un abus
- ∞ D'une erreur médicamenteuse
- ∞ D'une exposition professionnelle
- ∞ D'une interaction médicamenteuse
- ∞ D'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés
- ∞ D'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme)
- ∞ D'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes)
- ∞ D'une exposition au cours de l'allaitement

A réception de la déclaration, le professionnel de santé du CRPV procède à la confirmation médicale de l'effet indésirable. Toutes les déclarations valides sont ensuite informatisées, anonymisées et communiquées à l'ANSM via la base nationale de pharmacovigilance dans le respect de la confidentialité des données et du secret médical et professionnel. La pharmacovigilance est donc un des maillons essentiels dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.

Après avoir passé en revue le patient atteint de trouble schizophrénique, son intégration au sein du système de soins français, les prises en charges liées à cette pathologie et la nécessaire sécurisation de la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé mentale, passons à la deuxième partie de cette thèse propre à l'analyse des traitements médicamenteux chez le patient atteint de trouble schizophrénique menée à l'unité pour malades difficiles d'Albi.

PARTIE 2 : ETUDE MENÉE A L'UMD D'ALBI

I. INTRODUCTION

1. L'UMD Louis Crocq du CHS Pierre Jamet du Bon Sauveur d'Albi

L'Unité pour Malades Difficiles Louis Crocq est un établissement récent de la Fondation du Bon Sauveur d'Albi. Elle a ouvert ses portes le 21 novembre 2011 et accueille 40 patients masculins. Comme les autres UMD de France, l'UMD d'Albi a un caractère inter régional et accueille des patients issus d'établissements spécialisés du grand Sud-Ouest, mais également de toute la France et de ses départements et territoires d'outre-mer. L'UMD d'Albi s'étend sur 4 000 m² et présente une architecture permettant de bien l'intégrer dans le paysage. Son architecte avait déjà ouvert pour une autre UMD (celle de Plouguernevel en Bretagne), et a ainsi pu concevoir le bâtiment (Figure 24) au regard des contraintes qu'impose ce type de service de haute technicité, unique dans la région.



Figure 24 : Vue aérienne de l'UMD d'Albi [119]

L'UMD s'organise en deux sous-unités (A et B) de 20 lits construites en miroir de part et d'autre d'un espace commun et d'une partie administrative (Figure 25).



Figure 25 : Plan de l'UMD Louis Crocq

L'admission des patients en provenance de leur service psychiatrique d'origine suit un protocole encadré au sein de l'unité : un arbre de décision et de gestion des démarches a été créé (Figure 26).

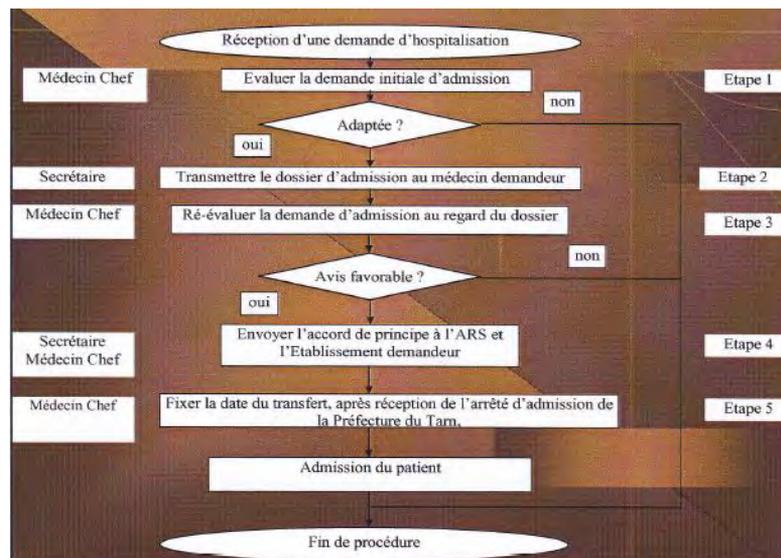


Figure 26 : Gestion des démarches en vue d'une admission à l'UMD

L'UMD d'Albi dispose d'importants moyens (au regard de ceux alloués aux services psychiatriques fermés de secteur) tant en termes humains qu'en termes matériels. Son effectif comprend :

- ∞ 1 équivalent temps-plein (ETP) psychiatre (médecin chef)
- ∞ 2 ETP psychiatres (médecins référents des unités)
- ∞ 0.25 ETP médecin généraliste
- ∞ 1 ETP cadre coordinateur des soins
- ∞ 2 ETP cadres de proximité (un sur chaque unité)
- ∞ 2 ETP secrétaires
- ∞ 50 ETP infirmiers
- ∞ 12 ETP aide-soignants
- ∞ 12 ETP agents qualifiés d'accueil et de surveillance
- ∞ 11 ETP agents de service
- ∞ 1 ETP psychologue

Du personnel intervenant principalement sur les activités :

- ∞ 1 ETP infirmier
- ∞ 1 ETP ergothérapeute
- ∞ 1 ETP éducateur sportif
- ∞ 0.5 ETP psychomotricien
- ∞ 1 ETP aide-soignant
- ∞ 2 vacataires : un dentiste, et un anesthésiste (pour les ECT)

De nombreuses activités sont proposées aux patients hospitalisés à l'UMD, cette unité dispose en effet d'une salle de relaxation, de musicothérapie, de psychomotricité, de thérapie par l'art (peinture, sculpture...), d'un potager, de terrains de sport intérieur (trampoline, handball, basket, football...) et extérieur (tennis de table, tennis, pétanque...) (Figure 27). Un espace social est intégré à l'UMD, il permet la réalisation d'activités, et aide également à travailler à la sociabilisation des patients. Des activités en lien avec les animaux (chiens, chevaux) sont organisées régulièrement, ainsi que des sorties individuelles en montagne (randonnée) ou en ville (coiffeur, magasin de vêtements...). Concernant les sorties, le patient est toujours accompagné par des soignants et cette sortie fait l'objet d'une autorisation par le préfet du Tarn au préalable, toujours selon un projet de soin et un état clinique adapté.



Figure 27 : Illustration des équipements de l'UMD Louis Crocq

2. Choix de l'EPP : l'audit clinique ciblé rétrospectif

L'audit clinique ciblé (ACC) est une méthode d'évaluation des pratiques, de première intention, qui permet à l'aide d'un nombre limité de critères, de comparer ses pratiques à des références admises, en vue de les améliorer. Il s'inspire de l'audit clinique, qui permet de mettre en place des actions d'amélioration après une phase d'évaluation et de diagnostic de la situation. Réalisable sur une courte période (6 mois), incluant la mise en œuvre d'actions d'amélioration immédiates, l'ACC est un outil de management de la qualité et des compétences.

Les critères d'évaluation sélectionnés s'appuient sur des recommandations de grade élevé ou sur un fort consensus professionnel : ils représentent un potentiel d'amélioration des pratiques cliniques et organisationnelles et ils aboutissent à une amélioration de la sécurité du patient.

L'ACC concerne les pratiques, il peut porter sur un acte lié à un métier (ex : réalisation d'entretien pharmaceutique), sur un thème transversal (ex : l'information

du patient) ou sur un segment du processus de prise en charge du patient (c'est notre cas) avec les pratiques de prescriptions médicamenteuses du patient atteint de trouble schizophrénique à l'UMD [120].

Quatre étapes sont identifiées dans l'ACC :

1. La préparation : choix du thème d'ACC et écriture du protocole d'audit
2. L'évaluation (= 1^{ère} étape de mesure) : prospective (par auto-évaluation des professionnels) ou rétrospective (par analyse de dossier du patient)
3. Les actions d'amélioration : elles sont choisies pour leur caractère concret et leur facilité de mise en œuvre
4. La réévaluation (= 2^{nde} étape de mesure) : permet d'apprécier les progrès accomplis et peut nécessiter la poursuite des actions d'action d'amélioration

L'ACC, outil développé par la HAS, s'inscrit donc bel et bien dans la roue de la qualité développée par Deming dans les années 1960 (Figure 28).

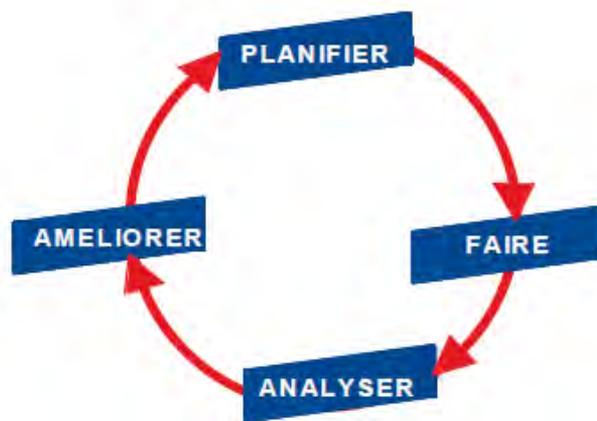


Figure 28 : Roue de la qualité de Deming [120]

II. OBJECTIFS

Les patients admis en UMD sont qualifiés de difficiles en raison d'une part, de l'occurrence de troubles sévères du comportement, et d'autre part, de la résistance aux traitements usuels de leur pathologie. Cette double difficulté est souvent à l'origine d'une prescription complexe, caractérisée par la polymédication et l'élévation posologique. Le cadre sécurisé de l'UMD est propice à une réévaluation du traitement, l'objectif étant de simplifier autant que possible la prescription, afin de mieux contrôler les interactions, réduire les effets secondaires, et favoriser

l'observance ultérieure. Cela concerne également les médicaments adjuvants souvent prescrits au long cours, sans vérification de la pertinence de leur maintien, et parfois donnés à la demande alors même que la prescription ne le prévoit pas.

Par l'étude rétrospective sur deux ans des prescriptions médicamenteuses chez le patient atteint de trouble schizophrénique à l'UMD, nous souhaitons obtenir une analyse précise de la prise en charge thérapeutique des patients. Des axes d'amélioration pour l'établissement seront dégagés et des outils d'amélioration de la qualité de la prise en charge médicamenteuse en psychiatrie devront être proposés, au regard de notre méthode d'ACC utilisée.

Ainsi, nous souhaitons premièrement obtenir un état des lieux de la prise en charge médicamenteuse des patients hospitalisés à l'UMD, et en dégager des enseignements. Nous chercherons ensuite à montrer que l'objectif de la prise en charge médicamenteuse en UMD est d'instaurer chez les patients une monothérapie antipsychotique à dose minimale efficace. Il conviendra également de démontrer l'intérêt et la juste prescription des traitements adjuvants (benzodiazépines, anticholinergiques). En outre, dans une optique d'amélioration des pratiques, nous chercherons à confronter les pratiques en termes de surveillance somatique clinique (suivi cardiométabolique, ECG) et paraclinique (examens biologiques, dosages plasmatiques) au regard des recommandations. Enfin nous observerons l'adéquation des pratiques de l'UMD aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Cette étude a pris la forme d'une EPP déployée au sein du CHS Pierre Jamet dont l'intitulé est « Prévention des risques liés à la iatrogénie des traitements psychotropes à l'UMD ». Elle a été présentée aux experts-visiteurs lors de la visite de certification de mars 2019 de l'établissement et fut reçue très positivement par ceux-ci.

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Formation du groupe EPP et mise en œuvre de l'ACC

La thématique choisie de la prise en charge médicamenteuse chez le patient atteint de trouble schizophrénique à l'UMD est transversale et le groupe de travail à former se devait d'être pluridisciplinaire.

Ce groupe comprend :

- ∞ Les psychiatres de l'UMD Louis Crocq (seniors et interne)
- ∞ Les pharmaciens du CHS Pierre Jamet (senior et interne)
- ∞ Le pharmacien coordonnateur de l'OMÉDIT Occitanie ouest
- ∞ La responsable de la qualité et de la gestion des risques du CHS

- ∞ Les cadres de santé de l'UMD Louis Crocq
- ∞ Deux infirmiers de chaque sous-unité de l'UMD, s'étant portés volontaires pour intégrer le groupe

Après la formation du groupe EPP, nous avons construit une grille de recueil des informations pertinentes dans les dossiers patients, que nous avons dans un premier temps, testée sur plusieurs dossiers patients (2 binômes de 2 médecins/pharmaciens seniors et internes). Nous avons chronométré le temps de recueil pour un dossier afin d'évaluer le temps total qu'il nous faudra envisager de prendre pour mener à bien cette étude.

Suite à l'essai, la grille de recueil a été optimisée en conséquence des difficultés rencontrées (Annexe 1) et nous avons procédé à de nouveaux essais avant le lancement de notre audit lors de la semaine de la sécurité des patients (du 26 au 30 novembre 2018), le mercredi 28 novembre 2018. Lors de cette journée, tous les membres du groupe EPP ont étudié les dossiers, répartis en binômes pluridisciplinaires.

Nous avons ainsi effectué un audit clinique ciblé et rétrospectif sur la prise en charge médicamenteuse des patients schizophrènes sortis de l'UMD. Nous avons étudié les dossiers des patients diagnostiqués schizophrènes (code F20 dans la classification internationale des maladies ou CIM 10) au cours des deux dernières années (2017 et 2018), ce qui a porté un panel de 40 patients à notre analyse.

Après interprétation des résultats, le plan d'action a été déterminé par le groupe EPP et des axes d'amélioration ont été proposés, suivis de mesures correctives (appliquée immédiatement pour l'une d'entre elles). La réévaluation lors d'une seconde étape de mesure permettra d'apprécier les progrès accomplis.

2. Mode de recueil et d'analyse des données

Nous avons centré notre étude sur le patient atteint de schizophrénie (diagnostic codé F20 dans la CIM-10) car cette pathologie est la plus représentée au sein de l'UMD, la plus étudiée également. Nous avons par ailleurs écarté les patients atteints de troubles schizo-affectifs (F25 dans la CIM-10), car les médicaments utilisés pour traiter leur pathologie sont différents, tout comme leur prise en charge.

Le recueil des données de l'ACC s'est effectué par voie informatique via le logiciel Microsoft Excel®. Nous avons audité les dossiers informatiques et physiques des patients, afin d'obtenir l'intégralité des données souhaitées. Les traitements aigus (type antibiotiques) n'ont pas été pris en compte dans notre étude, car nous souhaitons étudier les traitements de fond psychiatriques et somatiques (liés aux antipsychotiques) de nos patients. Par ailleurs, les traitements prescrits en « si besoin » n'ont pas été comptabilisés car nous ne pouvions connaître leur

administration réelle au patient, qui peut être très sporadique. Nous avons rédigé un protocole, facilitant le recueil de données pour les différents binômes (Annexe 2).

L'exploitation des données recueillies s'est faite sur Excel® mais également grâce au site internet « BiostaTGV », outil pratique permettant de réaliser des calculs statistiques (tous les calculs disponibles sur ce site sont réalisés via le logiciel de statistique « R »).

3. Référentiel et recommandations utilisées

En guise de référentiel pour cette étude, nous nous sommes basés sur les recommandations officielles et internationales de psychiatrie dans leur dernière version parue en date à ce jour, émanant de la WFSBP :

∞ C. Hiemke *et al.*, « Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 », *Pharmacopsychiatry*, vol. 51, n° 1-02, p. 9-62, janv. 2018

∞ A. Hasan *et al.*, « World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance », *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*, vol. 13, n° 5, p. 318-378, juill. 2012

∞ A. Hasan *et al.*, « World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects », *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*, vol. 14, n° 1, p. 2-44, févr. 2013

∞ A. Hasan *et al.*, « World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation », *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*, vol. 16, n° 3, p. 142-170, avr. 2015

Afin d'évaluer la prévalence des différentes formes cliniques de la pathologie présentées par les patients de notre étude, nous avons utilisé les critères de classification de la version française de la CIM-10, édition 2019, développée par l'Agence Technique d'Information sur l'Hospitalisation (ATI-H) et publiée au Bulletin officiel [121].

IV. RÉSULTATS

1. Patients : caractéristiques démographiques

Sur les 40 patients atteints de schizophrénie sortis de l'UMD Louis Crocq d'Albi au cours des années 2017 et 2018, nous pouvons dégager les statistiques suivantes :

- ∞ La moyenne d'âge observée est de **39,9 ans**
- ∞ La durée moyenne de séjour (DMS) s'élève pour nos patients à **471,8 jours** soit près d'un an et quatre mois
- ∞ Les différentes formes cliniques de schizophrénies observées au regard du codage CIM-10 du diagnostic principal sont les suivantes :
 - F 200 Schizophrénie paranoïde : **75,00 % (n=30)**
 - F 201 Schizophrénie hébéphrénique : **15,00 % (n=6)**
 - F 203 Schizophrénie indifférenciée : **7,50 % (n=3)**
 - F 205 Schizophrénie résiduelle : **2,50 % (n=1)**
- ∞ **85 % (n=34)** de ces patients n'avaient jamais effectué de séjour au sein de l'UMD d'Albi alors que pour les **15 % (n=36)** restants il s'agissait d'une seconde hospitalisation à l'unité Louis Crocq
- ∞ Les différentes comorbidités observées au sein de notre panel au moment de l'admission sont les suivantes :
 - Diabète de type 1 : **2,50 % (n=1)**
 - Dyslipidémie : **7,50 % (n=3)**
 - Antécédents de maladies cardio-vasculaires : **22,50 % (n=9)**
 - Syndrome métabolique : **5,00 % (n=2)**
 - Maladie thyroïdienne : **0,00 % (n=0)**
- ∞ En terme d'addictions, les chiffres suivants ont été isolés :
 - Tabagisme : **92,50 % (n=37)**
 - Alcoolisme : **47,50 % (n=19)**
 - Autres toxiques (cannabis principalement) : **72,50 % (n=29)**
- ∞ Concernant les antécédents iatrogéniques, nous dénombrons au sein de notre population :
 - **7,50 %** de troubles hématologiques (*n=3*), tous imputés à la clozapine, comprenant deux leucopénies et une agranulocytose

- Deux patients (5,00 %) ayant présenté un événement indésirable médicamenteux autre dont une colite sur AINS et une hyperthermie isolée
- **Aucun** patient de notre panel n'a présenté de syndrome malin des neuroleptiques répertorié, de convulsions iatrogènes ou d'allergie médicamenteuse

2. Traitements

a. Chimiogramme transmis

Nous avons de prime abord évalué l'exhaustivité du chimiogramme transmis par l'établissement de provenance du patient. La période d'évaluation de l'historique médicamenteux concerne, au moment du recueil dans le dossier patient, l'entière durée de son séjour dans son service de provenance (et non l'historique complet de ses traitements depuis son diagnostic). Ainsi, au regard de notre méthodologie, un historique complet contient : les noms des molécules, leurs posologies, leurs dates d'instauration et d'arrêt et le motif de cet arrêt. Un historique incomplet est quant à lui, lacunaire. Un historique inexistant est totalement vide.

Nous avons colligé les résultats suivants :

<i>Complet</i>	<i>Incomplet</i>	<i>Inexistant</i>
25,00%	67,50%	7,50%

Tableau 14 : Exhaustivité du chimiogramme transmis par l'établissement d'origine du patient

b. Bilan des traitements à l'entrée

- i. Bilan médicamenteux transmis par l'établissement duquel provient le patient

Lors de la demande d'hospitalisation en UMD par l'établissement d'origine du patient, son psychiatre référent transmet à l'unité les éléments nécessaires à sa bonne prise en charge. Le courrier d'admission comprend ainsi l'historique du patient, l'histoire de la maladie et la dernière ordonnance en date du patient précédant son transfert, renseignant ainsi sur les traitements en cours.

<i>PSYCHIATRIQUE</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Nombre moyen de prescriptions par patient</i>	<i>Nombre de molécules différentes</i>
Antipsychotique	97	2,425	13
Thymorégulateur	19	0,475	3
Anxiolytique	36	0,9	8
Antidépresseur	1	0,025	1
Hypnotique	9	0,225	4
<i>SOMATIQUE</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Nombre moyen de prescriptions par patient</i>	<i>Nombre de molécules différentes</i>
Laxatif	25	0,625	4
Anticholinergique	20	0,5	2
Antidiabétique oral	1	0,025	1
Hypolipémiant	1	0,025	1
Correcteur des troubles de la sialorrhée	0	0	0
Bétabloquant	4	0,1	2
Antiépileptique	0	0	0

Tableau 15 : Traitement systématique à la demande d'admission en UMD (ordonnance de sortie de l'établissement précédent)

a. Traitement antipsychotique

Au niveau des antipsychotiques nous enregistrons une grande variété de molécules prescrites. **88,66 %** d'entre elles sont administrées per os ($n=86$) alors que les **11,34 %** restants ($n=11$) sont administrées sous forme injectable à action prolongée.

Parmi ces antipsychotiques, l'action de quatre d'entre eux est à pondérer : la loxapine, la lévomépromazine, la cyamémazine et la pipampérone (en orangé dans les Tableaux 16 ci-dessous). En effet, bien que possédant une activité anti productive légère mais réelle, ils se révèlent être des traitements utilisés majoritairement dans un but sédatif et incisif (traitement aigu de l'agitation, de l'agressivité). Ils entrent donc pleinement dans l'arsenal antipsychotique, mais étant plus utilisés en complément qu'en traitement de fond, il paraît intellectuellement judicieux de nuancer leur action. Enfin, nous avons différencié les APG (en bleu), des ASG (en vert).

<i>Antipsychotiques PO</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>	<i>Posologie maximale journalière recommandée (mg) [79], [122]</i>
Loxapine	22	55%	280	600
Clozapine	12	30%	402	900
Halopéridol	9	23%	26	40
Lévomépromazine	9	23%	329	400
Amisulpride	8	20%	1050	1200
Cyamémazine	5	13%	220	600
Olanzapine	5	13%	21	20
Zuclopenthixol	5	13%	79	75
Rispéridone	5	13%	9	16
Aripiprazole	2	5%	23	30
Quétiapine	2	5%	700	800
Flupentixol	1	3%	400	400
Pipampérone	1	3%	120	120

<i>APAP</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>	<i>Posologie maximale journalière recommandée (mg) [79], [122]</i>
Zuclopenthixol	5	13%	550	400
Halopéridol	2	5%	100	200
Palipéridone	2	5%	150	150
Aripiprazole	1	3%	400	400
Flupentixol	1	3%	400	300

Tableaux 16 : Bilan des antipsychotiques prescrits lors de la demande d'admission en UMD (APG en bleu, ASG en vert, antipsychotiques sédatifs en orange)

b. Polythérapie antipsychotique

Parmi les 40 dossiers-patients étudiés, seuls 10 % ($n=4$), ont été admis en UMD sous une monothérapie antipsychotique (Tableau 17) alors que 90 % comportaient une polythérapie.

<i>Nombre d'antipsychotiques co-prescrits</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage de patients</i>
1	4	10%
2	21	53%
3	11	28%
4	2	5%
5	2	5%

Tableau 17 : Co-prescription d'antipsychotiques à l'entrée en UMD

Dans les cas où une monothérapie était prescrite, celle-ci se composait pour 50 % de clozapine ($n=2$) à une posologie moyenne journalière de 425 mg, de loxapine ($n=1$) et de zuclopenthixol injectable d'action prolongée ($n=1$; refus de prise per os par ce patient). Ainsi une immense majorité des patients (90 %) étaient admis au sein de l'UMD avec une polythérapie antipsychotique d'allure très hétérogène. Notons cependant que parmi les bithérapies, 24 % ($n=5$) contenaient de la clozapine à une posologie moyenne journalière de 350 mg.

c. Traitements adjuvants psychiatriques

Les autres traitements psychiatriques prescrits aux patients entrants se répartissent de la façon suivante :

<i>Thymorégulateurs</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>
Valproate de sodium	16	40%	1647
Valpromide	2	5%	1400
Lamotrigine	1	3%	400

<i>Anxiolytiques</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>
Diazépam	22	55%	30
Lorazépam	4	10%	5
Hydroxyzine	3	8%	60
Clonazépam	2	5%	6
Oxazépam	2	5%	150
Bromazépam	1	3%	3
Clorazépate	1	3%	60
Prazépam	1	3%	30

<i>Hypnotiques</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>
Alimémazine	4	44%	25
Zopiclone	3	33%	8
Lormétazépam	1	11%	1
Zolpidem	1	11%	10

<i>Antidépresseurs</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>
Paroxétine	1	3%	20,00

Tableaux 18 : Traitements adjuvants psychiatriques à l'entrée

d. Traitements adjuvants somatiques

Nous avons comptabilisé un effectif de :

∞ 50 % des patients sous anticholinergiques ($n=20$) dont 70 % sous forme à libération immédiate ($n=14$) à une posologie moyenne journalière de 19 mg et 30 % sous forme à libération prolongée ($n=6$) à une posologie moyenne journalière de 7 mg

∞ 63 % des patients sous laxatifs ($n=25$) parmi lesquels 88 % utilisent des laxatifs osmotiques (macrogol, lactulose)

ii. Ordonnance médicamenteuse à l'admission :
divergences au point de transfert

Nous allons dans ce paragraphe comparer les ordonnances pré et post admission en UMD afin d'élucider la nature des divergences observées. Pour cela, nous avons comparé l'ordonnance de préadmission avec la première ordonnance réalisée au sein de l'UMD.

Molécules	Identiques	Différentes
<i>Psychiatrique</i>	152	0
<i>Somatique</i>	47	16

Tableau 19 : Divergence des molécules lors de l'entrée du patient en UMD

Nous n'observons aucun changement de traitement psychiatrique lors de l'entrée du patient. Ceci s'explique par l'exhaustivité des traitements psychiatriques au livret thérapeutique du CHS Pierre Jamet. Les changements de DCI somatiques s'expliquent par la substitution de ces produits par ceux disponibles au livret dont : neuf laxatifs, cinq IPP, un dérivé potassique et un anticholinergique.

Posologie	Identique	Augmentation	Diminution
<i>Psychiatrique</i>	123	11	18
<i>Somatique</i>	49	10	4

Tableau 20 : Divergence des posologies lors de l'entrée du patient en UMD

En termes de posologies, une importante majorité des traitements n'est pas modifiée. Quelques ajustements posologiques mineurs des traitements psychiatriques sont réalisés, afin d'encadrer principalement des recrudescences anxieuses liés au transport du patient et à son arrivée dans un service inconnu.

c. Au cours du séjour à l'UMD

Durant le séjour du patient au sein de notre unité, et ce quelle que soit sa durée, nous avons répertorié les différents traitements prescrits et administrés systématiquement ainsi que la durée de ce traitement. Nous avons également relevé

la posologie maximale atteinte sur le séjour et la durée à laquelle le patient a pris un traitement donné à cette posologie maximale. Voici les résultats que nous avons pu extraire pour les antipsychotiques administrés par voie orale :

<i>Antipsychotique PO</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Posologie maximale moyenne (mg)</i>	<i>Proportion de temps passé à posologie maximale sur la durée moyenne totale de traitement</i>	<i>Posologie maximale journalière recommandée (mg) [78], [120]</i>
Chlorpromazine	1	150	94%	1000
Aripiprazole	5	25	93%	30
Quétiapine	6	683	80%	800
Halopéridol	12	44	70%	40
Flupentixol	1	400	70%	400
Olanzapine	13	25	57%	20
Amisulpride	12	1050	55%	1200
Risperidone	8	7	54%	16
Sulpiride	1	1000	52%	1000
Zuclopenthixol	10	120	39%	200
Cyamémazine	9	233	36%	600
Clozapine	27	499	33%	900
Loxapine	26	283	26%	600
Lévomépromazine	9	296	17%	400

Tableaux 21 : Distribution des posologies maximales et durée de traitement à posologie maximale d'antipsychotiques prescrits au cours du séjour

d. A la sortie de l'unité

i. Bilan médicamenteux de l'ordonnance de sortie

<i>PSYCHIATRIQUE</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Nombre moyen de prescriptions par patient</i>	<i>Nombre de molécules différentes</i>
Antipsychotique	68	1,7	11
Thymorégulateur	15	0,375	3
Anxiolytique	18	0,45	5
Antidépresseur	8	0,2	4
Hypnotique	9	0,225	4
<i>SOMATIQUE</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Nombre moyen de prescriptions par patient</i>	<i>Nombre de molécules différentes</i>
Laxatif	36	0,9	3
Anticholinergique	14	0,35	2
Antidiabétique oral	1	0,025	1
Hypolipémiant	0	0	0
Correcteur des troubles de la sialorrhée	11	0,275	3
Bétabloquant	6	0,15	3
Antiépileptique	2	0,05	2

Tableau 22 : Traitement systématique à la sortie de l'UMD (ordonnance de sortie)

a. Traitement antipsychotique

Au niveau des traitements antipsychotiques, les ordonnances de sortie de l'UMD étaient composées de **83,58 %** de traitements per os ($n=56$) et de **16,42 %** de traitements injectables à action prolongée ($n=12$), en augmentation par rapport à l'entrée. En voici le détail :

<i>Antipsychotiques PO</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>	<i>Posologie maximale journalière recommandée (mg) [79], [122]</i>
Clozapine	24	60%	472	900
Loxapine	9	23%	169	600
Amisulpride	8	20%	1000	1200
Cyamémazine	4	10%	194	600
Olanzapine	4	10%	15	20
Lévomépromazine	3	8%	267	400
Halopéridol	1	3%	30	40
Quétiapine	1	3%	300	750
Rispéridone	1	3%	8	16
Zuclopenthixol	1	3%	75	200

<i>APAP</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>	<i>Posologie maximale journalière recommandée (mg) [79], [122]</i>
Olanzapine	3	8%	405	405
Palipéridone	3	8%	150	150
Zuclopenthixol	3	8%	533	400
Halopéridol	2	5%	102	200
Flupentixol	1	3%	300	300

Tableaux 23 : Prescriptions médicamenteuses antipsychotiques à la sortie de l'UMD

b. Polythérapie antipsychotique

Lors de la sortie, nous observons une ordonnance comportant au maximum trois antipsychotiques (et non plus cinq comme lors de l'entrée) :

<i>Nombre d'antipsychotiques co-prescrits</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage de patients</i>
1	18	45%
2	17	43%
3	5	12%

Tableau 24 : Co-prescription d'antipsychotiques à la sortie de l'UMD

Par ailleurs, la tendance est à la monothérapie puisqu'elle concerne 45 % ($n=18$) des patients (alors qu'elle était de mise pour seulement 10 % des patients à l'entrée). Celle-ci se compose alors de clozapine dans 72 % des cas ($n=13$) à une posologie moyenne journalière de 470 mg.

Ainsi, 55 % des patients sortent de l'UMD avec une polythérapie antipsychotique (ils étaient 90 % à l'entrée). Parmi les polythérapies, nous remarquons la présence d'une grande majorité de bithérapies. Celles-ci se composent pour neuf d'entre elles (53 %) de clozapine à une posologie journalière moyenne de 470 mg. Une tendance se dégage au sein des bithérapies avec une utilisation de l'association clozapine + amisulpride. Nous la retrouvons dans quatre ordonnances de sorties (24 % des bithérapies). Voici la distribution des posologies des deux molécules dans cette configuration :

	<i>Patient 1 : posologie journalière (mg)</i>	<i>Patient 2 : posologie journalière (mg)</i>	<i>Patient 3 : posologie journalière (mg)</i>	<i>Patient 4 : posologie journalière (mg)</i>
Amisulpride	600	1200	600	1200
Clozapine	550	125	750	600

Tableau 25 : Bithérapies antipsychotiques par amisulpride + clozapine

c. Traitement adjuvants psychiatriques

Lors de la sortie, ils se répartissent de la sorte :

<i>Thymorégulateurs</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>
Valproate de sodium	10	25,00%	1565
Lithium	4	10,00%	900
Valpromide	1	2,50%	1000

<i>Anxiolytiques</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>
Diazépam	12	30%	18
Lorazépam	3	8%	3
Bromazépam	1	3%	9
Clorazépate	1	3%	60
Oxazépam	1	3%	100

<i>Hypnotiques</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>
Lormétazépam	3	8%	2,0
Zolpidem	3	8%	11,7
Alimémazine	2	5%	32,5

<i>Antidépresseurs</i>	<i>Nombre de prescriptions</i>	<i>Patients prenant ce traitement</i>	<i>Posologie moyenne journalière (mg)</i>
Paroxétine	5	13%	22
Mirtazapine	1	3%	45
Vortioxétine	1	3%	10
Fluvoxamine	1	3%	50

Tableaux 26 : Traitements adjuvants psychiatriques prescrits à la sortie de l'UMD

d. Traitements adjuvants somatiques

Les traitements adjuvants somatiques quant à eux, ont évolué de la sorte :

- ∞ 35 % des patients sont sous anticholinergiques ($n=14$) dont 64 % sous forme à libération immédiate ($n=9$) à une posologie moyenne journalière de 19 mg et 36 % sous forme à libération prolongée ($n=5$) à une posologie moyenne journalière de 9 mg
- ∞ 90 % des patients ont une ordonnance de sortie comportant des laxatifs ($n=24$) parmi lesquels 67 % de laxatifs osmotiques (macrogol, lactulose) et 33 % ($n=12$) de laxatifs lubrifiants (souvent utilisés en association)

ii. Divergences entre l'entrée et la sortie

Les ordonnances de nos patients à l'entrée et à la sortie comportent des divergences que nous allons étudier dans ce paragraphe. Pour ce faire, nous avons utilisé un test paramétrique qualitatif du t de Student pour données appariées (n=40) avec un risque relatif $\alpha = 0,05$.

Tout d'abord, nous remarquons que le nombre moyen de prescriptions totales par ordonnance varie selon l'entrée et la sortie pour un même patient. Il n'existe cependant pas de différence significative (bien que nous soyons à la lisière d'une significativité) entre les deux moyennes observées au risque α ($p=0,051$).

a. Antipsychotiques

Afin d'affiner nos résultats, analysons maintenant la différence observée entre le nombre moyen d'antipsychotiques prescrits pour chaque patient à l'entrée ⁽¹⁾ et à la sortie ⁽²⁾ ($m_1=2,425$ et $m_2=1,70$) : le test révèle une baisse significative du nombre moyen d'antipsychotique prescrit par patient au risque α ($p= 0,00016$).

Au regard de ces résultats, comparons la variation du nombre d'antipsychotiques co-prescrits pour chaque patient. A l'entrée nous observions une proportion de monothérapie antipsychotique de 10 %, qui culmine à 45 % lors de la sortie (Tableau 27). Cette différence de monothérapies observées est belle et bien significative, au risque α ($p= 0,00047$). Le nombre de polythérapies est, quant à lui, significativement supérieur à l'entrée des patients qu'à leur sortie, au risque α ($p= 9,16.10^{-5}$).

Nombre d'antipsychotiques co-prescrits	Pourcentage de patients à l'entrée	Pourcentage de patients à la sortie
1	10%	45%
2	53%	43%
3	28%	12%
4	5%	0%
5	5%	0%

Tableau 27 : Variation de la co-prescription d'antipsychotiques à l'entrée et à la sortie de l'UMD

Quant à la clozapine, nous remarquons une prescription chez 12 de nos patients entrants alors que cette molécule est inscrite sur l'ordonnance de 24 de nos patients sortants. Cette différence est significativement supérieure au risque α ($p= 0,00021$). Examinons ensuite de façon isolée les posologies utilisées chez les patients dont l'ordonnance comportait une prescription de clozapine à l'entrée et à la sortie :

nous ne constatons pas de différence significative entre les moyennes des posologies au risque α ($p= 0,67608$).

b. Autres traitements

Nous constatons que la prescription de 36 lignes d'anxiolytiques (benzodiazépines et hydroxyzine) aux patients lors de leur entrée, passe à 18 lignes lors de leur sortie. Cette baisse de prescription d'anxiolytiques est significative au risque α ($p= 0,00015$). La molécule la plus prescrite est le diazépam, benzodiazépine à temps de demi-vie long. Lors de la sortie de l'UMD, parmi les patients ayant comme monothérapie antipsychotique la clozapine, 46 % sont également sous diazépam.

En ce qui concerne la prescription d'anticholinergiques, la diminution observée (de 20 à l'entrée, et de 14 à la sortie) n'est pas significative. Nous rejetons donc l'hypothèse d'une différence significative de leurs moyennes au risque α ($p= 0.10970$). Nous remarquons également que parmi les 13 patients sortant avec une monothérapie par clozapine, 2 (15 %) ont une prescription d'anticholinergique associée.

Enfin, l'augmentation observée de l'utilisation de laxatifs n'est également pas significative au risque α ($p= 0.06994$).

e. ECT

Concernant le traitement par électroconvulsivothérapie, huit patients de notre panel ont été traités par ECT au cours de leur séjour (20 %). Ils ont effectué en moyenne **19 séances d'ECT** au sein de l'UMD sur une durée moyenne de **154 jours**. Pour 87,5 % de ces patients, le traitement par ECT était concomitant à l'instauration de clozapine (souvent après la période de titration). L'ECT a donc majoritairement été utilisée en synergie avec la clozapine.

f. Pharmacovigilance

Aucun de nos patients dont les dossiers ont été analysés n'a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance suite à un effet indésirable rapporté au cours de son séjour en UMD.

3. Suivi clinique et paraclinique des patients au cours de leur séjour en UMD

a. Bilan biologique initial

Dans **90 %** des cas ($n=36$), un bilan biologique initial standard (numération de formule sanguine, ionogramme, urée/créatinine) a été demandé dans les trois jours suivant l'admission du patient à l'UMD, par le médecin généraliste ou psychiatre.

b. Évolution pondérale

L'évolution pondérale des patients au cours du séjour a été mesurée par le recueil du poids (kg), et de l'indice de masse corporelle (IMC), puis du périmètre ombilical (cm) à l'admission, puis un mois (M1), trois mois (M3), six mois (M6) après l'admission et à la sortie du patient.

Afin de pouvoir comparer l'évolution de ces trois paramètres, nous comparons leur variation relative en fonction du temps, ainsi ils prennent une valeur de 1 à J0. Trois patients dont les résultats étaient aberrants ont été ôtés de l'analyse, ceci peut s'expliquer par une difficulté pour les soignants à prendre correctement le poids et le périmètre ombilical de patients parfois très agités et non compliants. Le graphe suivant (Figure 29) montre la régression linéaire des différents paramètres en fonction du temps.

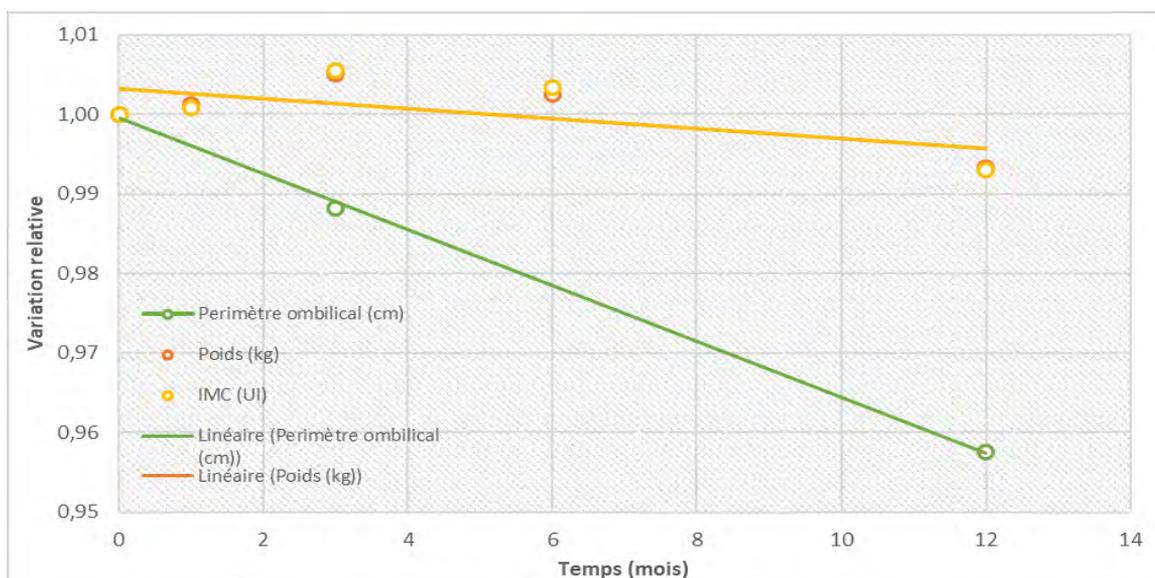


Figure 29 : Variation relative par régression linéaire des indicateurs en fonction du temps

Ce graphe fait apparaître une diminution du tour de taille moyen et de poids moyen, même si la réduction pondérale est bien moins rapide que celle du périmètre

ombilical. Afin de corroborer ces résultats, nous nous sommes intéressés à la corrélation entre le poids et le périmètre ombilical individu par individu (Figure 30)

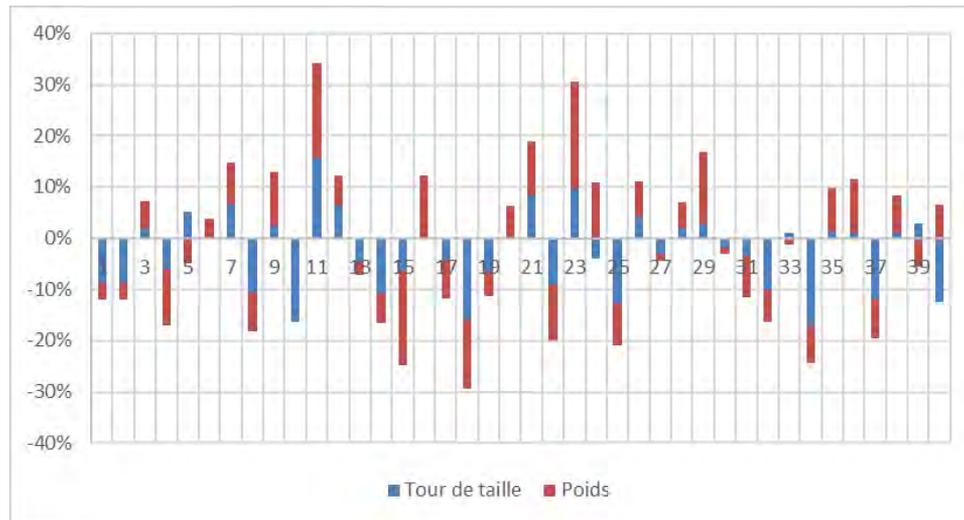


Figure 30 : Variation de tour de taille et de poids par patient

Si les barres bleues et rouges sont de chaque côté de l'abscisse pour chaque patient, alors il n'y a pas de corrélation entre le poids et la taille. Or, nous constatons ici chez les personnes dont le périmètre ombilical diminue, une perte de poids qui est corrélée. Inversement, d'autres patients ont augmenté leur périmètre ombilical en même temps que leur poids. Ainsi, les patients de notre audit ont réduit leur périmètre ombilical lors de leur séjour en UMD et pour 87,5 % d'entre eux ($n=35$), cette diminution du tour de taille est directement liée à une perte de poids.

c. Réalisation d'un ECG

Nous avons calculé l'écart entre la date de réalisation du premier ECG au sein de notre structure et la date d'entrée du patient. Cette durée est en moyenne de **48,29 jours**. Il est à noter le fait que pour six patients sur les quarante qu'englobent l'étude, nous n'avons retrouvé aucune trace d'ECG réalisé durant leur séjour à l'UMD.

4. Dosages plasmatiques

Au cours de leur séjour, les patients sous clozapine ont fait l'objet de dosages plasmatiques de la drogue (clozapinémie) (Tableau 28). Ce suivi thérapeutique pharmacologique est très souvent utilisé et s'avère essentiel pour fixer clairement une concentration cible individuelle [33]. La zone thérapeutique décrite dans les recommandations a été utilisée : l'efficacité clinique s'observant pour une clozapinémie comprise entre 350 et 600 $\mu\text{g/L}$ (vert) et l'apparition des phénomènes toxiques pour une concentration plasmatique en clozapine supérieure à 1000 $\mu\text{g/L}$ (rouge, seuil d'alerte) [95].

Posologie clozapine (mg)	50	100	200	300	350	400	500	550	600	700	750	800
Clozapinémie (µg/L)	429	247	109	254	332	244	505	435	355	352	298	780
		350		234	320	352	355	237	422	390	448	
				216	559	830	390		473	366		
				1143		898	1373		297	764		
				739		836	567		674	555		
				315		582	613		667	512		
				132		503	495		543	614		
				237		475	621		491	694		
				199		240	675		385	380		
				191			545			154		
				478			243			717		
				467			506			839		
				680			205			348		
				173			309			670		
				440						626		
										417		
										433		
										944		
										756		

Clozapinémie obtenue suite à l'instauration d'un traitement par Fluvoxamine à 50 mg/j et la réduction concomitante de la posologie de clozapine de moitié



Tableau 28 : Clozapinémies réalisées sur les patients au cours de leur séjour à l'UMD

5. Cas particulier des patients ayant effectué deux séjours au sein de notre UMD

Pour **15 %** des patients de notre étude ($n=6$), le séjour effectué à l'UMD Louis Crocq d'Albi était le deuxième. Ainsi, nous avons cherché les déterminants de ce retour au sein de notre unité, en termes de paramètres circonstanciels, de traitements et de motif de prise en charge. Tout d'abord le temps écoulé entre les deux hospitalisations est assez variable d'un patient à un autre. D'une moyenne de **580 jours** (soit un peu plus d'un an et demi) et d'une médiane de **593 jours**, cette durée était au minimum de **173 jours** et au maximum de **1175 jours**.

Le motif de réhospitalisation était pour **50 %** d'entre eux ($n=3$) un passage à l'acte hétéroagressif sur un soignant, pour **33 %** d'entre eux ($n=2$) un passage à l'acte hétéroagressif sur un autre patient et pour un patient (**17 %**) une impasse thérapeutique.

Afin d'évaluer l'évolution des traitements entre les deux hospitalisations au sein de notre UMD de ces patients, nous avons comparé l'ordonnance de sortie de leur premier séjour (UMD 1) à l'ordonnance de préadmission de leur second séjour (UMD 2).

	Nombre de prescriptions UMD 1	Posologie moyenne UMD 1 (mg)
Antipsychotique	12	
Amisulpride	3	867
Clozapine	2	400
Cyamémazine	3	317
Halopéridol	1	30
Loxapine	1	500
Quetiapine	1	1200
Zuclopenthixol	1	75

	Nombre de prescriptions UMD 2	Posologie moyenne UMD 2 (mg)
Antipsychotique	17	
Amisulpride	3	1200
Clozapine	3	467
Cyamémazine	1	400
Halopéridol	1	33
Lévomépromazine	1	600
Loxapine	2	325
Olanzapine	2	10
Pipampérone	1	120
Zuclopenthixol	2	113

Tableaux 29 : Traitements psychiatriques prescrits aux patients ayant effectué deux séjours en UMD aux points de transferts

Nous pouvons observer, lors du retour à l'UMD, un nombre d'antipsychotiques prescrits plus élevé, cependant cette différence n'est pas significative au risque α ($p=0.10194$). Cela concerne uniquement les patients intégrant notre étude : ceux effectuant leur deuxième séjour sur une période de deux ans.

V. DISCUSSION ET MISE EN PERSPECTIVE DES RÉSULTATS

1. Patients

La durée moyenne de séjour observée ne diffère pas des données de la littérature concernant les UMD (entre un et deux ans), bien que nous ayons ciblé les malades atteints de schizophrénie (l'UMD accueille également des patients atteints de troubles schizo-affectifs, des patients présentant des troubles cognitifs marqués...).

Une prévalence de comorbidités a été recueillie à titre informatif. Nous n'avons pu extrapoler ces chiffres à des données nationales (notamment concernant les antécédents de maladies cardiovasculaires) car ces dernières sont principalement des données d'incidence et de mortalité. Cependant la part de patients ayant souffert ou souffrant de pathologies cardiaques et vasculaires semble relativement importante au sein de notre panel.

En termes d'addictions, les données retrouvées rejoignent les estimations standardisées des comorbidités addictives étudiées en CMP à Paris, dans une population de patients souffrant de schizophrénie [28]. Ces malades sont particulièrement vulnérables aux addictions, notamment au tabac et à l'alcool. Il paraît essentiel de proposer de manière systématique une évaluation, un dépistage et un traitement de leurs conduites addictives.

Concernant le tabac, ce dépistage doit être extrêmement précis et déterminer le nombre exact de cigarettes fumées par jour par le patient. En effet, les interactions avec la clozapine engendrées via le CYP 1A2, peuvent entraîner une variation non intentionnelle de la clozapinémie lors d'une diminution ou d'une augmentation de la consommation tabagique. Ainsi, une clozapinémie située dans la fourchette thérapeutique associée au nombre de cigarettes fumées journalièrement par le patient devrait figurer dans le dossier médical du patient.

Au niveau des antécédents de troubles hématologiques iatrogéniques, le patient ayant présenté une agranulocytose sous clozapine n'a pas vu cette thérapeutique réintroduite au cours de son séjour en UMD. Les deux patients ayant présenté une leucopénie sous clozapine ont, quant à eux, vu cette molécule revenir sur leur ordonnance au cours de leur séjour. Pour le premier patient cet essai s'est clôturé par un échec puisqu'il n'est resté que 10 jours sous clozapine à une posologie journalière de 12,5 mg. Pour le second en revanche, l'essai s'est révélé gagnant puisqu'il a supporté la molécule qui lui a été prescrite pendant 708 jours sur son hospitalisation, dont 517 jours à la posologie maximale de 700 mg/jour. Il est par ailleurs sorti de l'UMD avec une monothérapie antipsychotique par clozapine à 700 mg/jour.

2. Traitements

Lors de la demande d'admission, il est demandé à l'équipe soignante de l'établissement d'origine du patient de remplir un dossier médical et administratif complet sur le patient potentiellement transférable en UMD. Cependant, seuls 25 % des chimiogrammes reçus étaient complets, au vu de ce que nous considérons comme un chimiogramme exhaustif. Ce point est un axe d'amélioration proposé dans le cadre de notre EPP, avec la création d'un support de recueil précis des antécédents médicamenteux des patients (contenant les noms des molécules, leurs posologies, leurs dates d'instauration et d'arrêt et le motif de cet arrêt) que nous pourrions transmettre à l'établissement d'origine. En effet la connaissance de la durée effective d'un traitement et motif d'arrêt de celui-ci est primordiale afin de déterminer s'il s'agissait d'un problème d'efficacité, de tolérance, de sous-dosage... et d'adapter la thérapeutique à l'UMD en conséquence.

On ne dégage pas de tendance de prescription d'antipsychotiques de première ou seconde génération chez les patients entrant à l'UMD. Cependant les antipsychotiques sédatifs et incisifs (loxapine, lévomépromazine, cyamémazine, pipampérone) se retrouvent principalement en haut du tableau, parmi les plus prescrits, néanmoins à doses thérapeutiques.

Dans 90 % des cas, les antipsychotiques sont prescrits à l'entrée sous forme de polythérapie (allant pour deux de nos patients jusqu'à la co-prescription de 5 antipsychotiques). Elle est complétée par une prescription d'anxiolytiques

relativement importante, dont l'indication est le traitement du trouble anxieux chez le patient atteint de trouble schizophrénique. Ils peuvent aussi être utilisés pour leur effet sédatif. Enfin, parmi les traitements adjuvants somatiques, les anticholinergiques et les laxatifs sont les plus représentés : ils pallient les effets secondaires des antipsychotiques. Cette photographie thérapeutique prise à l'entrée du patient en UMD nous semble être une illustration réelle d'une prise en charge médicamenteuse (difficile) chez le malade schizophrène (difficile).

Ainsi, lors de leur entrée en UMD, une écrasante majorité de patients suivent une polythérapie antipsychotique (90 %). Cette proportion observée semble bien plus élevée que celle observée dans une revue systématique de la littérature publiée aux États-Unis en 2012 soit 19,6 % [91]. Cet écart observé dans la prescription de polythérapies peut s'expliquer par le fait que lors de leur admission en UMD, les patients ont bien souvent épuisé toutes les alternatives thérapeutiques opposables à leurs pathologies. Ainsi, afin de maintenir une couverture antipsychotique suffisante, les équipes soignantes tendent à multiplier les co-prescriptions et à augmenter les doses.

L'ordonnance médicamenteuse à l'admission ne diffère guère de celle transmise en post-admission : nous ne remarquons pas de modification du traitement au point de transfert à l'entrée (hormis les substitutions correspondant à la disponibilité des molécules au livret thérapeutique). Ceci va dans le sens du respect du protocole de l'UMD lors de l'entrée d'un patient : observation durant quelques jours à quelques semaines du malade, de son comportement de façon isolée, puis avec les soignants, et avec les autres patients sans toucher aux prescriptions médicamenteuses initiales. Une fois évalué par les psychiatres de l'UMD, des modifications seront apportées au traitement dans un esprit d'optimisation d'ordonnance, de simplification et de cohérence, dans le cadre sécurisé et contenant offert par la structure de l'UMD.

Au cours du séjour, nous notons que le temps passé à posologie maximale (dans les doses thérapeutiques) pour les antipsychotiques les plus sédatifs est faible (entre 17 et 36 %). Ces chiffres signent une absence de recours excessif à la sédation par antipsychotique (contention chimique) au cours du séjour.

Pour l'antipsychotique le plus prescrit durant l'hospitalisation qu'est la clozapine, nous remarquons qu'elle est utilisée à une posologie moyenne journalière d'environ 500 mg, ce qui est en deçà des doses maximales recommandées. Elle est prescrite à dose maximale sur seulement 33 % du séjour. Ceci est un argument en faveur d'une recherche de la dose minimale efficace après la période de titration.

Cependant deux molécules attirent notre attention quant au dépassement des posologies journalières maximales recommandées : l'halopéridol et l'olanzapine. Ces molécules sont ici employées dans un cadre dépassant celui de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à des doses élevées. En UMD comme en secteur, certaines pratiques de prescription se justifient pour le patient difficile et chimiorésistant, face

à l'impasse thérapeutique. Le rapport bénéfices/risques d'un tel emploi de ces molécules doit constamment être réévalué, et il convient d'assurer un suivi clinique, paraclinique et thérapeutique des patients, ce qui est rendu possible dans le cadre de l'UMD. Ces posologies n'ont pas vocation à s'inscrire dans le temps, et un retour au cadre de l'AMM doit s'effectuer avant la sortie du patient. Par ces prescriptions, les psychiatres signent sur l'ordonnance la définition médicamenteuse du patient difficile.

Concernant le traitement par électroconvulsivothérapie, il a été instauré en association avec la clozapine dans 87,5 % des cas. Ceci montre que l'on recherche, par l'emploi de ce traitement, une synergie avec la clozapine. Le mécanisme d'action différent de ces deux traitements permet une action renforcée sur la schizophrénie résistante.

A la sortie de l'UMD, nous constatons une diminution significative de la prescription globale d'antipsychotiques assortie d'une diminution des polythérapies (55 %) et d'une augmentation des monothérapies (45 %) composées de clozapine dans 72 % des cas à une posologie journalière de moyenne de 470 mg. Bien qu'aucune polythérapie antipsychotique n'ait montré de preuves de supériorité par rapport aux monothérapies [79], la principale bithérapie prescrite à la sortie est clozapine + amisulpride.

Certains auteurs ont suggéré l'efficacité de cette association, en termes d'amélioration significative des scores de fonctionnement global, de sévérité des symptômes et de symptômes dépressifs [86]. D'autres ont montré que l'amisulpride avait globalement amélioré les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, en association avec la clozapine. Rappelons qu'il convient néanmoins d'aborder cette stratégie d'association avec prudence, car la polythérapie est associée à des risques potentiels [123].

Nous retrouvons également une prescription d'antipsychotiques à composante sédatrice (loxapine) assez importante au moment de la sortie de l'UMD, ce qui peut s'expliquer par un intérêt de l'association clozapine + loxapine. En effet, la loxapine présente une bonne tolérance cardiaque et son action sédatrice se combine à une action anxiolytique et antiproductive. Cependant, nous ne disposons actuellement d'aucun niveau de preuve suffisant pour justifier de l'intérêt de l'association d'amisulpride ou de loxapine à la clozapine.

La prescription d'anxiolytiques est en baisse en fin de séjour à l'UMD. Le diazépam reste utilisé, y compris lors de monothérapie par clozapine. Bien que des cas de réactions graves, avec effets secondaires menaçant le pronostic vital aient été rapportés en cas d'association [124], une utilisation concomitante peut s'opérer en toute sécurité dans de nombreux cas [125].

Nous remarquons à l'entrée comme à la sortie une importante prescription de valproate de sodium. Il s'agit d'une pratique de prescription hors AMM relative

au malade difficile : il n'est pas systématiquement utilisé en tant que thymorégulateur. En outre, aucun des patients de notre étude n'a des antécédents de troubles épileptiques. Bien que certains patients atteints de schizophrénie puissent avoir des troubles de l'humeur sans pour autant être diagnostiqués comme étant atteints de troubles schizo-affectifs, le valproate joue chez le patient difficile un autre rôle. Cette molécule est ici utilisée pour son action anti-impulsive face aux troubles du comportement liés à la schizophrénie. Néanmoins, il peut aussi être prescrit afin de pallier l'abaissement du seuil épiléptogène engendré par les antipsychotiques (dont la clozapine). Les sels de lithium peuvent également se retrouver dans cette indication chez le patient impulsif et agressif.

De la même façon, les bêtabloquants peuvent ne pas être utilisés à l'UMD ou en secteur pour traiter une insuffisance cardiaque ou un angor, mais pour aider à réduire une tension psychique, à diminuer la sthénicité. Après avoir vérifié l'absence de troubles cardiovasculaires, le bêtabloquant peut également être instauré à visée anti-impulsive chez un patient dont la balance bénéfices/risques est positive.

En complément des antipsychotiques, ces médicaments employés de manière déviée, contribuent à l'équilibration de l'état psychique du patient, via un mécanisme pharmacologique totalement différent. Ces prescriptions hors AMM sont une spécificité de la pratique professionnelle particulière de la psychiatrie, qui doit être comprise à la lumière du peu de recours disponibles face à l'impasse thérapeutique et au très faible nombre d'études réalisées sur les malades difficiles.

On observe une augmentation de prescriptions d'antidépresseurs : un patient en a sur son ordonnance à l'entrée, alors que huit patients sortent avec une molécule antidépressive. Deux explications principales peuvent être envisagées :

- ∞ Un syndrome dépressif plus ou moins important peut être présent, accentuant la gravité du tableau clinique
- ∞ Un trouble anxieux de fond peut être détecté chez ces patients, nécessitant un recours aux antidépresseurs.

Par ailleurs, nous remarquons que l'un des patients sortant sous antidépresseur, est traité par fluvoxamine. Il ne s'agit pas ici d'une molécule employée uniquement pour son action thérapeutique (bien qu'indiquée). La fluvoxamine est un inhibiteur puissant du CYP 1A2, par lequel la clozapine est métabolisée. Ainsi chez le patient non répondeur à la clozapine, par un mécanisme de métabolisation rapide, la fluvoxamine peut permettre d'augmenter significativement (de 5 à 10 fois par rapport aux valeurs de base) les concentrations plasmatiques de clozapine, et ainsi dépasser le seuil minimal d'efficacité de 350 µg/L. Dans ce cas de figure, la fluvoxamine est instaurée à demi-dose usuelle (50 mg/j) et la posologie de clozapine est diminuée de moitié.

La fluvoxamine et la clozapine en association sont efficaces sur la symptomatologie globale par augmentation des taux plasmatiques de clozapine. D'autre part, la fluvoxamine diminue les taux plasmatiques de norclozapine, métabolite de la clozapine impliqué dans la prise de poids, l'hyperglycémie et la dyslipidémie. Elle n'induit donc pas les effets indésirables à la mesure des taux plasmatiques relevés par son adjonction et l'inhibition du cytochrome qu'elle provoque. Néanmoins, l'effet inhibiteur de la fluvoxamine semble majoré chez les patients présentant une hyperactivité du cytochrome. En outre, la cinétique de la clozapine est modifiée après instauration de fluvoxamine : elle n'est plus linéaire et de petites variations de doses peuvent causer de grandes variations des taux sanguins. Il convient donc de rester prudent et d'encadrer cette pratique car le blocage d'une voie métabolique n'est pas anodin et peut avoir des conséquences graves [87], [97].

Enfin les autres traitements adjuvants somatiques ne montrent pas de variation significative. Cependant les prescriptions de clozapine ayant significativement augmentées, nous retrouvons des tendances liées aux effets secondaires du plus anticholinergique des antipsychotiques parmi lesquels :

- ∞ Une augmentation des prescriptions de correcteurs des troubles de la sialorrhée : scopolamine, atropine (la clozapine engendrant une hypersialorrhée)
- ∞ Une prescription renforcée de laxatifs : association de macrogol (laxatif osmotique) et de paraffine (laxatif lubrifiant). Associés à des règles hygiéno-diététiques (boire beaucoup d'eau, faire du sport), les laxatifs seraient sous-utilisés en association à la clozapine selon une étude islandaise récente. Ils concourent pourtant à prévenir une constipation pouvant être très grave, voire létale, en se compliquant d'iléus [71], [126].

Les anticholinergiques (trospatépine et trihexyphenidyle) sont indiqués dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques. Cependant, il est déconseillé de les associer à la clozapine, cette prescription devenant redondante, puisqu'il s'agit d'un antipsychotique très anticholinergique. Cela a pour effet d'ajouter des effets indésirables pouvant être très graves (cf. iléus), et par ailleurs, de dégrader d'avantage les fonctions cognitives des patients atteints de schizophrénie [103]. Pourtant la co-prescription d'un anticholinergique se retrouve chez 15 % des patients sortant de l'UMD, avec une monothérapie antipsychotique par clozapine. Par conséquent, un axe d'amélioration est proposé sur ce thème avec une mise en place d'information aux prescripteurs, quant à la nécessité de réévaluer et de déprescrire les anticholinergiques lors du passage du patient sous clozapine.

3. Suivi clinique et paraclinique

Le suivi pondéral des patients au cours de leur séjour montre une légère diminution de leur masse corporelle associée à une réduction du périmètre ombilical. Une hypothèse l'expliquerait par une diminution du nombre d'antipsychotiques prescrits (bien que la prescription de clozapine ayant pour effet indésirable important la prise de poids, vienne contrebalancer cette hypothèse). Nous pouvons donc expliquer ce phénomène par le suivi diététique rapproché de tous les patients du centre hospitalier par un médecin généraliste, par un travail des repas en amont par une diététicienne, et par la pratique du sport à l'UMD, et des nombreuses activités que cette unité offre par rapport aux services de psychiatrie de secteur.

La durée mesurée de 48,29 jours entre l'entrée du patient et le premier ECG est très élevée. Elle ne respecte pas les recommandations en vigueur, surtout au regard de ces trois paramètres relatifs au patient difficile :

- ∞ Beaucoup de traitements antipsychotiques sont modifiés au cours du séjour (déprescrits ou instaurés)
- ∞ Ces molécules peuvent induire une augmentation de l'intervalle QT [75] et des effets indésirables cardiaques [77]
- ∞ Certains patients ont des antécédents de maladies cardiovasculaires

Le groupe EPP s'est réuni immédiatement après l'obtention de ce résultat et en a conclu une hypothèse de causalité. En effet, les ECG seraient réalisés dès l'entrée du patient, mais le compte-rendu de l'examen serait placé dans le dossier papier uniquement, alors que celui-ci suit le patient à sa sortie. Ainsi, une mesure correctrice immédiate a été décidée collégalement : chaque ECG sera dorénavant scanné dans le dossier patient informatisé (DPI) afin d'en garder une traçabilité durable. L'efficacité de ce nouveau fonctionnement sera réévaluée lors de la seconde étape de mesure d'audit.

Le dosage régulier des concentrations sanguines de clozapine est une recommandation de consensus de niveau 1. Elles sont réalisées lors de l'instauration du traitement et de sa titration, afin d'atteindre la cible thérapeutique, ainsi que lors de toute modification brutale de l'état clinique du patient ou de l'adjonction d'un traitement (ou de toute substance) pouvant interagir avec le métabolisme de cette molécule. Une concentration plasmatique basale pourra constituer une référence opposable à des événements pouvant survenir au cours de la prise en charge (un défaut d'observance notamment). Les mesures de clozapinémies et norclozapinémies sont très souvent prescrites et interprétées à l'UMD, et guident vers la posologie minimale efficace. Le dépassement des cibles thérapeutiques et du seuil d'alerte n'est pas prédictif au vu de l'absence de corrélation observée entre la posologie de

clozapine utilisée et la valeur de clozapinémie mesurée. Cela nous rappelle que le métabolisme de la clozapine est lié au CYP1A2, qui est soumis à un polymorphisme génétique et des capacités de métabolisation propres à chaque patient.

Néanmoins, le dosage des antipsychotiques est une pratique relativement peu développée à ce jour. A titre d'exemple, nous avons obtenu une extraction des données relatives à tous les dosages d'antipsychotiques réalisés sur un an (08/2018 - 08/2019) par le laboratoire de pharmacologie médicale du centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux. Les dosages peuvent être demandés dans un contexte de suivi thérapeutique (afin d'adapter les posologies administrées au patient), ou dans un contexte d'urgence, en toxicologie, lors d'intoxications médicamenteuses.

Clozapine	98
Olanzapine	30
Halopéridol	16
Aripiprazole	11
Amisulpride	9
Zuclopenthixol	9
Quétiapine	8
Penfluridol	4
Cyamémazine	2
Flupentixol	2
Alimémazine	1
Lévomépromazine	1
Loxapine	1
Rispéridone	1

Tableau 30 : Nombre de dosages d'antipsychotiques réalisés sur un an au laboratoire de pharmacologie médicale du CHU de Bordeaux

Comme nous pouvons le remarquer dans le Tableau 30, les demandes d'actes biologiques concernent majoritairement la clozapine, avec 98 dosages réalisés en un an. Néanmoins, le nombre total de dosages effectués semble très faible. Les antipsychotiques ne sont dosés qu'une fois par semaine au laboratoire de pharmacologie du CHU. Bien qu'ils ne puissent pas être pratiqués pour tous les patients, de manière systématique, le développement des dosages plasmatiques peut permettre un meilleur suivi thérapeutique, engendrant une adaptation posologique, et une meilleure détection de non-observance ou de résistance métabolique. Ils peuvent également détecter un surdosage.

Aucune déclaration de pharmacovigilance n'a été effectuée sur les deux années concernées par notre ACC. Ce résultat semble très insuffisant au regard du nombre de lits de notre unité et surtout de la complexité des traitements pris par les patients, à des doses relativement élevées. Une mesure corrective en découlant a été

proposée visant à alerter l'ensemble des professionnels de CHS Pierre Jamet sur cette carence, et de renforcer la notion d'obligation de déclaration d'effet indésirable par tout professionnel de santé, dans le respect des bonnes pratiques de pharmacovigilance.

4. Patients de retour à l'UMD Louis Crocq

Sur les six patients schizophrènes ayant effectués deux séjours au sein de notre unité sur la période étudiée de deux ans, de nombreux malades (88 %) ont été réadmis suite à un passage à l'acte dans leur service de secteur (sur un soignant ou un autre patient). Ce chiffre dessine la difficulté du maintien de ces patients particuliers dans des services fermés classiques, au regard d'unités sécurisées et offrant un cadre contenant comme celui de l'UMD. En outre, une augmentation visible des traitements antipsychotiques entre la sortie de l'UMD et la réadmission peut s'expliquer par une dégradation de l'état clinique du patient à son retour dans son service d'origine. Enfin, notons que certains patients ont pu, par la suite, être admis dans une autre UMD que la nôtre mais n'entrent pas dans ce focus.

VI. CONCLUSION DE L'ÉTUDE

La réalisation de cet ACC à l'UMD Louis Crocq nous a permis de dégager cinq axes d'amélioration :

- ∞ Réévaluer et déprescrire les anticholinergiques en cas d'instauration d'une monothérapie antipsychotique par clozapine

La mise en place des mesures correctrices émanant de cet axe d'amélioration induira la réalisation d'un nouvel ACC, au sein de l'établissement tout entier, afin d'obtenir un état des lieux précis des pratiques, et de pouvoir les améliorer. Cette thématique a été traitée en 2018 par le CHS de Sevrey, et nous pourrions pour ce faire, nous inspirer de leur publication [104].

- ∞ Optimiser l'exhaustivité du chimiogramme transmis par l'établissement d'origine du patient transféré en UMD

Afin d'obtenir un chimiogramme complet avant l'arrivée du patient à l'UMD, et dans un but d'adapter les thérapeutiques mises en œuvre aux réels antécédents de prise en charge, nous souhaitons réaliser un nouveau support de recueil. Il sera conçu de manière à récolter l'intégralité des informations concernant les traitements que le patient a reçu au cours de sa précédente hospitalisation (et surtout les points lacunaires composés des durées de traitement et des motifs d'arrêt). En outre, il lui

sera adjoint un dossier à remplir composé des clozapinémies obtenues lors du séjour du patient dans son établissement d'origine, les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques consommés par le patient (médicaments, tabac, café, etc.). Ce document sera intégré au dossier transmis à l'établissement d'origine du patient, lors de la demande de transfert en UMD.

∞ Améliorer le suivi cardiaque des patients

Cet axe a pris la forme d'une mesure correctrice appliquée instantanément, s'agissant selon notre hypothèse d'un défaut de traçabilité dans notre gestion des compte-rendu d'ECG. En systématisant la réalisation du premier ECG à l'entrée, et surtout en améliorant sa traçabilité, nous espérons que cette mesure urgente engagera des résultats visibles lors de la seconde mesure d'audit.

∞ Améliorer les pratiques de pharmacovigilance

Cet axe prend la forme d'une information à tous les professionnels de santé de l'établissement quant à la nécessité et l'obligation de déclarer à l'ANSM (Agence nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé) tout effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments, que ce risque soit potentiel ou avéré. Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, s'opère avec l'appui du réseau des 31 CRPV en France.

∞ Améliorer la visibilité des modifications de traitements tout au long du séjour en UMD

Pour ce faire, nous pensons développer notre grille utilisée pour le recueil des données de cet audit de façon proactive. Elle sera alors modelée à cet effet, et intégrera les modifications principales de traitements aux points de transfert (entrée et sortie). A la manière d'une conciliation des traitements médicamenteux spécifique à notre service, elle sera transmise à l'établissement d'origine du patient lors du retour de celui-ci. Des préconisations de soins pourront également être transmises au vu des diverses conclusions issues de l'hospitalisation en UMD. Ainsi, le retour du patient dans son service d'origine pourra être mieux encadrée, en vertu des préconisations de traitements, de soins, de prise en charge émanant de l'UMD.

Certains résultats de notre étude sont très satisfaisants au regard des objectifs de l'UMD en matière de prise en charge médicamenteuse : la diminution significative des polythérapies antipsychotiques et l'instauration de clozapine en monothérapie (seul antipsychotique ayant démontré sa supériorité dans la schizophrénie résistante), ainsi que le suivi très régulier des clozapinémies, les mesures régulières de l'évolution métabolique des patients, la prise en charge des

effets secondaires des traitements... Ainsi, les patients sortent de l'UMD Louis Crocq sur avis de la CSM lorsqu'ils sont stabilisés cliniquement, bien qu'étant sous monothérapie antipsychotique.

La contenance apportée au patient par le service en lui-même via son architecture et son organisation (effectifs renforcés, moyens matériels, prise en charge individualisée), ainsi que la ritualisation des journées permettent d'aider à un apaisement psychique global chez certains patients atteints de schizophrénie. Ceci peut amener une diminution des angoisses et une meilleure limitation des idées délirantes.

Néanmoins, notre étude présente aussi ses limites. Le nombre de patients inclus est pertinent, car il reflète l'ensemble des patients schizophrènes hospitalisés à l'UMD sur une période de deux ans. Cependant, notre UMD ne comporte que 40 lits alors que d'autres, plus anciennes, peuvent accueillir jusqu'à 144 patients (Sarreguemines). Il pourrait être tout aussi pertinent de reproduire l'analyse sur une période plus longue, afin d'observer l'évolution des pratiques à l'UMD. En outre, une seule UMD intègre un faible nombre de médecins psychiatres prescripteurs en son sein (3 à Albi), ce qui n'est pas représentatif des pratiques de prescriptions au niveau national.

Par ailleurs, notre étude n'est pas totalement exhaustive puisque nous n'avons pas étudié les prescriptions de chaque patient, indépendamment des autres. Le chimiogramme transmis n'étant pas toujours complet, nous n'avons pas évalué chaque modification de traitement au regard des antécédents thérapeutiques du patient. D'autre part, concernant l'ECG, nous avons évalué le délai avec lequel il était réalisé après l'admission. Cependant dans certains cas, un ECG était réalisé juste avant le transfert en UMD, dans le service d'origine du patient, celui-ci n'a alors pas été pris en compte.

Enfin, l'évaluation clinique de sortie des patients se base sur l'avis de la CSM, et non sur des grilles reproductibles comme dans les recherches cliniques traditionnelles. Cela reste un biais discutable sur la réelle amélioration des patients.

Cette étude est rétrospective et le recueil s'est effectué via une grille sur des dossiers patients pouvant être incomplets (biais de recueil). Un biais de sélection apparaît également, puisque nous n'avons choisi d'étudier qu'une partie de la patientèle de l'UMD : les patients atteints de schizophrénie (représentant environ 65 % de l'ensemble des patients hospitalisés). Enfin, les résultats de notre étude sont également dépendants des habitudes de prescription des différents psychiatres qui gèrent les deux sous-unités de l'UMD.

La seconde étape de mesure d'audit sera à refaire dans quelques mois, après la mise en place effective de ces mesures d'amélioration, afin d'apprécier les progrès réalisés. Elle pourra également nécessiter la poursuite des actions d'amélioration.

Enfin, ce travail sera présenté par le Dr Tellier (médecin chef de service de l'UMD Louis Crocq) lors des journées inter-UMD de France, afin que les neuf autres UMD puissent bénéficier de nos résultats. Par ailleurs notre grille de recueil et la méthodologie de notre ACC leur seront mises à disposition, afin que les UMD puissent les expérimenter au sein de leur propre service. Il pourrait en résulter un état des lieux élargi des pratiques de prescription en UMD en France, et pourquoi pas une homogénéisation des pratiques de prise en charge médicamenteuse du patient difficile.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Les patients atteints de schizophrénie admis à l'UMD Louis Crocq d'Albi sur la période 2017-2018 souffrent de nombreuses comorbidités (cardiaques, addictives...), et font l'objet d'une impasse thérapeutique au sein de leur secteur d'origine. Ainsi, l'escalade des doses et des co-prescriptions, est une solution régulièrement envisagée par les équipes soignantes face à ces malades difficiles, afin de contenir une symptomatologie délirante et dissociative, et de prévenir les troubles importants du comportement dont l'auto et l'hétéroagressivité. Néanmoins, la surenchère de prescriptions et l'utilisation de doses supra-thérapeutiques peut engendrer de nombreux effets secondaires (parfois à l'origine de prescriptions de traitements adjuvants) qui auront un retentissement très délétère chez le patient.

Ainsi, dans le cadre d'une unité sécurisée et dotée de moyens humains et matériels comme l'UMD, il est possible d'initier une désescalade des prescriptions et des doses, afin d'assurer à ces malades une juste prescription, garantissant une réelle pertinence des soins. La déprescription des molécules inutiles ou à effet pharmacologique redondant, comme les anticholinergiques associés à des antipsychotiques anticholinergiques (clozapine, olanzapine, quétiapine) doit être la figure de proue de cette dynamique de déprescription, et doit être encouragée par le pharmacien clinicien psychiatrique.

Toutefois, la prise en charge du malade difficile reste très complexe. En service de secteur, l'impasse thérapeutique pouvant être associée à une résistance métabolique innée ou acquise, les interactions médicamenteuses pléthoriques, et les effets indésirables iatrogènes, ou liés à la maladie, nécessitent une prise en charge spécialisée.

Une amélioration de la prise en charge des malades difficiles au sein des services de secteur doit donc être opérée afin de mieux repérer les cas d'inefficacité thérapeutique, les cas d'inobservance, ou de toxicité médicamenteuse (par les dosages plasmatiques ou les génotypages par exemple). Ainsi, nous pourrions mieux prévenir les difficultés liées aux traitements médicamenteux, et individualiser la prise en charge du patient autour de ces difficultés, afin de prévenir les décompensations, une chronicisation des troubles et les risques de gestes auto ou hétéroagressifs via les passages à l'acte.

Cependant, la prise en charge des patients difficiles ou avec une symptomatologie sévère reste compliquée dans notre système de soins. Les Unités de Soins Intensifs en Psychiatrie (USIP) peuvent proposer une alternative aux UMD, proposant un cadre contenant pour des patients en crise, ou présentant des troubles du comportement, et ne pouvant être pris en charge de façon satisfaisante par le service de secteur. De vocation intersectorielle, ces petites unités fermées et sécurisées peuvent accueillir 10 à 15 patients sur une durée d'un à deux mois, potentiellement renouvelable une à deux fois dans l'année.

Elles n'ont cependant pas la même indication que les UMD, puisque leur intérêt réside dans une prise en charge intensive et de courte durée, permettant d'éviter une demande d'admission voire une hospitalisation en UMD, elle-même longue, coûteuse et stigmatisante pour des patients qui n'en auraient pas réellement besoin au vu de leurs troubles.

Au nombre de 15 en 2017, ces USIP peuvent être amenées à se développer sur le territoire français afin d'élargir l'offre de soins pour des secteurs en difficulté, d'autant plus que l'UMD n'est pas indiquée. Ainsi on observe une dichotomie entre une réduction du nombre de lits au profit de la psychiatrie ambulatoire d'un côté, et l'augmentation du nombre de lits en milieu sécurisé d'un autre côté depuis 10 ans [52]. Un réel besoin de soins intensifs en milieu sécurisé se fait ressentir en France, avec un dépassement des capacités des secteurs à gérer certains profils de patients, notamment les patients atteints d'une schizophrénie pharmaco-résistante.

A l'avenir, de nouvelles molécules avec un mode d'action différent pourront être prescrites à ces malades difficiles et agir en synergie avec les antipsychotiques, citons par exemple l'avènement à venir de l'eskétagamine (dérivé énantiomère de la kétamine), montrant de très bons résultats dans les études sur la prévention du risque suicidaire et sur les symptômes négatifs de la schizophrénie [127], [128].

La juste prescription des antipsychotiques (respect d'une monothérapie à doses minimales efficaces, bon usage de la clozapine, déprescription des traitements adjuvants redondants pharmacologiquement, prise en charge des effets indésirables pouvant être très graves comme la constipation...) doit donc être primordiale au sein des établissements de santé mentale. Pour ce faire, le rôle du pharmacien hospitalier sera incontournable.

Afin de faire tomber les barrières qui empêchent une juste prescription de clozapine, les pharmaciens sont d'ores et déjà sollicités aux États-Unis [84], [89] dans l'éducation thérapeutique des patients, le suivi des dosages plasmatiques, l'interprétation des tests de génotypage, l'ajustement des posologies, l'élaboration des plans de prise, la prévention des interactions médicamenteuses et des effets indésirables iatrogènes. Par leur longue expérience dans la gestion des traitements à marge thérapeutique étroite, ils se révèlent être les meilleurs agents de l'amélioration de la balance coût/efficacité des antipsychotiques.

Ainsi, favoriser un travail en binôme médecin/pharmacien permet de mettre en place des travaux de recherches, de favoriser l'amélioration du suivi thérapeutique du patient, de développer des pistes de réflexion au quotidien sur les antipsychotiques, les effets iatrogènes, etc. Une relation positive et constructive avec le prescripteur peut ainsi engranger un partenariat gagnant-gagnant, dont l'objectif final est l'efficacité de la prise en charge du patient.

En effet, en augmentant les prescriptions de clozapine en France lorsque celle-ci est indiquée, nous pourrions éviter une trop longue inefficacité

thérapeutique, transportant le patient dans les tréfonds de sa propre pathologie et devenant ainsi un patient difficile résistant aux soins.

CONCLUSION

La définition du patient difficile en psychiatrie est donc en constante évolution, les UMD étant l'une des dernières réponses institutionnelles à la question que pose leur prise en charge. L'impasse thérapeutique dans laquelle se trouvent souvent ces patients, pousse les équipes de psychiatrie de secteur à prescrire des polythérapies antipsychotiques, au vu de la nécessité de maintenir une couverture antiproductive chez ces patients, pouvant se révéler dangereux (seuls 10 % des patients entrants à l'UMD d'Albi sont sous monothérapie). Cet engrenage de prescriptions de traitements de fond et de traitements adjuvants psychiatriques et somatiques, est contraire aux recommandations émanant des consensus internationaux de psychiatrie, et produit des effets secondaires iatrogènes inéluctables et délétères pour les patients. Ces derniers, notamment sédatifs ou pyramidaux, sont à même de renforcer les défauts d'observance, d'alimenter les idées délirantes, mais aussi d'aggraver le mal-être des patients avec de possibles exacerbations de sthénicité et d'agressivité.

Nous montrons dans cette étude que l'UMD permet de favoriser la monothérapie antipsychotique de façon significative : 45 % des patients sortants de l'UMD n'ont qu'un seul antipsychotique prescrit sur leur ordonnance. Cette monothérapie se compose alors de clozapine dans 72 % des cas, à une posologie moyenne journalière de 470 mg.

Cette molécule est sous-prescrite en France, alors qu'elle a prouvé son efficacité dans le traitement de la schizophrénie résistante. Les freins à sa prescription en service de secteur sont connus, néanmoins l'adaptation des missions du pharmacien clinicien en psychiatrie pourra bénéficier au patient en favorisant le bon usage de cette molécule en pratique réelle.

La qualité de la prise en charge médicamenteuse repose sur un processus pluriprofessionnel, tout au long du parcours du patient. Dans ce cadre, le développement d'EPP permet une constante remise en question du fonctionnement interne d'un centre hospitalier. En accord avec ce processus, nous avons également pu proposer des axes d'amélioration déterminés au regard de nos résultats et des recommandations issues de la littérature internationale, aboutissant à une amélioration des pratiques professionnelles via un travail collaboratif. La mise en place de cette EPP a donc été bénéfique pour le CHS Pierre Jamet, puisqu'elle a permis d'améliorer nos pratiques à court et moyen terme. L'accroissement des EPP au sein des établissements de santé revêt une importance majeure pour l'amélioration de la qualité des soins.

A la vue de notre étude, la place des UMD au sein de l'offre de soins en santé mentale pour les patients difficiles semble donc ad hoc sur le plan médicamenteux puisqu'elle permet la juste prescription en recherchant une monothérapie antipsychotique à dose minimale efficace, en assurant des soins pertinents dans un cadre sécurisé et pourvu d'importants moyens humains et matériels. La réitération

de notre étude au sein des autres UMD permettra de colliger des résultats au niveau national et ainsi d'étendre l'analyse des pratiques de prescriptions médicamenteuses chez le patient atteint de trouble schizophrénique en unités pour malades difficiles en France.

Enfin, le recours à des pratiques de prescriptions médicamenteuses hors AMM de façon récurrente chez le patient difficile doit nous poser question. Le peu d'études disponibles à ce jour autorisant une utilisation sécurisée et encadrée des médicaments chez ces patients pose un problème de prise en charge. Ces patients difficiles, n'intègrent peut-être pas les programmes de recherche et développement des laboratoires pharmaceutiques, ce qui peut entretenir cette problématique.

Dans ces conditions, comment harmoniser la prise en charge de ces patients lorsqu'elle sort du cadre réglementaire ? Et surtout, au-delà de l'harmonisation des pratiques, comment assurer une formation adéquate aux actuels et futurs professionnels de santé mentale, dès lors qu'aucune recommandation de prise en charge du patient difficile n'existe ? Cette problématique est prégnante et risque de s'accroître au vu de la difficulté d'obtenir une rémission chez ces patients. En découlent des problèmes médico-économiques, concernant des patients atteints d'une pathologie invalidante, hospitalisés parfois sur de longues périodes dans des unités ayant un coût important.

Afin de ne pas rendre la prise en charge des malades difficiles dysharmonieuse, nous devons déployer des outils. L'augmentation du nombre d'unités sécurisées (UMD, USIP) sur le territoire français est peut-être nécessaire, mais reste discutée comme solution unique. L'obtention d'un état des lieux global sur la prise en charge thérapeutique de ces patients est indispensable. Suite à cela, des préconisations et des recommandations professionnelles pourront proposer des référentiels de prise en charge médicamenteuse spécifiques au malade difficile, ainsi que des recommandations de suivi thérapeutique, clinique et paraclinique. La recherche en psychiatrie doit également être confortée, afin de mieux comprendre les mécanismes d'actions physiopathologiques de la maladie, de mieux comprendre son étiologie, et ainsi de mieux la traiter.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Druais *et al.*, « Comparaison des bénéfices médico-économiques des antipsychotiques dans la prise en charge de la schizophrénie en France », *L'Encéphale*, vol. 43, n° 4, p. 311-320, août 2017.
- [2] *Code de la santé publique - Article R3222-1*, vol. R3222-1.
- [3] A. Bottéro, « Un siècle de schizophrénie », *Inf. Psychiatr.*, vol. Volume 86, n° 5, p. 391-403, 2010.
- [4] M. L. Bourgeois et T. Haustgen, « La folie (maniaco-dépressive) de Charles VI (1368-1422) », *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.*, vol. 161, n° 5, p. 370-376, juill. 2003.
- [5] « OMS | Schizophrénie », WHO. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/fr/>.
- [6] C. Gourier-Frery, C. Chan Chee, et N. Beltzer, « Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitaine », *Eur. Psychiatry*, vol. 29, n° 8, Supplement, p. 625, nov. 2014.
- [7] C. national des universitaires en psychiatrie, *Référentiel de psychiatrie et addictologie: Psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. Presses universitaires François-Rabelais, 2016.
- [8] A. R. de Nayer, « Étiologie de la schizophrénie : génétique et/ou systémique ? », *Cah. Crit. Ther. Fam. Prat. Reseaux*, vol. no 26, n° 1, p. 175-194, 2001.
- [9] S. M. Stahl, *Psychopharmacologie essentielle: Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Médecine Sciences Publications, 2015.
- [10] *Référentiel de Psychiatrie et Addictologie*.
- [11] F. Lotstra, « Les modèles biologiques de la schizophrénie: mise à jour », *L'Encéphale*, vol. 32, n° 4, Part 1, p. 446-451, août 2006.
- [12] F. Pillon et O. Chambin, « La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique », *Actual. Pharm.*, vol. 47, n° 470, p. 23-27, janv. 2008.
- [13] N. Franck, « Clinique de la schizophrénie », *EMC Psychiatr.*, déc. 2012.
- [14] F. Kocak et C. Fagnère, « La schizophrénie, une psychose chronique », *Actual. Pharm.*, vol. 58, n° 582, p. 48-53, janv. 2019.
- [15] C. national des universitaires en psychiatrie, *Référentiel de psychiatrie et addictologie: Psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. Presses universitaires François-Rabelais, 2016.
- [16] N. Brémaud, « Schizophrénie et délire », *L'Évolution Psychiatr.*, vol. 81, n° 3, p. 605-623, juill. 2016.
- [17] N. Franck, *Schizophrénie (La): La reconnaître et la soigner*. Odile Jacob, 2006.
- [18] J.-P. Olié, T. Gallarda, et E. Duaux, *Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e ed.)*. Lavoisier, 2012.
- [19] J. E. Cooper, R. E. Kendell, B. J. Gurland, N. Sartorius, et T. Farkas, « Cross-national study of diagnosis of the mental disorders: some results from the first comparative investigation », *Am. J. Psychiatry*, vol. 10 Suppl, p. 21-29, avr. 1969.
- [20] F. Fekih-Romdhane, L. Chennoufi, et M. Cheour, « La schizophrénie dans le DSM-5 », *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.*, vol. 174, n° 8, p. 672-676, oct. 2016.
- [21] « Psychoses et délires chroniques », *studylibfr.com*. [En ligne]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/2925660/psychoses-et-délires-chroniques>.

- [22] M.-O. Krebs et R. Joobert, « Génétique de la schizophrénie : le grand retour vers la clinique ? », *L'Encéphale*, vol. 36, n° 2, p. 91-93, avr. 2010.
- [23] S. Dion, P. G. Barbe, S. Leman, V. Camus, et I. Dimier-Poisson, « Schizophrénie et toxoplasmosis », *médecine/sciences*, vol. 25, n° 8-9, p. 687-692, août 2009.
- [24] J. Vilain *et al.*, « Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie », *L'Encéphale*, vol. 39, n° 1, p. 19-28, févr. 2013.
- [25] F. Limosin, F. Rouillon, C. Payan, J.-M. Cohen, et N. Strub, « Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia », *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 107, n° 5, p. 331-335, mai 2003.
- [26] N. Müller et M. J. Schwarz, « Immune System and Schizophrenia », *Curr. Immunol. Rev.*, vol. 6, n° 3, p. 213-220, août 2010.
- [27] A. Jablensky *et al.*, « Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures A World Health Organization Ten-Country Study », *Psychol. Med. Monogr. Suppl.*, vol. 20, p. 1-97, ed 1992.
- [28] A.-L. Delignère, G. Archambault, F. Chalvin, F. Perquier, et M. Lejoyeux, « Schizophrénie et addictions : Étude exploratoire chez 106 patients suivis en consultation », *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.*, janv. 2019.
- [29] S. G. Siris et C. Bench, « Depression and Schizophrenia », in *Schizophrenia*, John Wiley & Sons, Ltd, 2007, p. 142-167.
- [30] D. Saravane *et al.*, « Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère », *L'Encéphale*, vol. 35, n° 4, p. 330-339, sept. 2009.
- [31] S. von Malortie *et al.*, « [New national guidelines for the treatment of schizophrenia in Sweden] », *Lakartidningen*, vol. 116, janv. 2019.
- [32] H. Y. Meltzer *et al.*, « Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) », *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 60, n° 1, p. 82-91, janv. 2003.
- [33] B. Rouleau, P. Vincent, et J. Martel, « Le monitoring thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique », *Pharmactuel*, vol. 41, n° 2, 2008.
- [34] C. Passerieux, F. Caroli, et E. Giraud-Baro, « Les personnes atteintes de schizophrénie et la rechute », *L'Encéphale*, vol. 35, n° 6, p. 586-594, déc. 2009.
- [35] S. Raffard, S. Bayard, D. Capdevielle, F. Garcia, J.-P. Boulenger, et M.-C. Gely-Nargeot, « La conscience des troubles (insight) dans la schizophrénie : une revue critique: Partie I : insight et schizophrénie, caractéristiques cliniques de l'insight », *L'Encéphale*, vol. 34, n° 6, p. 597-605, déc. 2008.
- [36] A. T. Beck, E. Baruch, J. M. Balter, R. A. Steer, et D. M. Warman, « A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale », *Schizophr. Res.*, vol. 68, n° 2, p. 319-329, juin 2004.
- [37] M. Coldefy, « Les soins en psychiatrie : organisation et évolutions législatives récentes », *Rev. Française Aff. Soc.*, n° 2, p. 21-30, juin 2016.
- [38] D. Benamouzig et V. Ulrich, « Avant-propos », *Rev. Française Aff. Soc.*, n° 2, p. 7-19, juin 2016.
- [39] *Code de la santé publique - Article L3221-2*, vol. L3221-2.
- [40] M. Coldefy, P. L. Fur, V. Lucas-Gabrielli, et J. Mousquès, « Une mise en perspective de l'offre de soins des secteurs de psychiatrie générale et du recours à la médecine générale », *Prat. Organ. Soins*, vol. Vol. 40, n° 3, p. 197-206, 2009.

- [41] DREES, « L'offre de soins de psychiatrie dans les établissements de santé », 2018.
- [42] A. Caria, N. Alamowitch, C. Joseph, et C. Loubières, « Modalités de soins psychiatriques », vol. Droits en psychiatrie, déc. 2016.
- [43] M. Coldefy et C. Nestrigue, « L'hospitalisation sans consentement en psychiatrie en 2010: première exploitation du Rim-P et état des lieux avant la réforme du 5 juillet 2011 », *Quest. Déconomie Santé*, n° 193, p. 1-8, 2013.
- [44] *Code de la santé publique - Article L1111-4*, vol. L1111-4.
- [45] *Code de la santé publique - Article L3211-1*, vol. L3211-1.
- [46] S. Théron, *Aide-mémoire - Les soins psychiatriques sans consentement*. Dunod, 2017.
- [47] P. Le Bihan, M. Salvetti, et M. Bénézech, « Application de la loi du 5 juillet 2011 en Unité pour malades difficiles », *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.*, vol. 170, n° 10, p. 714-719, déc. 2012.
- [48] J.-L. Senninger et V. Fontaa, *Les unités pour malades difficiles*. Heures de France, 1994.
- [49] *Arrêté du 14 octobre 1986 relatif au règlement intérieur type des unités pour malades difficiles - Article 1*.
- [50] *Code de la santé publique - Article L3222-3*, vol. L3222-3.
- [51] B. Amaucé, « Violence institutionnelle: quelles évolutions après un séjour en Unité pour Malades Difficiles ? : A propos de 28 patients admis à l'UMD de Plouguernevel en 2010 suite à un passage à l'acte hétéro-agressif en institution », Thèse d'exercice, Université Bretagne Loire, France, 2017.
- [52] D. Michaud, « La place des unités sécurisées psychiatriques pour le patient difficile : création d'une Unité de Soins Intensifs Psychiatriques (USIP) à Albi », exercice, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2017.
- [53] M. Guillot, M. Azoulay, S. Raymond, et B. Lachaux, « Profil d'admission des patients hospitalisés à l'Unité pour Malades Difficiles Henri Colin en 2016 », *L'Évolution Psychiatr.*, nov. 2018.
- [54] crisostome, « O. HALLEGUEN (2012) La prise en charge des patients psychiatriques dangereux | Psychocriminologie ».
- [55] M. Azoulay, A. S. Léger, et B. Lachaux, « Malades difficiles d'hier à aujourd'hui : à partir d'une étude réalisée à l'UMD Henri-Colin », *Eur. Psychiatry*, vol. 28, n° 8, Supplement, p. 89, nov. 2013.
- [56] B. Pignon, S. Tebeka, F. Schürhoff, et A. Szöke, « 5 - Pharmacologie de la schizophrénie », 2015.
- [57] N. Franck, F. Fromager, et F. Thibaut, « Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques », *EMC Psychiatr.*, févr. 2015.
- [58] R. Bordet, « Quels critères pour un traitement antipsychotique idéal ? », *L'Encéphale*, vol. 41, n° 1, p. 39-46, févr. 2015.
- [59] H. Verdoux, É. Pambrun, M. Tournier, et B. Begaud, « Usage et mésusage des médicaments psychotropes : les antipsychotiques, nouvelle panacée pour les troubles psychiatriques ? », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 200, p. 1155-1166, juin 2016.
- [60] A. Bost, « Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie », Thèse d'exercice, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2016.

- [61] N. Franck, F. Fromager, et F. Thibaut, « Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques », *EMC Psychiatr.*, oct. 2014.
- [62] N. Franck et P. Thomas, « Les antipsychotiques dans la schizophrénie », *Lett. Psychiatre*, vol. X, n° 6, p. 4, déc. 2014.
- [63] E. Houy et F. Thibaut, « Onde P50 dans la schizophrénie », *Psychiatrie*, août 2007.
- [64] A. V. Terry, « Role of the central cholinergic system in the therapeutics of schizophrenia », *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 6, n° 3, p. 286-292, sept. 2008.
- [65] I. González González et A. Hernández Dorta, « Tobacco and anti-psychotics side effects », *Eur. Psychiatry*, vol. 41, p. S753, avr. 2017.
- [66] M. Solmi *et al.*, « Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review », *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 13, p. 757-777, 2017.
- [67] S. Tebeka, G. Airagnes, et F. Limosin, « Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? », *Rev. Médecine Interne*, vol. 38, n° 5, p. 328-336, mai 2017.
- [68] N. Franck, F. Fromager, et F. Thibaut, « Surveillance d'un traitement par antipsychotique », *EMC Psychiatr.*, mai 2015.
- [69] J. V. Bourgon, R. Pérez-Iglesias, V. O.-G. de la Foz, et B. Crespo-Facorro, « Long-term metabolic effect of second-generation antipsychotics in first episode of psychosis », *Eur. Psychiatry*, vol. 41, p. S388, avr. 2017.
- [70] D. Cohen, « Clozapine and Gastrointestinal Hypomotility », *CNS Drugs*, vol. 31, n° 12, p. 1083-1091, 2017.
- [71] O. Ingimarsson, J. H. MacCabe, et E. Sigurdsson, « Constipation, ileus and medication use during clozapine treatment in patients with schizophrenia in Iceland », *Nord. J. Psychiatry*, vol. 72, n° 7, p. 497-500, oct. 2018.
- [72] J. R. Strawn, P. E. Keck, et S. N. Caroff, « Neuroleptic Malignant Syndrome », *Am. J. Psychiatry*, vol. 164, n° 6, p. 870-876, juin 2007.
- [73] G. Thinus, « Réflexions à propos du syndrome malin des neuroleptiques dans les situations de sevrage alcoolique », oct. 2000.
- [74] B. Trojak, J.-M. Pinoit, D. André, B. Bonin, et A. Gisselmann, « Risque cardiovasculaire des antipsychotiques, une surveillance nécessaire de l'intervalle QT », *Presse Médicale*, vol. 35, n° 4, Part 2, p. 699-704, avr. 2006.
- [75] N. Chaumartin, S. Lukat, P. Garriguet, P.-R. Urrea, et B. Lachaux, « Le syndrome du QT long chez les patients psychiatriques chimiorésistants : prévalence, facteurs de risque, et implications thérapeutiques », *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.*, vol. 170, n° 5, p. 299-305, juin 2012.
- [76] C. Cavallotti, F. Nuti, P. Bruzzone, et M. Mancone, « Age-Related Changes In Dopamine D2 Receptors In Rat Heart And Coronary Vessels », *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 29, n° 5-6, p. 412-418.
- [77] T. Pillinger *et al.*, « Cardiac structure and function in patients with schizophrenia taking antipsychotic drugs: an MRI study », *Transl. Psychiatry*, vol. 9, n° 1, p. 163, juin 2019.
- [78] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique - Point d'Information », 29-oct-2018.

- [79] A. Hasan *et al.*, « World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects », *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*, vol. 14, n° 1, p. 2-44, févr. 2013.
- [80] A. Hasan *et al.*, « World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance », *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*, vol. 13, n° 5, p. 318-378, juill. 2012.
- [81] J. M. Kane et C. U. Correll, « Pharmacologic treatment of schizophrenia », *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 12, n° 3, p. 345-357, 2010.
- [82] J. Kane, G. Honigfeld, J. Singer, et H. Meltzer, « Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine », *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 45, n° 9, p. 789-796, sept. 1988.
- [83] M. Monville, « La clozapine : de la théorie à la pratique », Thèse d'exercice, PARIS 12 VAL-DE-MARNE, Créteil, 2012.
- [84] D. L. Kelly et R. C. Love, « Psychiatric pharmacist's role in overcoming barriers to clozapine use and improving management », *Ment. Health Clin.*, vol. 9, p. 64-69, mars 2019.
- [85] B. Rouleau, P. Vincent, et J. Martel, « Le monitoring thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique », *Pharmactuel*, vol. 41, n° 2, 2008.
- [86] A. Barlatier, « L'association clozapine avec un autre antipsychotique dans le traitement de la schizophrénie hyper-résistante : analyse des pratiques de prescription au travers d'une étude observationnelle », Bordeaux, 2014.
- [87] F. Papetti *et al.*, « Inefficacité de la clozapine en rapport avec un métabolisme augmenté et intérêt de la fluvoxamine : à propos de quatre cas », *L'Encéphale*, vol. 33, n° 5, p. 811-818, oct. 2007.
- [88] S. Warnez et S. Alessi-Severini, « Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends », *BMC Psychiatry*, vol. 14, n° 1, p. 102, avr. 2014.
- [89] T. Williams et T. L. Purvis, « Development of an outpatient pharmacist-managed clozapine clinic », *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.*, vol. 69, n° 14, p. 1192-1195, juill. 2012.
- [90] S. M. Stahl, « Antipsychotic polypharmacy, Part 1: Therapeutic option or dirty little secret? », *J. Clin. Psychiatry*, vol. 60, n° 7, p. 425-426, juill. 1999.
- [91] J. A. Gallego, J. Bonetti, J. Zhang, J. M. Kane, et C. U. Correll, « Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 », *Schizophr. Res.*, vol. 138, n° 1, p. 18-28, juin 2012.
- [92] H. Maatallah, H. B. Ammar, A. Aissa, R. Nefzi, M. Said, et Z. E. Hechmi, « Antipsychotic polypharmacy among schizophrenia outpatients », *Eur. Psychiatry*, vol. 41, p. S821, avr. 2017.
- [93] P. Kasteridis *et al.*, « Association Between Antipsychotic Polypharmacy and Outcomes for People With Serious Mental Illness in England », *Psychiatr. Serv. Wash. DC*, mai 2019.

- [94] B. Green, J. Korell, B. Remmerie, A. Savitz, et A. Vermeulen, « Optimizing Antipsychotic Patient Management Using Population Pharmacokinetic Models and Point-of-Care Testing », *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.*, vol. 6, n° 9, p. 573-575, 2017.
- [95] C. Hiemke *et al.*, « Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 », *Pharmacopsychiatry*, vol. 51, n° 1-02, p. 9-62, janv. 2018.
- [96] B. Laurent, « CYP1A2 - Pharmacologie faculté de médecine Paris Sud », *Laboratoire de génétique moléculaire et pharmacogénétique Hôpital Bicêtre (94)*.
- [97] C. B. Eap *et al.*, « Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene », *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 24, n° 2, p. 214-219, avr. 2004.
- [98] V. Djordjevic et T. J. Stoimenov, « Analysing CYP2D6*4 Allele frequency in patients with schizophrenia », *Eur. Psychiatry*, vol. 41, p. S101-S102, avr. 2017.
- [99] A. Méary, « Pharmacogénétique des antipsychotiques dans la schizophrénie », *Thérapie*, vol. 63, n° 3, p. 243-246, mai 2008.
- [100] R. Gaillard, A. Ouanas, C. Spadone, P.-M. Llorca, H. Lôo, et F.-J. Baylé, « Benzodiazépines et schizophrénie, revue de la littérature », *L'encéphale*, avr. 2008.
- [101] C. Rummel, W. Kissling, et S. Leucht, « Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 3, p. CD005581, juill. 2006.
- [102] V. Hélène, *Les médicaments psychotropes : les thymorégulateurs*. Lavoisier, 2013.
- [103] T. Sathienluckana, W. Unaharassamee, C. Suthisisang, O. Suanchang, et T. Suansanae, « Anticholinergic discontinuation and cognitive functions in patients with schizophrenia: a pharmacist-physician collaboration in the outpatient department », *Integr. Pharm. Res. Pract.*, vol. 7, p. 161-171, 2018.
- [104] C. Leroy, S. Dizet, G. Besson, et V. Varnier, « Audit clinique ciblé des prescriptions d'anticholinergiques correcteurs des troubles neurologiques lors d'un traitement antipsychotique », *Annales médico-psychologiques*, avr. 2018.
- [105] S. Dubois *et al.*, « Enquête de bon usage des correcteurs anticholinergiques associés aux antipsychotiques », *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien - Vol. 49 - N° 2 - p. e84*, juin 2014.
- [106] A. Morin, « Les troubles digestifs graves induits par les neuroleptiques », oct. 2017.
- [107] CRPV Marseille, « Troubles digestifs graves et antipsychotiques », présenté à Journée Régionale PASQUAL, 2018.
- [108] R. Manchanda *et al.*, « Long-Acting Injectable Antipsychotics: Evidence of Effectiveness and Use », *Can. J. Psychiatry*, vol. 58, n° 5_suppl, p. 5-13, mai 2013.
- [109] M. Lévy-Rueff, A. Jurgens, H. Lôo, J. Olié, et I. Amado, « Place de l'électroconvulsivothérapie de maintenance dans le traitement des schizophrénies résistantes », *L'Encéphale*, vol. 34, p. 526-533, oct. 2008.
- [110] S. Mouchet-Mages, « Électroconvulsivothérapie et schizophrénie », *L'Encéphale*, vol. 33, n° 3, Part 3, p. S415-S418, juin 2007.
- [111] N. Bouaziz, R. Benadhira, D. Sidhoumi, et D. Januel, « Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) dans le traitement de la schizophrénie : intérêts

- et perspectives », *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.*, vol. 169, n° 3, p. 192-195, avr. 2011.
- [112] HAS, « Isolement et contention en psychiatrie générale », *Haute Autorité de Santé*, 20-mars-2017.
- [113] S. Porteau, « Contention physique : étude qualitative régionale sur le vécu des soignants en psychiatrie adulte », exercice, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2017.
- [114] ARS, « Les OMEDIT », *www.ars.sante.fr*, 20-févr-2018.
- [115] DGOS, « Qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 18-mai-2017.
- [116] OMÉDIT Centre, « Bonnes pratiques de préparation et d'administration des solutions buvables multidoses ». juin-2017.
- [117] ARS Nouvelle-Aquitaine, « L'identitovigilance au cœur de la sécurité des soins », 27-juin-2019.
- [118] C. Marescaux, « Identitovigilance et système d'information en psychiatrie », présenté à Rencontres universitaires des DIM, Avignon, 2010.
- [119] Mairie d'Albi, « L'Unité pour Malades Difficiles (U.M.D.) », *Mairie d'Albi*.
- [120] HAS, « Audit clinique ciblé ». 2004.
- [121] « CIM-10 FR 2018 à usage PMSI | Publication ATIH ».
- [122] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, « Thériaque », *Thériaque*.
- [123] G. Sulejmanpasic et S. Bise, « Clozapine augmented with amisulpride in treatment-resistant schizophrenia », *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 29, p. S121-S122, janv. 2019.
- [124] I. Faisal, J. P. Lindenmayer, Z. Taintor, et R. Cancro, « Clozapine-benzodiazepine interactions », *J. Clin. Psychiatry*, vol. 58, n° 12, p. 547-548, déc. 1997.
- [125] R. Bitter, T. L. Demler, et L. Opler, « Safety evaluation of the concomitant use of clozapine and benzodiazepines: a retrospective, cross-sectional chart review », *J. Psychiatr. Pract.*, vol. 14, n° 5, p. 265-270, sept. 2008.
- [126] I. M. Castillo-García, G. Maestro, S. Puerta, F. Ostos, P. Nava, et I. Losada, « Clozapine-induced paralytic ileus », *Actas Esp. Psiquiatr.*, vol. 44, n° 1, p. 44-45, févr. 2016.
- [127] G. Sanacora *et al.*, « A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders », *JAMA Psychiatry*, vol. 74, mars 2017.
- [128] M. V. Nunes, M. P. M. Adelino, E. Ajub, L. C. Quarantini, et A. L. T. Lacerda, « Efficacy of esketamine in the treatment of negative symptoms in schizophrenia - A case series », *Schizophr. Res.*, vol. 202, p. 394-396, déc. 2018.

ANNEXES

Annexe 1 : Grille de recueil des données utilisée lors de l'audit du 28/11/2018

1) Patient

Auditeurs	
UMD	
Date	
IPP patient	
Date de naissance	
Taille (cm)	
Date entrée UMD	
Date sortie UMD	
Séjours déjà effectués dans cette UMD	(Nombre)

Diagnostic principal	
Diagnostic associé	

Antécédents	
Diabète	(Oui / Non)
Dyslipidémie	(Oui / Non)
Maladie cardio-vasculaire	(Oui / Non)
Syndrome métabolique	(Oui / Non)
Maladie thyroïdienne	(Oui / Non)
Tabagisme	(Oui / Non)
Alcool	(Oui / Non)
Autre toxique	(Oui / Non)
Syndrome malin Des neuroleptiques	(Liste des antipsychotiques disponibles)
Convulsions sous Antipsychotiques	Liste des antipsychotiques disponibles)
Trouble hématologique	Non / Agranulocytose / Anémie / Neutropénie / Pancytopénie / Thrombopénie
	(Liste des antipsychotiques disponibles)
Intolérance / Allergie	(Liste des antipsychotiques disponibles)
Autre événement grave	(Texte libre)

Paramètres initiaux	
Premier ECG	(Date)
	(Valeur QTc)
Bilan biologique initial demandé	(Oui / Non)
ECT déjà réalisée(s) sur le patient	(Oui / Non)
Historique médicamenteux antérieur transmis	(Complet / Incomplet / Inexistant)

2) Traitements

a. Préadmission en UMD

<i>Traitement systématique à la demande d'admission en UMD (ordonnance de sortie de l'établissement précédent)</i>		<i>DCI</i>	<i>Dose/j (mg) ou dose/inj si NAP</i>	<i>Voie</i>
PSYCHIATRIQUE	Antipsychotique 1			
	Antipsychotique 2			
	Antipsychotique 3			
	Antipsychotique 4			
	Antipsychotique 5			
	Thymorégulateur			
	Anxiolytique 1			
	Anxiolytique 2			
	Antidépresseur			
	Hypnotique			
	Autre			
	<i>Traitement systématique</i>		<i>Principes Dose</i>	<i>Prises/j U/j</i>
SOMATIQUE	Laxatif 1			
	Laxatif 2			
	Antiparkinsonien			
	Insuline			
	Antidiabétique oral			
	Hypolipémiant			
	Troubles de la sialorrhée			
	Bétabloquant			
	Antiépileptique			
	IPP			
	Autre			
	Autre			

b. Post-admission en UMD

<i>Traitement systématique à l'admission (1ère ordonnance de l'UMD)</i>		<i>DCI</i>	<i>Dose/j (mg) ou dose/inj si NAP</i>	<i>Voie</i>
PSYCHIATRIQUE	Antipsychotique 1			
	Antipsychotique 2			
	Antipsychotique 3			
	Antipsychotique 4			
	Antipsychotique 5			
	Thymorégulateur			
	Anxiolytique 1			
	Anxiolytique 2			
	Antidépresseur			
	Hypnotique			
	Autre			
<i>Traitement systématique</i>		<i>Princeps Dose</i>	<i>Prises/j U/j</i>	<i>Forme</i>
SOMATIQUE	Laxatif 1			
	Laxatif 2			
	Antiparkinsonien			
	Insuline			
	Antidiabétique oral			
	Hypolipémiant			
	Troubles de la sialorrhée			
	Bétabloquant			
	Antiépileptique			
	IPP			
	Autre			
	Autre			

c. Evolution au cours du séjour en UMD

Traitement systématique	DCI	Début du traitement	Fin du traitement	Poso max mg/j ou dose/j ou dose/inj si NAP	Début du traitement à poso max	Fin du traitement à poso max
PSYCHIATRIQUE	Antipsychotique 1					
	Antipsychotique 2					
	Antipsychotique 3					
	Antipsychotique 4					
	Antipsychotique 5					
	Thymorégulateur					
	Anxiolytique 1					
	Anxiolytique 2					
	Antidépresseur					
	Hypnotique					
	Autre					
SOMATIQUE	Laxatif					
	Laxatif					
	Antiparkinsonien					
	Insuline					
	Antidiabétique oral					
	Hypolipémiant					
	Troubles de la sialorrhée					
	Bétabloquant					
	Antiépileptique					
	IPP					
	Autre					
	Autre					

	Traitement systématique	Durée totale de traitement	Durée de traitement à poso max	Y a-t-il eu arrêt et reprise ?	Date de début de l'arrêt	Date de fin de l'arrêt	Durée de l'arrêt
PSYCHIATRIQUE	Antipsychotique 1						
	Antipsychotique 2						
	Antipsychotique 3						
	Antipsychotique 4						
	Antipsychotique 5						
	Thymorégulateur						
	Anxiolytique 1						
	Anxiolytique 2						
	Antidépresseur						
	Hypnotique						
	Autre						
SOMATIQUE	Laxatif						
	Laxatif						
	Antiparkinsonien						
	Insuline						
	Antidiabétique oral						
	Hypolipémiant						
	Troubles de la sialorrhée						
	Bétabloquant						
	Antiépileptique						
	IPP						
	Autre						
	Autre						

 CALCUL AUTOMATIQUE

d. Traitements à la sortie de l'UMD

Traitement systématique		DCI	Dose/j (mg) ou dose/inj si NAP	Voie
PSYCHIATRIQUE	Antipsychotique 1			
	Antipsychotique 2			
	Antipsychotique 3			
	Antipsychotique 4			
	Antipsychotique 5			
	Thymorégulateur			
	Anxiolytique 1			
	Anxiolytique 2			
	Antidépresseur			
	Hypnotique			
	Autre			
	Autre			
Traitement systématique		Principes Dose	Prises/j U/j	Forme
SOMATIQUE	Laxatif			
	Laxatif			
	Antiparkinsonien			
	Insuline			
	Antidiabétique oral			
	Hypolipémiant			
	Troubles de la sialorrhée			
	Bétabloquant			
	Antiépileptique			
	IPP			
	Autre			
	Autre			

e. Electroconvulsivothérapie lors du séjour à l'UMD

Oui / Non	
Nombre de séances	
Date de début	
Date de fin	

3) Évolution au cours du séjour en UMD

<i>Suivi cardiométabolique</i>	<i>J0</i>	<i>M1</i>	<i>M3</i>	<i>M6</i>	<i>M9</i>	<i>M12</i>	<i>SORTIE</i>
Poids (kg)							
IMC							
Périmètre ombilical (cm)							
Glycémie à jeun (g/L)							
Pression artérielle (mmHg/mmHg)							
Bilan lipidique :							
<i>Cholestérol total (mmol/L)</i>							
<i>HDL (mmol/L)</i>							
<i>LDL (mmol/L)</i>							
<i>Triglycérides (mmol/L)</i>							

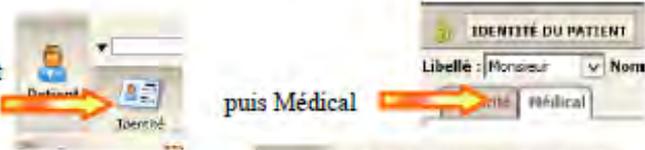
<i>Suivi paraclinique</i>	<i>Examen réalisé au moins une fois au cours du séjour en UMD en dehors du bilan d'admission :</i>
Ionogramme sanguin	<i>(Oui / Non)</i>
Numération Formule Sanguine	<i>(Oui / Non)</i>
Dosage des transaminases	<i>(Oui / Non)</i>
Dosage de la créatinine	<i>(Oui / Non)</i>
Dosage de la prolactine	<i>(Oui / Non)</i>

<i>Dosages plasmatiques des antipsychotiques</i>	<i>Date</i>	<i>Résultat</i>	<i>Dose du médicament (mg)</i>	<i>Changement de posologie</i>	<i>Date de ce changement</i>

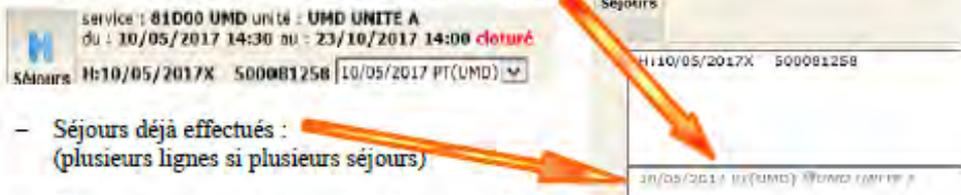
Événement grave indésirable Nécessitant l'arrêt brutal d'un traitement	<i>(Oui / Non)</i>
Date	
Médicament (DCI, dose journalière, voie)	
Nature de l'événement	

1) PATIENT

- Auditeurs : renseignez vos initiales
- UMD : sélectionnez Albi
- Date : 28/11/18
- IPP patient
- Date de naissance du patient
- Taille : Cliquez sur Identité



- Dates d'entrée et de sortie : sélectionnez le séjour



- Séjours déjà effectués : (plusieurs lignes si plusieurs séjours)
- Diagnostic principal et associé : cliquez sur Diag.



ANTECEDENTS



- Les antécédents du patient se trouvent dans cet onglet. Pour assurer l'exhaustivité de la liste d'antécédents, vous pouvez également consulter les premières observations du somaticien et du psychiatre, au moment de l'entrée.
- Pour le tabagisme, vous pouvez consulter l'éventuelle prescription de substituts nicotiques en tapant « nico » dans cet onglet si rien n'est inscrit dans les antécédents
- Vous pouvez également dérouler les observations et appuyer sur Ctrl+f afin de rechercher dans le texte les mots-clefs « tabac », « alcool », « toxiques » et de pouvoir renseigner ces items.



PARAMETRES INITIAUX

- Le premier ECG sera dans les observations d'entrée du somaticien ou dans les archives papier, dans la pochette rouge « examens ».
- Pour consulter le bilan biologique initial après l'admission en UMD, cliquez sur Biol. puis « Lister ».
- ECT = Electroconvulsivothérapie. Cette thérapeutique a t'elle déjà été mis en place antérieurement au séjour en UMD ? A rechercher dans les courriers/observations d'entrée.
- Historique médicamenteux transmis à rechercher dans le dossier papier. En évaluer l'état « complet », « incomplet » ou « inexistant » en fonction des consignes inscrites en aide à la saisie lorsque l'on clique sur la case B41.

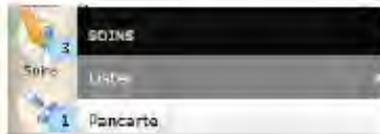


2) TRAITEMENTS

- Remplir le tableau des traitements pré-admission en UMD à l'aide de la dernière prescription du patient émanant de l'établissement duquel il vient.
- Remplir le tableau des traitements post-admission en UMD à l'aide de la première prescription établie par un médecin de l'UMD pour le patient.
- Pour l'évolution des traitements au cours du séjour, retournez dans la liste des médicaments prescrits. Vous pouvez saisir les médicaments prescrits à l'admission et renseigner leur évolution. N'oubliez pas de notifier un éventuel processus d'arrêt / reprise en renseignant « oui » ou « non » dans le menu déroulant des cases « K » vertes.
- Complétez ensuite les lignes devant l'être, en consultant la liste de tous les médicaments et en saisissant tous ceux ne l'étant pas déjà, en occultant les « si besoin » et les traitements aigus (antibiotiques, anti-inflammatoires...)
- Le tableau des traitements à la sortie de l'UMD correspond la « photo » de la prescription de sortie du patient. Prenez en compte la dernière ordonnance disponible.
- La réalisation d'ECT au cours du séjour se traduira dans l'historique de médicaments prescrits par la présence d'agents anesthésiques (curare, étomidate) par le médecin anesthésiste-réanimateur.

3) EVOLUTION AU COURS DU SEJOUR EN UMD : EVALUATION SOMATIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE

- Le poids, le périmètre ombilical, ainsi que la pression artérielle se trouveront dans la pancarte (et parfois également la glycémie à jeun) :



- Le bilan lipidique quant à lui (et très souvent la glycémie à jeun) se trouvera dans l'onglet biologie, où il vous faudra cliquer sur les résultats correspondants aux occurrences souhaitées. Ne pas remplir les cases si le bilan n'a pas été réalisé.

NB : S'il n'y a pas de bilan correspondant exactement à M3, prenez en compte le bilan à la date la plus proche.

- Vous devrez ensuite remplir les cases correspondantes aux dosages plasmatiques des antipsychotiques. En cas de clozapinémie, il convient d'indiquer également sur la ligne du dessous les résultats de la norclozapinémie (date et valeur). Les cellules grisées seront remplies ultérieurement par l'administrateur à l'aide des données des tableaux précédents.
- Enfin, il vous faudra notifier la survenue d'un événement indésirable iatrogène grave au cours du séjour en UMD, sa date de survenue, le médicament incriminé et la nature de l'événement.

Drug prescription analysis for patients affected by schizophrenic disorders in Albi's French high security ward « UMD »

The demanding patients are generally difficult to manage and to take care of in psychiatric wards, having reached a therapeutic dead-end that can quite often lead to violent behaviour. This dual issue generally results in a complex prescription, characterised by antipsychotic polytherapy and dosage rising.

By a retrospective analysis over 2 years of medication prescription for patients suffering of schizophrenic disorders in the Albi's UMD, the EPP process was initiated in the form of a focused clinical audit. Therefore, we demonstrated that the UMD allows a balanced prescription by seeking a significant antipsychotic monotherapy with minimal efficient dosing for 45 % of the patients when leaving the ward, against only 10 % when entering. This monotherapy is composed of clozapine for 72 % of the cases that were studied.

The usual prescription for the demanding patients is very specific and not unified nor harmonised so far. By expanding this study to the other UMDs, a global analysis could be produced, leading to general recommendations for caring and treatment of the demanding patient on a national scale.

Analyse des pratiques de prescriptions médicamenteuses chez le patient atteint de trouble schizophrénique à l'unité pour malades difficiles d'Albi

Le patient difficile oppose d'importantes anicroches à une prise en charge en service de psychiatrie de secteur par l'impasse thérapeutique dans laquelle il se trouve, induisant des troubles du comportement parfois violents. Cette double difficulté entraîne souvent une prescription complexe, caractérisée par la polythérapie antipsychotique et l'élévation posologique.

Par l'étude rétrospective sur 2 ans des prescriptions médicamenteuses chez le patient atteint de trouble schizophrénique à l'Unité pour Malades Difficiles d'Albi, nous avons initié un processus d'EPP sous forme d'audit clinique ciblé. Ainsi, nous montrons que l'UMD permet la juste prescription en recherchant une monothérapie antipsychotique de façon significative à dose minimale efficace qui concerne 45 % des patients à la sortie contre seulement 10 % à l'entrée. Cette monothérapie se compose alors de clozapine dans 72 % des cas.

Les pratiques de prescription chez le patient difficile sont spécifiques et non harmonisées à ce jour. Une reproduction de cette étude dans les autres UMD permettra un état des lieux global, pouvant aboutir à des préconisations de prise en charge du malade difficile au niveau national.

AUTEUR : Solène Pierrel

TITRE : Analyse des pratiques de prescriptions médicamenteuses chez le patient atteint de trouble schizophrénique à l'unité pour malades difficiles d'Albi

DIRECTEUR DE THESE : Dr Dorian Michaud

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse le 25 septembre 2019

RESUME

Le patient difficile oppose d'importantes anicroches à une prise en charge en service de psychiatrie de secteur par l'impasse thérapeutique dans laquelle il se trouve, induisant des troubles du comportement parfois violents. Cette double difficulté entraîne souvent une prescription complexe, caractérisée par la polythérapie antipsychotique et l'élévation posologique.

Par l'étude rétrospective sur 2 ans des prescriptions médicamenteuses chez le patient atteint de trouble schizophrénique à l'Unité pour Malades Difficiles d'Albi, nous avons initié un processus d'EPP sous forme d'audit clinique ciblé. Ainsi, nous montrons que l'UMD permet la juste prescription en recherchant une monothérapie antipsychotique de façon significative à dose minimale efficace qui concerne 45 % des patients à la sortie contre seulement 10 % à l'entrée. Cette monothérapie se compose alors de clozapine dans 72 % des cas.

Les pratiques de prescription chez le patient difficile sont spécifiques et non harmonisées à ce jour. Une reproduction de cette étude dans les autres UMD permettra un état des lieux global, pouvant aboutir à des préconisations de prise en charge du malade difficile au niveau national.

TITRE EN ANGLAIS

Drug prescription analysis for patients affected by schizophrenic disorders in Albi's French high security ward « UMD »

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACIE CLINIQUE en PSYCHIATRIE

MOTS-CLES : antipsychotiques, clozapine, patient difficile, schizophrénie, UMD, EPP, analyse et amélioration des pratiques

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35 chemin des Maraichers 31062 Toulouse Cedex 9