

Remerciements

Nous tenons à remercier en premier lieu notre Allah qui nous a donnés la force, la santé et la volonté pour accomplir ce travail.

Nous voudrions adresser toutes nos gratitudee à notre encadreur de mémoire, professeur BENMOUSSA. F. Elle a toujours montré une très bonne prédisposition pour surmonter les nombreux obstacles que nous avons rencontrés. Merci pour vos encouragements permanents, pour votre patience et votre confiance.

Nos remerciements vont également au président de jury le docteur MEGUERBA.A de nous avoir honorés en présidant ce jury.

Docteur OUHIB.W et docteur NAITCHABANE.C sont vivement remerciées d'avoir examiné ce travail et faire partie de ce jury tout en enrichissant le débat scientifique.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'Université de Saad Dahlab Blida-1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

Nous voudrions aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

Nous tenons à remercier, dans dernier temps, toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Merci à vous tous.

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance...

A tout particulier à mes parents pour leur amour inconditionnel, leur encouragement, et leur soutien.

Merci à mes frères qui m'ont soutenu.

Je le dédie aussi à mes amis et collègues avec qui j'ai partagé les meilleurs moments, et à mes enseignants qui m'ont aidé à tracer le chemin de réussite.

A tous les membres de ma promotion.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer

Merci d'être toujours là pour moi.

Benhachem

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette thèse à :

A Ma tendre Mère : Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A Mon très cher Père : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A mes cher frères et mes chères sœurs.

A mes très chers amis,

A toute ma famille

A tous les membres de ma promotion.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer

Hamza

Dédicaces

Ce projet fin d'étude est dédié à mes chers parents qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études, sans eux, je n'aurais certainement fait d'études longues.

Ce projet représente donc l'aboutissement de soutien et des encouragements qu'ils m'ont relégués tout le long de mon cursus ; qu'ils en soient remerciés par cette trop modeste dédicace.

En particulier je remercie mon cher cousin ABDELHAMID pour tout le soutien qu'il me porte depuis mon enfance.

Dédicace à mes frères et sœurs, proches et amis qui n'ont cessé chacun de m'apporter leur assistance.

Khaled

Sommaire

Remerciements	II
Dédicaces	III
Sommaire	VI
Liste des figures :	X
Liste des tableaux :	XII
Liste des abréviations :	XIII
Chapitre I : Revue de littérature	1
Introduction :	1
1. Schizophrénie :	3
1.1. Définition :	3
1.2. Épidémiologie :	3
2. Etiopathogénie de la schizophrénie :	4
2.1. Hypothèse génétique :	4
2.2. Hypothèses neurobiologiques :	5
2.3. Hypothèse neurodéveloppementale :	11
2.4. Hypothèse environnementale :	12
3. Formes cliniques :	13
4.Évolution :	14
5.Prise en charge de la schizophrénie :	15
5.1. Antipsychotique:	15
Classification :	15
5.1. Classification basée sur l'effet thérapeutique :	16
5.2. Classification basée sur la structure chimique :	17
5.3. Classification basée sur la durée d'action :	28
5.4. Autres médicaments à associer :	29
5.4.1. Antidépresseurs :	29
5.4.2. Anxiolytiques :	29

Sommaire

5.4.3. Hypnotiques :	29
5.4.4. Normothymiques :	30
5.5. Traitement non médicamenteux :	30
5.5.1. L'électro convulsivothérapie (ECT) :	30
5.5.2. Thérapies comportementales et cognitives dans la schizophrénie :	30
6. Observance thérapeutique :	31
6.1. Définition :	31
6.1.1. Observance thérapeutique :	31
6.1.2. L'adhésion thérapeutique :	31
6.1.3. Alliance :	32
6.2. Types de non-observance :	32
6.2.1. Non-observance médicamenteuse :	32
6.2.2. Non-observance aux mesures hygiéno-diététique :	32
6.3. Les facteurs influençant l'observance :	33
6.3.1. Facteurs liés au patient :	33
6.3.2. Facteurs liés au traitement :	35
6.3.3. Les facteurs liés à la maladie :	37
6.4. Conséquences de l'inobservance :	38
6.4.1. Pour les patients :	38
6.4.2. Pour l'entourage et pour l'organisation :	38
6.5. Stratégies d'amélioration de l'observance thérapeutique :	38
6.5.1. Éléments liés à la médication:	39
6.5.2. Éléments non liés à la médication:	40
Chapitre II : Matériel et méthodes	43
Problématique :	43
1. Objectif de l'étude :	45
1.1. Objectif principal :	45
1.2. Objectif secondaire :	45
2. Méthodes de mesure de l'observance médicamenteuse :	45

Sommaire

2.1. Les moyens directs.....	45
2.2. Les moyens indirects :.....	47
3. Patients et méthodes.....	50
3.1. Population et méthodes :.....	50
3.1.1. Type d'étude :.....	50
3.1.2 Durée et lieu d'étude :.....	50
3.1.3. Les critères d'inclusion et d'exclusion :.....	51
3.2. Méthode de recueil des données :.....	52
Chapitre III : Résultats.....	55
1. Analyse descriptive :.....	55
1.1. Répartition des cas selon les caractéristiques sociodémographiques:.....	55
1.2. Données relatives aux antécédents :.....	59
1.3. Répartition des cas selon les données cliniques :.....	63
1.4. Répartition des cas selon la prise en charge :.....	66
1.5. Évaluation de l'observance chez la population:.....	71
2. Analyse bi variée :.....	74
2.1. Relation entre l'observance thérapeutique et le profil sociodémographique :.....	74
2.2. Relation entre l'observance thérapeutique et les antécédents:.....	80
2.3. Relation entre l'observance thérapeutique et la prise en charge:.....	83
2.4. Relation entre l'observance thérapeutique et la régularité du suivi:.....	87
3. Analyse multi variée :.....	88
3.2. Régression logistique :.....	88
Chapitre IV : Discussion.....	91
1. Etude de l'observance des traitements:.....	91
2. Etude des facteurs prédictifs de la mauvaise observance :.....	91
3. L'observance thérapeutique et l'hospitalisation :.....	96
En résumé :.....	96
À l'issue de ce travail, certaines recommandations peuvent être faites :.....	96

Chapitre V : Conclusion :	99
Annexes :	101
Annexe 01 : Fiche d'exploitation :	101
Annexe 02 : Critères de diagnostics de la schizophrénie selon DSM-V:	105
Annexe 03 : Dai et MARS.....	107
Bibliographie des références :	110

Liste des figures

Liste des figures :

Figure 1: schématisation des voies dopaminergique.....	5
Figure 2:L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes positif	6
Figure 3: L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes négatifs, cognitifs et affectifs	6
Figure 4:Figure 4:Role du glutamate dans la schizophrénie	7
Figure 5:Actions contraires des récepteurs 5HT1A et 5HT2A sur la libération de la dopamine	8
Figure 6:Regulation de la libération de la DA par la sérotonine au niveau du voie nigrostratale	9
Figure7: blocage de la récepteur 5HT2A somatodendrictique provoque l'augmentation de la liberation de la DA	10
Figure 8:La sérotonine module aussi la libération corticale de la glutamate.....	11
Figure 9:structure commun des phénothiazines	17
Figure 10: Structure commun des butyrophénone	18
Figure 11:Structure commun des benzamide.....	18
Figure 12:structure commun des thioxanthène	19
Figure 13: Structure chimique de la clozapine.....	23
Figure 14:Structure chimique de la rispéridone	23
Figure 15: Structure chimique de l'aripiprazole.....	27
Figure 16:Répartition de la population étudiée selon l'âge	55
Figure 17:Répartition de la population étudiée selon l'état civil.....	56
Figure 18:Répartition de la population étudiée selon la assurance sociale.....	56
Figure 19:Répartition de la population selon Le niveau scolaire.....	57
Figure 20: Répartition de la population selon la situation sociale :	58
Figure 21:Répartition de la population selon la milie de vie	58
Figure 22:Répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents médicaux	59
Figure 23:Répartition des patients selon la présence ou non des antécédents chirurgicaux	60
Figure 24:Répartition des patients selon la présence ou non des antécédents carcéraux	60
Figure 25:Répartition des patients selon la présence ou non des antécédents toxiques	61
Figure 26:Répartition des patients selon la nature des substances toxiques consommées	62
Figure 27:Distribution des patients selon le nombre d'hospitalisations	62
Figure 28:Distribution de la population selon les antécédents psychiatriques Familiaux	63
Figure 29:Distribution des patients selon l'âge de début du trouble.....	63
Figure 30:Distribution des patients selon le mode de début du trouble.....	64

Liste des figures

Figure 31: Répartition des patients en fonction du type de schizophrénie selon le DSM-V	65
Figure 32: Nombre de neuroleptique pris par jour.....	66
Figure 33: Répartition de la population selon le Type de neuroleptique pris	67
Figure 34: Répartition de la population selon le nombre de prise quotidienne	68
Figure 35: Répartition des cas selon les effets indésirables du traitement.....	69
Figure 36: Répartition de la population selon le type des médicaments associés.....	70
Figure 37: Répartition de la population selon l'observance thérapeutique.....	71
Figure 38: Répartition de la population selon la régularité du suivi	72

Liste des tableaux :

Liste des tableaux :

Tableau 1: Les phénothiazines : dénominations et noms commerciaux	18
Tableau 2:Les butyrophénones dénominations et noms commerciaux	18
Tableau 3:Les benzamides : dénominations et noms commerciaux	19
Tableau 4:Les thioxanthènes et dibenzoxazépines : dénominations et noms commerciaux	19
Tableau 5 :Les dibenzodiazépines dénominations et noms commerciaux	23
Tableau 6:les benzisoxoles dénominations et noms commerciaux	23
Tableau 7 : Les antipsychotique retards : dénominations et noms commerciaux.....	29
Tableau 8: les causes d'abandons du traitement pharmacologique.	73
Tableau 9: l'âge et l'observance thérapeutique.....	74
Tableau 10: la corrélation entre l'Observance du traitement et l'état civil.....	75
Tableau 11: l'assurance sociale et l'observance thérapeutique.	76
Tableau 12: le niveau scolaire et l'observance thérapeutique.....	77
Tableau 13: la corrélation entre l'observance et la situation sociale.	78
Tableau 14: la corrélation entre l'observance et le lieu d'habitation.....	79
Tableau 15: la corrélation entre l'Observance du traitement et la consommation de substances.....	80
Tableau 16: la corrélation entre l'Observance du traitement et la nature des substances toxiques consommées.	81
Tableau 17 : la corrélation entre l'observance et le nombre d'hospitalisations antérieures.	82
Tableau 18: la corrélation entre l'observance et les ATCD Psychose dans la famille.	82
Tableau 19: la corrélation entre l'observance et le nombre de antipsychotiques	83
Tableau 20: la corrélation entre l'observance et le type de antipsychotiques.....	84
Tableau 21: la corrélation entre l'observance et la fréquence d'administration des antipsychotiques. .	85
Tableau 22: la présence des effets indésirables et l'observance.	86
Tableau 23: l'observance thérapeutique et la régularité du suivi.....	87
Tableau 24: les variables sélectionnées par la régression logistique conditionnelle.	88

Liste des abréviations :

Liste des abréviations :

$\alpha 1$: Récepteurs alpha 1 adrénergique.
5HT : La sérotonine
AMP: Adénosine mono phosphate.
ATCD : Antécédents.
ATV : Aire tegmentale ventrale.
D2 : Récepteur dopaminergique 2.
DA : Dopamine.
DAI : Drug attitude inventory.
DLPFC : Cortex préfrontal dorsolatéral.
E.H.S : Établissement hospitalière spécialisé.
ECS : L'entraînement des compétences sociales
ECT : L'électro convulsivothérapie
EM : Entretien Motivationnel
H1 : Récepteur histaminique 1.
IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%.
IM : Voie intramusculaire.
IRT: Items réponse theory.
MAQ : Medication Adherence Questionnaire.
M1 : Récepteurs muscariniques
MARS : Medication Adherence Rating Scale.
MEMS: Medication event monitoring system.
NMDA: N-méthyl-d-aspartate.
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR: Rapports de cotes (Odds ratio)
P : Le degré de signification.
PCP : phencyclidine.
ROMI: Rating of Medication Influences.
RR : Risque relative.
SEP : Syndromes extrapyramidaux.

SPSS : Statistical Package for the Social Science.

VMPFC : Cortex préfrontal ventromédial.

CHAPITRE I :
REVUE DE LITTERATURE

Chapitre I : Revue de littérature

Introduction :

La schizophrénie, dans sa conception générale, est définie comme étant une psychose, c'est-à-dire une maladie mentale dans laquelle le sujet perd le contact avec la réalité et n'est pas conscient de son trouble. Elle se caractérise par des idées délirantes, des hallucinations, l'absence d'émotions ou l'incapacité de planifier des actions.

Cela dit, la schizophrénie se manifeste, en particulier, en fin d'adolescence ou au début de la vie adulte. Des études scientifiques précisent que cette maladie toucherait environ 1 % de la population¹. A cet égard, on peut estimer à 5% la proportion de la population dont la qualité de vie sera, à un moment ou à un autre, dégradée par la maladie.

En Algérie, il est à noter que les médecins, dans la majorité des cas, sont tout à fait d'accord sur le fait que la schizophrénie et les troubles bipolaires touchent de plus en plus d'algériens, notamment une catégorie très particulièrement précise à savoir les jeunes. Dans ce cadre, Mohand Tayeb Ben Athmane, professeur et chef de service de psychiatrie au CHU Mustapha Bacha d'Alger dresse un constat alarmant en signalant que sur les 60 patients reçus par semaine au niveau de cet établissement hospitalier, on pourrait compter de 10 à 15 personnes atteintes de schizophrénie. C'est la raison pour laquelle, une importance particulière devrait être accordée à cette maladie en vue de réduire son impact assez percutant sur la santé de la population en général. En l'occurrence, d'après lui, la schizophrénie est considérée comme étant la maladie la plus répandue en Algérie².

La schizophrénie est l'un des troubles psychiatriques ayant des coûts directs, indirects et intangibles très élevés pour les patients, pour leur famille et pour la société.

Outre les conséquences directes sur les malades et leur famille, nous citons à titre d'exemple, la diminution de la formation scolaire et professionnelle, la diminution de l'employabilité, le rejet et l'isolement. Les conséquences psychosociales de la schizophrénie sont très importantes. Ainsi les coûts d'hospitalisation, la perte de productivité, les programmes de

Chapitre I : Revue de littérature

réadaptation, les allocations d'incapacité et d'invalidité sont supérieures dans la schizophrénie que pour toutes les autres maladies. Tout cela fait de la schizophrénie une maladie digne d'être prise en considération par la communauté médicale d'une manière assez sérieuse plus que jamais.

L'inobservance au traitement antipsychotique représente aussi un problème majeur pour les personnes qui souffrent de schizophrénie et devient un obstacle freinant leur stabilisation³.

L'évolution peut se faire dans 50 % des cas vers les rechutes qui sont dues principalement à la mauvaise observance thérapeutique et susceptible d'entraîner une augmentation du nombre des hospitalisations, un accroissement de la morbidité et de la mortalité⁴.

De nombreuses études expérimentales ou d'observations effectuées essentiellement dans les pays développés ont montré l'importance de l'observance comme facteur majeur de l'efficacité thérapeutique⁵. Les méthodes utilisées pour la mesurer sont très diverses, et sont en fonction de l'objectif de l'étude⁴.

Une mauvaise adhérence au traitement est associée à un risque d'échec ou de rechute de la pathologie ainsi qu'à une augmentation du coût financier⁶.

L'OMS déclarait en 2003 « qu'il se pourrait que l'amélioration de l'observance donne de meilleur résultat sanitaire que l'avènement de nouvelles technologies », L'amélioration de l'observance permettrait de diminuer les dépenses de santé et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie ; grâce notamment à la diminution des complications et hospitalisation⁷.

1. Schizophrénie :

1.1. Définition :

Les psychoses sont des troubles qui peuvent se présenter sous de nombreuses formes: paranoïa, bouffée délirante aiguë, schizophrénie... Le point commun entre toutes ces formes est la perte plus ou moins durable et plus ou moins permanente de contact avec la réalité. Les psychoses désignent un ensemble de maladies mentales parmi lesquelles on distingue les psychoses aiguës des psychoses chroniques. Parmi celles-ci figurent principalement le groupe des schizophrénies, pathologies à la symptomatologie riche, revêtant des formes cliniques variées. La schizophrénie est caractérisée par une expression clinique hétérogène, les symptômes schizophréniques appartiennent à trois dimensions principales: positive (hallucinations et délires), négative (aboulie, apathies, retrait social) et désorganisée (troubles du cours de la pensée, incohérence des actions).⁸.

1.2. Épidémiologie :

La schizophrénie est une maladie qui concerne environ 1% de la population mondiale, Chaque année, 2 nouveaux cas pour 10000 apparaissent ce qui représente près de 3 millions de sujets atteints et 90000 nouveaux cas par an en Europe, L'espérance de vie des patients est en moyenne de 10 ans inférieure à celle de la population générale, 40% des personnes qui en sont atteintes tentent de se suicider et 10 % de toutes les personnes atteintes de schizophrénie mettent fin à leurs jours⁹.

En Algérie, on estime à 400 000 le nombre de schizophrènes¹⁰.

Dans l'immense majorité des cas, la schizophrénie débute entre l'âge de 18 et 28 ans. En général, le début est plus précoce chez les hommes. Ce fait est observé depuis que l'on étudie cette maladie puisqu'il avait déjà été noté par Kraepelin. Une étude récente a montré que 62 % des hommes et 47 % des femmes étaient atteints avant l'âge de 25 ans. Chez les hommes, on observe un pic entre 20 et 24 ans, un peu plus tardivement chez les femmes, et surtout, pour ces dernières, un deuxième pic après 45 ans.

C'est une maladie « ubiquitaire », c'est-à-dire présente sous toutes les latitudes et dans toutes les cultures, elle existe dans le monde entier. Le profil symptomatique et le profil psychopathologique présentent d'étonnantes similitudes dans tous les pays et apparaissent comme indépendants des variations socioculturelles¹¹.

2. Etiopathogénie de la schizophrénie :

La schizophrénie est une pathologie dont l'expression clinique est complexe et dont les facteurs étiologiques semblent multiples¹¹.

Les principales hypothèses sont présentées ci- dessous :

2.1. Hypothèse génétique :

En fait, la schizophrénie ne peut pas apparaître comme une maladie de transmission génétique simple mais plutôt comme une maladie à la fois Plurifactorielle et polygénique¹¹.

Toutes les études d'agrégation familiale attestent de l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie. Le risque de présenter la maladie pour les frères et sœurs (9%) et les enfants (13 %) de patients schizophrènes est environ dix fois supérieur à celui de la population générale, De plus, ce risque atteint 46 % chez les enfants issus de l'union de deux parents schizophrènes¹².

Les très nombreux travaux menés au cours de ces dernières années ont débouché sur des découvertes prometteuses. Des études de liaison ont confirmé que pourraient jouer un rôle dans la schizophrénie un gène situé sur le chromosome 6 codant pour une protéine appelée dysbindine, et un autre porté par le chromosome 8 et codant pour la neuroguline I. Ces deux protéines jouent un rôle dans le développement et la constitution du tissu cérébral.

Deux anomalies chromosomiques semblent prédisposer à la schizophrénie, dans certains cas toutefois.

La première est une délétion (perte d'un fragment) du bras long du chromosome 22. La partie sur laquelle porte cette délétion contient plusieurs gènes jouant un rôle dans le métabolisme de certaines substances utilisées par le cerveau, ou code pour des protéines entrant dans la composition du tissu cérébral.

La deuxième anomalie chromosomique consiste dans une translocation (échange de matériels génétique) entre les chromosomes 1 et 11. Cette translocation d'ailleurs ne concerne pas seulement la schizophrénie mais également deux autres troubles mentaux, les troubles bipolaires et les dépressions récurrentes¹³.

2.2. Hypothèses neurobiologiques :

2.2.1. Hypothèse dopaminergique :

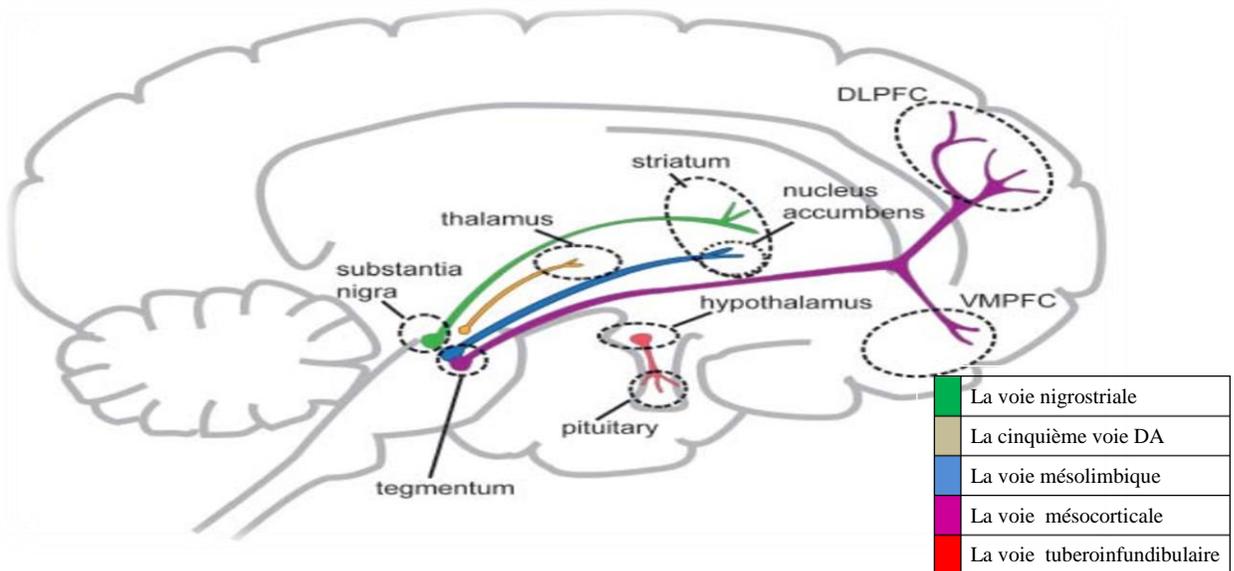


Figure 1: schématisation des voies dopaminergique¹⁴

Cinq voies de la dopamine (DA) sont pertinentes pour expliquer les symptômes de la schizophrénie et les effets thérapeutiques et secondaires des médicaments antipsychotiques. La voie nigrostriatale de la DA fait partie du système nerveux extrapyramidal, qui contrôle la fonction motrice et le mouvement. La voie mésolimbique de la DA fait partie du système limbique du cerveau, qui régule les comportements, y compris les sensations agréables, l'euphorie puissante des drogues d'abus, et les délires et l'hallucination observés dans la psychose. La voie mésocorticale de la DA est impliquée dans la médiation des symptômes cognitifs (cortex préfrontal dorsolatéral, DLPFC), des symptômes affectifs (cortex préfrontal ventromédial, VMPFC) et des symptômes négatifs de schizophrénie. La voie tuberoinfundibulaire de la DA qui se tend de l'hypothalamus à la glande pituitaire antérieure contrôle la sécrétion de prolactine.

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes positifs :

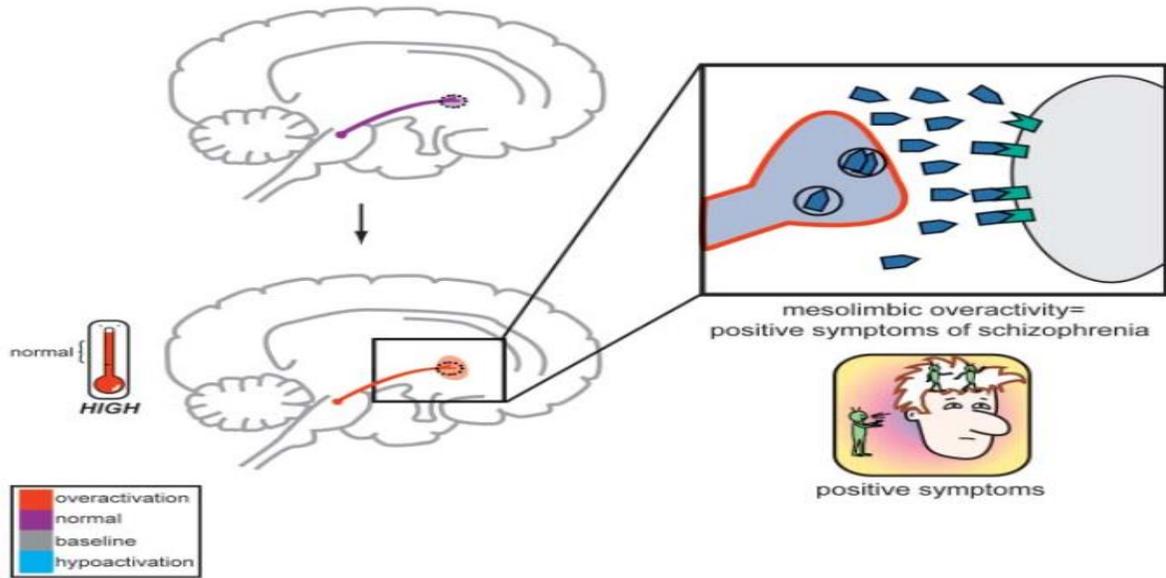


Figure 2: L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes positif¹⁴

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes négatifs, cognitifs et affectifs :

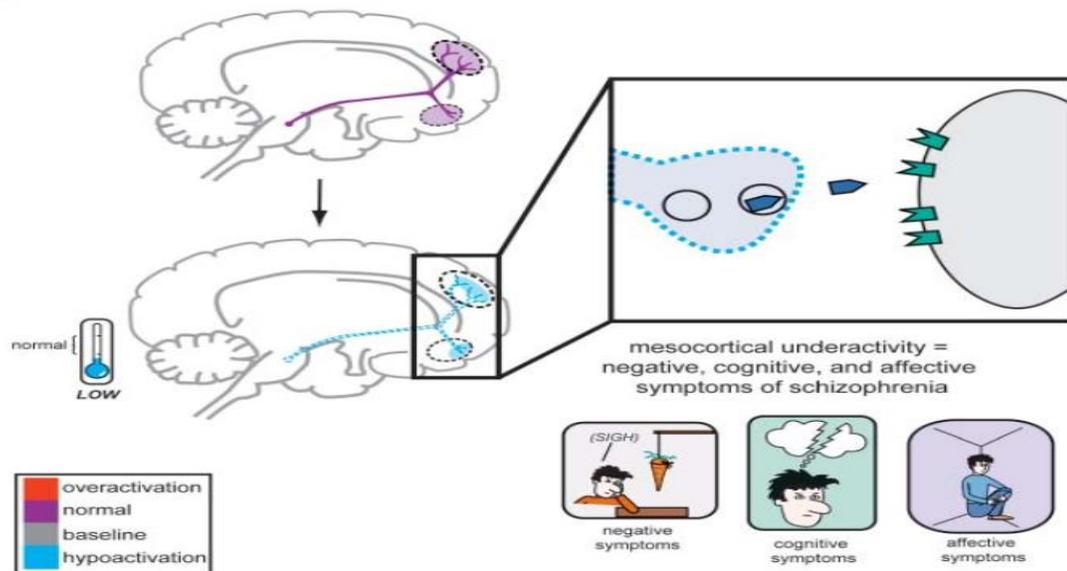


Figure 3: L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes négatifs, cognitifs et affectifs¹⁴

La voie méso corticale de la dopamine: est hypothétiquement également affectée dans la schizophrénie. Ici, les corps cellulaires de la DA dans la zone tégumentaire ventrale envoient des projections au DLPFC pour réguler la cognition et les fonctions exécutives et au VMPFC pour réguler les émotions et l'affect. L'hypo activation de cette voie entraîne théoriquement les

symptômes négatifs, cognitifs et affectifs observés dans la schizophrénie. Ce déficit de la DA pourrait résulter d'une dégénérescence continue due à l'excitotoxicité du glutamate ou d'une déficience neurodéveloppementale dans le système glutamatergique. La perte de motivation et d'intérêt, l'anhédonie et le manque de plaisir observés dans la schizophrénie résultent non seulement d'une voie de la DA mésocorticale déficiente, mais aussi d'une voie de la DA mésolimbique défaillante¹⁴.

2.2.2. Hypothèse glutamatergique :

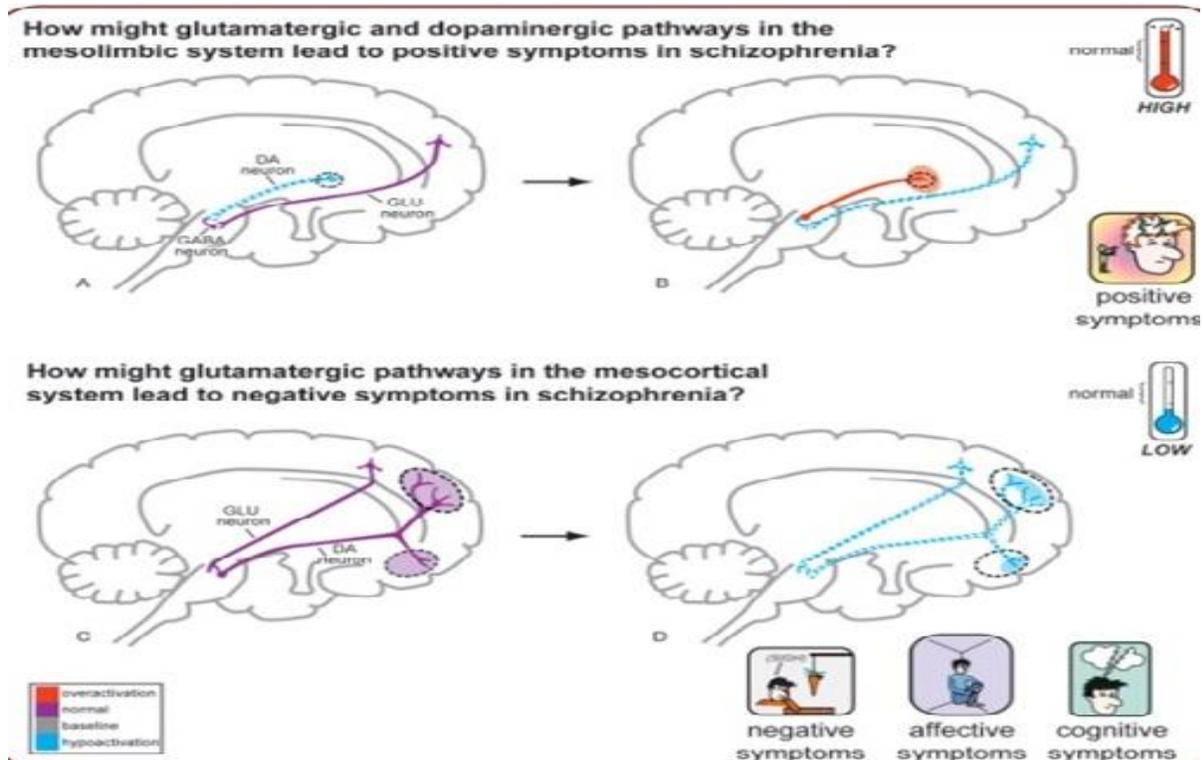


Figure 4: Figure 4: Role du glutamate dans la schizophrénie¹⁴

L'hypothèse de l'hypo fonction du récepteur NMDA (N-méthyl-d-aspartate) a été présentée pour tenter d'expliquer l'hyperactivité de la dopamine mésolimbique. Cette hypothèse repose sur l'observation que lorsque des humains normaux ingèrent de la phencyclidine (PCP), un antagoniste des récepteurs NMDA, ils présentent des symptômes positifs très semblables à ceux observés dans la schizophrénie, comme les hallucinations et les délires. Ainsi, les récepteurs NMDA du glutamate hypo actif pourraient théoriquement expliquer la base biologique de l'hyperactivité dopaminergique du système mésolimbique. Le PCP induit également des symptômes affectifs tels que l'affect émoussé, des symptômes négatifs tels que le sevrage social,

et des symptômes cognitifs tels que le dysfonctionnement exécutif chez les humains normaux. Les récepteurs NMDA hypo fonctionnels pourraient donc être impliqués dans tous les symptômes de la schizophrénie¹⁴.

2.2.3. Hypothèse sérotoninergique :

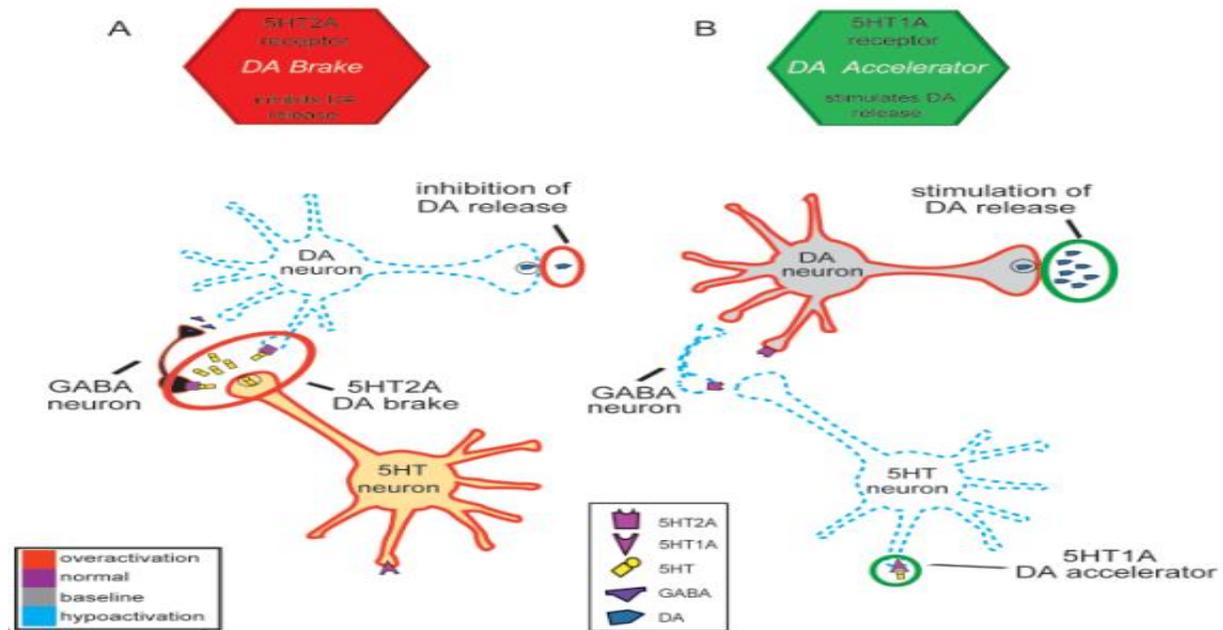


Figure 5: Actions contraires des récepteurs 5HT1A et 5HT2A sur la libération de la dopamine¹⁴

La sérotonine (5HT) peut réguler les rejets de la DA directement ou indirectement et peut avoir divers effets sur les neurones dopaminergiques. Spécifiquement, les récepteurs 5HT1A et 5HT2A ont des actions opposées sur la libération de la DA. (A) La stimulation des récepteurs 5HT2A inhibe la libération de la DA; ainsi, les récepteurs 5HT2A agissent comme un frein de la DA. Lorsque 5HT se lie aux récepteurs 5HT2A sur les neurones dopaminergiques ou sur les neurones gabaergique, la libération de la DA est diminuée directement ou par inhibition de la libération GABA, respectivement. (B) La stimulation des récepteurs 5HT1A augmente la libération de la DA, et ainsi les récepteurs 5HT1A agissent comme un accélérateur de la DA. Lors de la liaison aux récepteurs 5HT1A, 5HT provoque l'inhibition de sa propre libération. Un manque de 5HT entraîne une désinhibition de la libération de la DA et donc une augmentation de la production de la DA¹⁴.

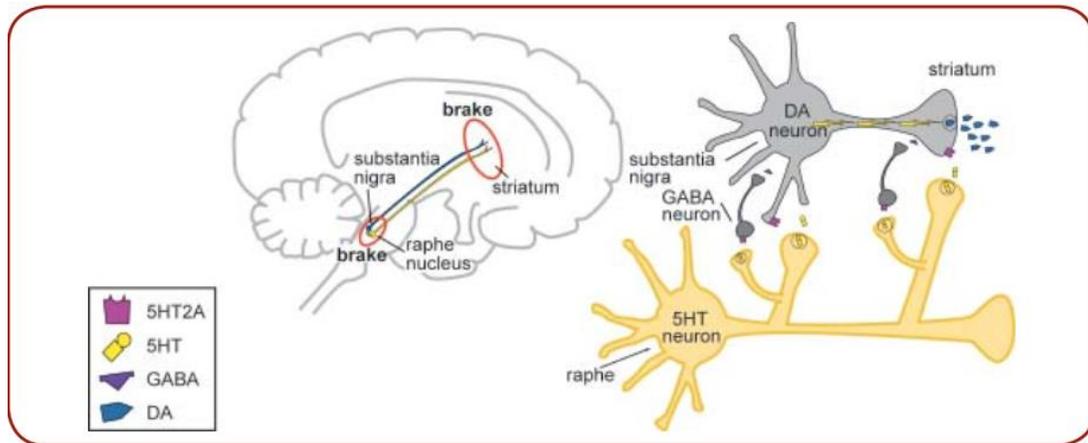


Figure 6: Regulation de la libération de la DA par la sérotonine au niveau du voie nigrostratale¹⁴

Dans la voie nigrostriatale, l'interaction sérotonine (5HT)-dopamine (DA) médiate les effets du côté extrapyramidal. Ici, 5HT peut réguler les sécrétions de la DA en agissant sur les régions somatodendritiques du neurone dopaminergique dans le nigra substantia ou en agissant sur les régions axonales du neurone dopaminergique dans le striatum. En l'absence de 5HT, la DA est librement libéré dans le striatum¹⁴.

Lorsque 5HT est libéré de projections de raphées vers le substantia nigra, il stimule les récepteurs 5HT_{2A} somatodendritiques postsynaptiques sur les neurones dopaminergique et gabaergique. Ceci mènera à une inhibition de la libération du DA axonale. Lorsque la sérotonine (5HT) est libérée à partir d'une connexion synaptique projetée par des contacts axoaxonaux ou par neurotransmission volumique entre les bornes axonales du 5HT et dopamine, elle stimulera les récepteurs 5HT_{2A} postsynaptiques sur les neurones dopaminergique et gabaergique, conduisant à une diminution de la libération axonale¹⁴.

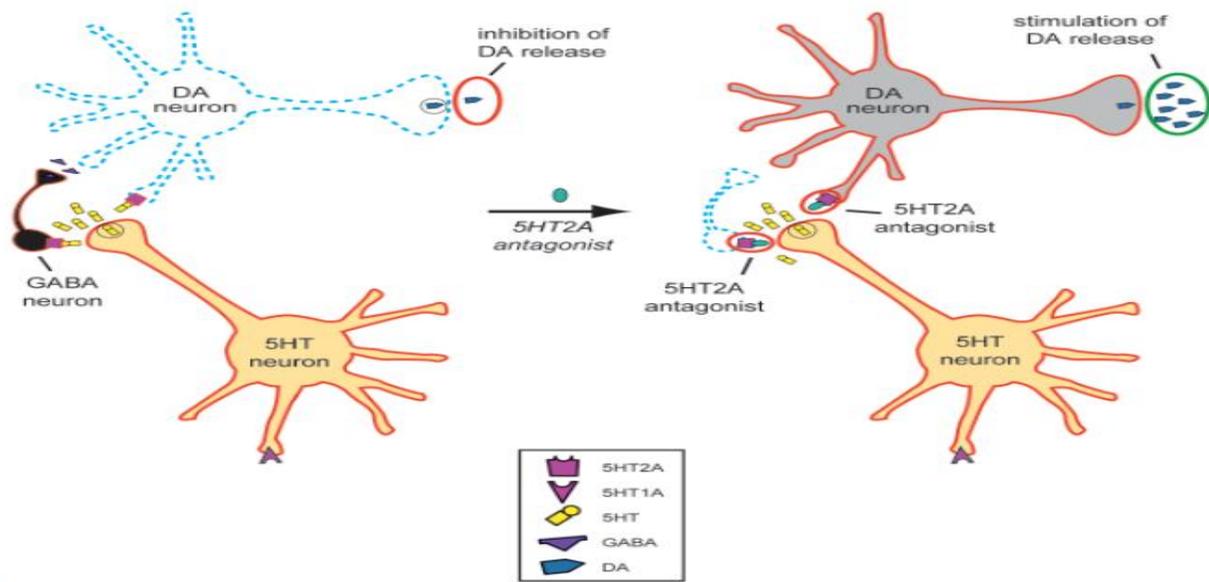


Figure7: blocage de la récepteur 5HT2A somatodendriectique provoque l'augmentation de la liberation de la DA¹⁴

Si la stimulation des récepteurs 5HT2A conduit à une diminution de la libération de dopamine, alors le blocage des récepteurs 5HT2A par des antagonistes devrait entraîner une augmentation de la libération de la DA. On peut donc obtenir une augmentation de la libération de la DA en bloquant les récepteurs 5HT2A sur les neurones dopaminergique postsynaptiques ou en bloquant les récepteurs 5HT2A sur les interneurones GABA¹⁴.

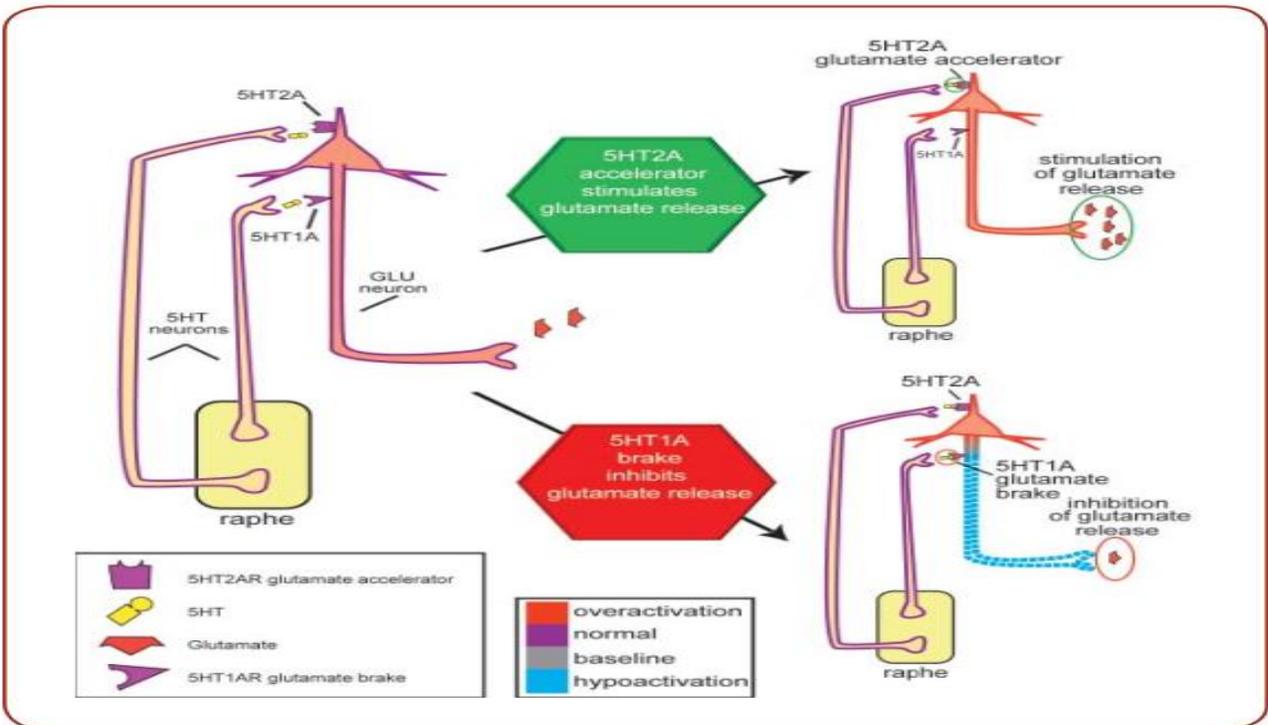


Figure 8: La sérotonine module aussi la libération corticale de la glutamate¹⁴

La stimulation des récepteurs 5HT2A et 5HT1A conduit également à une modulation opposée de la libération de glutamate cortical, mais elle est contraire aux actions de ces mêmes récepteurs de sérotonine lors de la libération de la dopamine. Ici, la stimulation des récepteurs 5HT2A situés sur les corps cellulaires de glutamate induit une augmentation de la libération de glutamate, agissant comme un accélérateur de glutamate. La stimulation des récepteurs 5HT1A situés sur des axones de glutamate inhibe la libération de glutamate, agissant comme un frein de glutamate. Ceci est contraire à la réglementation que 5HT a sur la libération de la DA, où la stimulation des récepteurs 5HT2A conduit à l'inhibition de la libération de la DA (frein) et la stimulation des récepteurs 5HT1A conduit à une augmentation de la libération de la DA (accélérateur)¹⁴.

2.3. Hypothèse neurodéveloppementale :

Une réponse claire pourrait venir de la mesure de la densité neuronale, notamment dans l'hippocampe, le gyrus parahippocampique et le cortex préfrontal. Cependant, l'interprétation de cette donnée reste discutée, bien qu'une réduction de la taille des neurones soit actuellement bien établie par de nombreux auteurs.

Des études anatomopathologiques dans la schizophrénie ont documenté des altérations de la cyto-architecture neuronale, comme la présence d'une désorganisation ou une réduction de la taille des neurones, notamment dans le cortex entorhinal et dans le cortex frontal (Erb et Franck, 2009). Ces observations pourraient indiquer la survenue d'anomalies de la migration ou de la différenciation neuronale durant le développement cortical.

Ainsi, des anomalies dans la taille des cellules pyramidales hippocampiques pourraient aboutir à des dysfonctionnements des interactions entre le cortex et l'hippocampe.

2.4. Hypothèse environnementale :

L'impact de facteurs de risque environnementaux met aujourd'hui l'environnement au cœur des modèles étiopathogéniques des troubles schizophréniques. D'un point de vue méthodologique, on peut considérer que les études menées à ce jour utilisent plusieurs Concepts pour évaluer le rôle de l'environnement¹³.

2.4.1. Agents poste Toxique :

La majorité des drogues addictives sont responsable d'une hyperactivité dopaminergique¹⁴, ils en stimulent la libération par les neurones de l'ATV dans le noyau accumbens^{15,16}.

La consommation de cannabis entraîne une exposition des récepteurs cannabinoïdes cérébraux (CB1) au Δ 9-tétrahydrocannabinol (THC), principal composant psychoactif, responsable des effets psychogéniques du cannabis.¹⁸

L'alcool est impliqué aussi dans l'augmentation de la libération de dopamine dans le système mésocorticolimbique¹⁷.

Sandyk et Kay (1991) ont constaté dans leur étude faite sur 142 schizophrènes dont 73 d'entre eux sont des fumeurs, que les patients fumeurs avaient des lésions au niveau du système dopaminergique (comme l'hypothalamus, l'ATV)¹⁸.

L'argument épidémiologique établit l'existence d'une forte proportion de consommateurs de drogues parmi les patients schizophrènes, et inversement, de schizophrènes parmi les consommateurs de drogue.

2.4.2. Agents poste infectieux :

De nombreux agents infectieux ont été associés avec un risque accru de schizophrénie, en particulier les agents connus pour leur neurotropisme. Ces agents pourraient entraîner des altérations du développement cérébral lors d'une contamination précoce et favoriser la survenue ultérieure de la maladie. Si la contamination survient pendant la grossesse, elle entraîne l'exposition in utero du fœtus à ces agents microbiens, ainsi qu'à la réaction immunitaire inflammatoire de l'organisme maternel.

Les principaux agents mis en cause sont, d'une part, différents virus et le parasite *Toxoplasma gondii* et, d'autre part, les anticorps dirigés contre ces agents et les cytokines.

De nombreuses études écologiques, ainsi que des études de cohorte ont mis en évidence une augmentation du risque de schizophrénie liée à une infection par le virus de la grippe pendant la grossesse, en particulier lors du premier trimestre (RR= 3).

La présence d'anticorps anti *T. gondii* dans le sérum maternel au moment de l'accouchement a également été liée à un risque plus élevé de survenue ultérieure de schizophrénie chez l'enfant (RR = 2,61) de même que la présence de ces mêmes anticorps dans le sérum des nouveaux nés (RR = 1,79)¹⁸.

3. Formes cliniques :

3.1. Type paranoïde :

La caractéristique essentielle du type paranoïde de la schizophrénie est la présence des idées délirantes ou des hallucinations auditives prononcées dans un contexte de relative préservation du fonctionnement cognitif et de l'affect.

3.2. Type désorganisé :

Les caractéristiques essentielles du type désorganisé de la schizophrénie sont un discours désorganisé, un comportement désorganisé, et un affect abasé ou inapproprié.

3.3. Type catatonique :

La caractéristique essentielle du type catatonique de la schizophrénie est une perturbation psychomotrice importante, pouvant comporter une immobilité motrice, une activité motrice excessive, un négativisme extrême, un mutisme, des singularités des mouvements volontaires, une écholalie, ou un écho praxie.

3.4. Type indifférencié :

La caractéristique essentielle du type indifférencié de la schizophrénie est la présence de symptômes qui répondent au critère A de la schizophrénie mais qui ne répondent pas aux critères du type paranoïde, désorganisé ou catatonique²⁰.

4. Évolution :

L'âge moyen de début du premier épisode psychotique de schizophrénie se situe entre le début et la moitié de la 3^{ème} décennie chez l'homme et vers la fin de la 3^{ème} décennie chez la femme. Le début peut être brusque ou insidieux, mais la majorité des sujets présentent une certaine forme de phase prodromique se manifestant par le développement lent et graduel de signes et de symptômes variés (p. ex., retrait social, perte l'intérêt pour l'école ou le travail, détérioration de l'hygiène et de la présentation, comportements inhabituels, accès de colère).

Les membres de la famille peuvent éprouver des difficultés à interpréter ce comportement et déclarent que la personne « traverse une crise ». En définitive, cependant, la survenue d'un symptôme de phase active indique que la perturbation est bien une schizophrénie.

La plupart des études de l'évolution et du devenir de la schizophrénie suggèrent que l'évolution peut être variable, certains sujets présentant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent malades de façon chronique. Du fait de la variabilité clans, la définition et le recrutement, une description schématique de l'évolution au long cours de la schizophrénie n'est pas réalisable. Une rémission complète (c.-à-d. un retour complet à un fonctionnement pré morbide) n'est probablement pas courante dans ce trouble. Parmi les patients qui restent malades, certains semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère. Tôt clans la maladie, les symptômes négatifs peuvent être prononcés, apparaissant principalement comme des caractéristiques

prodromiques. Dans un deuxième temps, surviennent les symptômes positifs. Comme ces symptômes positifs répondent particulièrement bien au traitement, ils s'atténuent typiquement, mais chez de nombreux sujets des symptômes négatifs persistent entre les épisodes de symptômes positifs.

On a des raisons de penser que les symptômes négatifs peuvent devenir de plus en plus prononcés chez certains sujets au cours de l'évolution de la maladie. De nombreuses études ont identifié un ensemble de facteurs qui sont associés à un meilleur pronostic. Ils comprennent une bonne adaptation pré morbide, un début aigu, un âge de début tardif, l'absence d'anosognosie (manque d'insight), le sexe féminin, des événements déclenchant, une perturbation de l'humeur associée, un traitement par des médicaments antipsychotiques peu de temps après le début de la maladie, une complaisance médicamenteuse soutenue, une durée brève des symptômes de la phase active, un bon fonctionnement entre les épisodes, des symptômes résiduels minimes, l'absence d'anomalies cérébrales structurelles, une fonction neurologique normale, des antécédents familiaux de Trouble de l'humeur, et l'absence d'antécédents familiaux de schizophrénie²².

5. Prise en charge de la schizophrénie :

La prise en charge est multidisciplinaire, incluant un traitement pharmacologique associé à une prise en charge psychothérapique et des mesures de réinsertion sociale, Une hospitalisation est souvent nécessaire notamment dans les formes aiguës.

5.1. Antipsychotique:

Les antipsychotiques sont des médicaments psychotropes utilisés pour leur effet tranquillisants et anti délirants dans le traitement de certaines maladies psychiatriques (schizophrénie, troubles bipolaires, psychoses maniaques...) ²¹.

Classification :

La classification n'est pas facile parce que les types chimiques des molécules et les effets ne sont pas toujours concordants.

De plus, une même molécule a plusieurs effets et ceux-ci varient selon la dose.

On peut cependant classer les antipsychotiques selon des critères :

- Classification basée sur l'effet thérapeutique.
- Classification basée sur la structure chimique²².
- Classification basée sur la durée d'action.

5.1. Classification basée sur l'effet thérapeutique :

Actuellement pour plus de simplicité, on distingue trois effets : sédatifs, anti productifs et anti déficitaires (désinhibiteurs).

a. Effet sédatif :

Certains antipsychotiques vont permettre de calmer le patient en induisant un état d'indifférence psychomotrice diminuant l'initiative motrice et provoquant une neutralité émotionnelle utile dans les phases aiguës des psychoses afin de tempérer l'agitation du patient. L'effet sédatif va être particulièrement recherché au cours des schizophrénies et des états maniaques. On pourra constater chez le patient un état de passivité et de somnolences due aux effets antihistaminiques de la molécule (Type lévomépromazine ou chlorpromazine).

b. L'effet anti productif :

L'effet anti productif des antipsychotique traduit leur efficacité sur les activités délirantes ou hallucinatoires particulièrement recherché dans le cadre de troubles paranoïdes. On constate dans la littérature que les antipsychotique présentant un profil anti productif marqué comme notamment les antipsychotiques de seconde génération sont responsables de troubles extrapyramidaux prononcés (Boettger et coll., 2014).

c. L'effet anti déficitaire :

Les symptômes déficitaires ou négatifs qui peuvent apparaître au cours des psychoses sont classiquement l'indifférence, la pauvreté des expressions, le repli sur soi, la perte d'initiative et l'émoussement affectif. Le patient présente souvent une difficulté à terminer une tâche ou planifier des projets à long terme, une apparence physique négligée et un désintérêt pour sa

toilette corporelle et buccale. Les antipsychotiques typiques et atypiques montrent une efficacité mitigée sur ces symptômes négatifs (Tsapakis et coll., 2015)²³.

5.2. Classification basée sur la structure chimique :

Les antipsychotiques actuellement utilisés sont tous d'origine synthétique et peuvent se subdiviser en 3 groupes chimiques :

5.2.1. Antipsychotique de première génération ou classiques (Neuroleptiques) :

a. Classification :

Il existe quatre principales classes d'antipsychotique de première génération :

Les phénothiazines :

Les phénothiazines se caractérisent par un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre), où se trouve généralement un halogène dont le rôle serait important dans l'activité antipsychotique et dans la pénétration du médicament dans le cerveau. Ce noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central. La nature de cette chaîne détermine la sous classe de la substance. Parallèlement à son rôle important dans l'activité antipsychotique, elle détermine également l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline. Ils sont classés en trois sous-groupes :

- aliphatique : chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine.
- pipéridinée : pipotiazine et thioridazine.
- pipérazinée : fluphénazine.

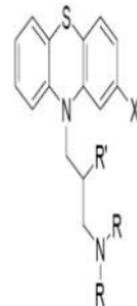


Figure 9: structure commune des phénothiazines
24

Chapitre I : Revue de littérature

Tableau 1: Les phénothiazines : dénominations et noms commerciaux²⁴

Dénominations communes	Nom commercial
Chlorpromazine	LARGACTIL
Lévomépromazine	NOZINAN
Fluphénazine	MODITEN, MODECATE

Les butyrophénones :

Ce sont des dérivés de l' amino-4 fluor butyrophénone. Ils sont constitués d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques.

Certaines de ces substances sont pipéridinées (halopéridol, dropéridol). Les diphénylbutylpipéridines (pimozide et penfluridol, ce dernier médicament étant un antipsychotiques à action prolongée, du fait de sa longue demi-vie) se caractérisent par leur affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D2.

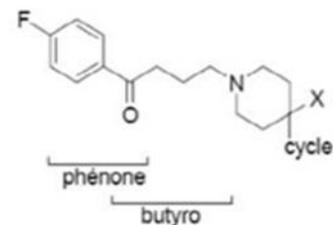


Figure 10: Structure commun des butyrophénone²⁴

Tableau 2: Les butyrophénones dénominations et noms commerciaux²⁵

Dénominations communes	Nom commercial
halopéridol	HALDOL
pipampérone	DIPIPERON
pimozide	ORAP

Les benzamides :

Ces composés possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale et présentent en ortho un groupe méthoxy. Ils sont chimiquement affiliés à la procainamide ex : tiapride,

Sulpiride, sultopride, amisulpride.

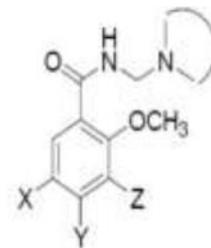


Figure 11: Structure commun des benzamide²⁴

Tableau 3: Les benzamides : dénominations et noms commerciaux²⁵

Dénominations communes	Nom commercial
sulpiride	DOGMATIL
amisulpride	SOLIAN
tiapride	TIAPRIDAL

Les thioxanthènes et dibenzoxazépines :

Ces composés possèdent un noyau tricyclique de type phénothiazine, mais l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone, les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus : (flupentixol et zuclopentixol) ; les dibenzoxazépines (loxapine ou carpipramine)²⁴.

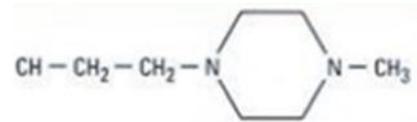


Figure 12: structure commun des thioxanthène²⁴

Tableau 4: Les thioxanthènes et dibenzoxazépines : dénominations et noms commerciaux³⁰

Dénominations communes	Nom commercial
Thioxanthènes	
Zuclopentixol	CLOPIXOL®
Flupentixol	FLUANXOL®
Dibenzoxazépines	
Carpipramine	PRAZINAL®
Loxapine	LOXAPAC®

b. Délai d'apparition des effets recherchés :

Les antipsychotiques sont responsables de plusieurs effets mais qui ne sont pas observés au même moment après avoir commencé le traitement. En effet, l'effet sédatif apparaît en premier, dans les premières heures ou les premiers jours du traitement. Ensuite, l'effet antipsychotique à proprement parler est plus long à survenir, il est observé quelques semaines après le début et l'effet est maintenu uniquement grâce à l'observance du traitement. Il faudra insister sur ce point avec le patient. Le dernier effet, celui désinhibiteur, avec une diminution du repli sur soi et une augmentation des contacts apparaît seulement après plusieurs mois de traitement. Le point essentiel est qu'il faut laisser le temps au traitement d'apporter les différents

effets recherchés et de trouver la bonne molécule qui aura le meilleur profil pharmacologique par rapport aux symptômes présentés par le patient.²⁵

c. Mécanisme d'action des antipsychotiques classiques :

La propriété clef de la pharmacologie de l'antipsychotique mise en évidence dans les années 1970 est l'antagonisme D2 sur la voie dopaminergique méso-limbique. Cependant, cet antagonisme n'est pas sélectif de la voie méso-limbique. L'action est retrouvée sur les voies nigro-striée, méso-corticale et tubéro-infundibulaire²⁶. Les antipsychotiques classiques exercent des effets thérapeutiques puissants sur les symptômes positifs de schizophrénie en bloquant les neurones dopaminergiques hyperactifs au niveau de la voie dopaminergique méso-limbique.

La difficulté pharmacologique ici en jeu est de savoir comment faire pour simultanément diminuer la dopamine au niveau de la voie dopaminergique méso-limbique dans le but de traiter les symptômes psychotiques positifs en lien théoriquement avec une hyperactivité des neurones dopaminergiques méso-limbiques et en même temps augmenter la dopamine au niveau de la voie dopaminergique méso-corticale afin de traiter les symptômes négatif et cognitifs, tout en laissant inchangé le tonus dopaminergique à la fois au niveau des voies dopaminergiques nigro-striée et tubéro-infundibulaire afin d'éviter les effets secondaires³⁶.

d. Effets indésirables des antipsychotiques de la 1^{ère} génération :

Effets anti-dopaminergiques D2 :

Il existe plusieurs voies dopaminergiques dans le cerveau, et il semble que seul le blocage de l'une d'entre elles soit utile, alors que le blocage du récepteur dopaminergique des autres voies semble nocif.

Neurolepsie : Les récepteurs D2 de la voie dopaminergique méso-limbique sont censés être responsables non seulement des symptômes positifs de psychose, mais aussi du système normal de récompense du cerveau. Si les récepteurs D2 sont stimulés dans certaines régions de la voie méso-limbique, ça va bloquer les mécanismes de récompense, rendant les patients apathiques, anhédoniques, abouliques, avec un manque d'intérêt et de plaisir pour les interactions sociales, un état très proche des symptômes négatifs de schizophrénie.

Les antipsychotiques bloquent aussi les récepteurs D2 au niveau de la voie dopaminergique méso-corticale où le déficit en dopamine semble déjà être présent chez Les schizophrènes.

Symptômes extra pyramidaux et dyskinésie tardive : Lorsqu'un nombre conséquent de récepteurs D2 sont bloqués au niveau de la voie dopaminergique nigro-striée, cela provoque de nombreux troubles moteurs qui apparaissent habituellement dans la maladie de Parkinson.

Plus graves encore, si ces récepteurs D2 de la voie dopaminergique nigro-strie sont boqués de manière chronique, ils peuvent entrainer des mouvements hyperkinétiques anormaux appelés dyskinésies tardives. Ce trouble moteur comprend des mouvements de la langue et du visage,

Cependant, si le blocage des récepteurs D2 est levé assez rapidement, la dyskinésie tardive peut cesser. Cette amélioration est théoriquement due à un « ajustement » de ces récepteurs D2 par une diminution adaptée du nombre ou de la sensibilité de ces récepteurs au niveau de la voie nigro-striée lorsque l'on arrête les traitements antipsychotiques qui bloquaient ces récepteurs.

Augmentation de la prolactine : Les récepteurs dopaminergiques D2 de la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire sont aussi bloqués par les antipsychotiques classiques. Et cela entraîne une élévation du taux de prolactine plasmatique appelée hyperprolactinémie. Celle-ci est associée à une galactorrhée et une aménorrhée, l'hyperprolactinémie peut aussi avoir un impact sur la fertilité, en particulier chez les femmes. Elle peut conduire à une déminéralisation plus rapide des os, en particulier chez femmes ménopausées qui ne prennent pas de traitement hormonal substitutif. D'autres problèmes possibles liés à une élévation des niveaux de la prolactine peuvent comprendre des troubles sexuels et une prise de poids, bien que le rôle de la prolactine dans ces troubles ne soit pas clair,

Effets anticholinergiques :

L'une des propriétés pharmacologiques particulièrement importantes de certains antipsychotiques classiques, est leur capacité à bloquer les récepteurs cholinergiques muscariniques M1. Cela peut entraîner des effets secondaires indésirables tels qu'une bouche

sèche, une vision trouble, une constipation et un émoussement cognitif. Différents degrés de blocage cholinergique muscarinique peuvent aussi expliquer pourquoi certains antipsychotiques classiques ont une propension moindre à produire des effets secondaires extrapyramidaux (SEP) que d'autres. Cependant, les antipsychotiques classiques induisant le plus de SEP sont les substances qui ont les propriétés anticholinergiques les plus faibles, alors que les antipsychotiques classiques qui provoquent le moins de SEP sont les substances qui ont les propriétés anti cholinergiques les plus fortes. La dopamine et l'acétylcholine ont des relations réciproques au niveau de la voie nigro-striée. La dopamine inhibe normalement la libération d'acétylcholine des neurones cholinergiques nigro-striés,

Effets antihistaminiques H1 et anti-adrénergiques α 1:

Cela comprend généralement le blocage indésirable des récepteurs histaminergiques H1, entraînant une prise de poids et une somnolence, ainsi que le blocage des récepteurs adrénergiques α 1, responsable des effets secondaires cardiovasculaires, tels qu'une hypotension orthostatique, et une somnolence³⁶.

5.2.2. Antipsychotique de deuxième génération ou atypiques :

Les antipsychotiques de deuxième génération sont aussi efficaces que les antipsychotiques conventionnels sur les symptômes « positifs » (délire, hallucinations, excitation), et semblent un peu plus efficaces sur les symptômes « négatifs » (ralentissement, retrait affectif), la désorganisation et les troubles cognitifs. Ils présentent en général moins d'effets indésirables neurologiques ce qui serait un facteur favorisant l'observance thérapeutique et par conséquent, réduisant le risque de rechute.²⁷

a. Classification chimique :

Les antipsychotiques de seconde génération appartiennent aux classes principales suivantes :

Chapitre I : Revue de littérature

Les di benzodiazépines :

Ces composés ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines, Les dibenzodiazépines possèdent un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal²⁴.

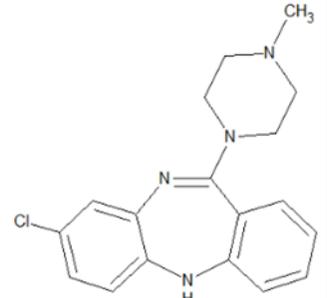


Figure 13: Structure chimique de la clozapine³⁰

Tableau 5 :Les dibenzodiazépines : dénominations et noms commerciaux²⁵

Dénominations communes	Nom commercial
Clozapine	LEPONEX
Olanzapine	ZYPREXA
Quetiapine	SEROQUEL (statut spécial ATU nominative)

Les benzisoxazoles :

Les benzisoxazoles peuvent être considérés comme apparentés aux butyrophénones. Par rapport au noyau de base on retrouve l'enchaînement d'un groupement phényle substitué par un fluor avec un radical à quatre atomes de carbone porteur d'un azote. L'oxygène de la fonction cétone est remplacé par un atome d'azote inclus dans une structure isoxazole accolée au cycle benzénique. Cette structure particulière est à l'origine du nom de cette sous-classe²⁹.

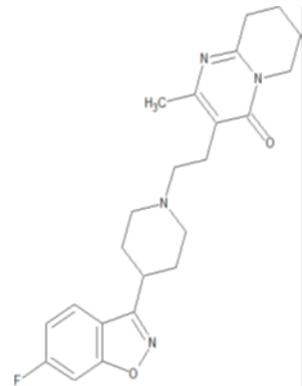


Figure 14: Structure chimique de la rispéridone³⁰

Tableau 6:les benzisoxoles dénominations et noms commerciaux³⁰

Dénominations communes	Nom commercial
Rispéridone	RISPERDAL®
Palipéridone	XEPLION®

b. Mécanisme d'action :

Le double antagonisme dopaminergique D2 et sérotoninergique 5HT2A est la principale caractéristique des antipsychotiques de deuxième génération, ce qui les différencie des antipsychotiques de première génération.

L'implication des récepteurs 5HT2A : Des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A sont présents en post-synaptique sur les neurones dopaminergiques de la voie méso-corticale. Dans les conditions physiologiques, l'action de la sérotonine diminue la transmission dopaminergique. L'antipsychotique atypique avec sa propriété d'antagonisme des récepteurs 5HT2A permet d'augmenter le taux de dopamine sur la voie dopaminergique méso-corticale. Ceci permet de mieux prendre en charge les symptômes négatifs, en augmentant le taux de dopamine dans la zone cérébrale où il y avait une carence.

De plus, d'autres récepteurs 5HT2A sont retrouvés dans la voie méso- limbique au niveau de neurones glutamatergiques. Lors de l'ajout d'un antipsychotique atypique, on observe la diminution de la transmission du glutamate et donc celle de la dopamine, ce qui permet la diminution de la symptomatologie positive.

D'autres récepteurs post-synaptiques 5HT2A sont présents sur des neurones à glutamate sur la voie pyramidale. Le glutamate libéré agit dans le tronc cérébral sur un neurone gabaergique qui, une fois le GABA transmit, permet l'inhibition de la libération de la dopamine dans le locus niger. Donc l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques au début de la transmission a pour effet de lever l'inhibition de la transmission dopaminergique et donc de réduire les symptômes extrapyramidaux.

De la même façon, dans la voie tubéro-infundibulaire, la transmission sérotoninergique augmente le taux de prolactine grâce à son action sur les neurones dopaminergiques. L'utilisation d'un antipsychotique permet de diminuer la concentration de prolactine et les effets indésirables qui en découlent. Mais dans la pratique, cette propriété n'est pas systématiquement vérifiée, notamment dans le cas de la rispéridone.

Le récepteur 5HT1A : Certains antipsychotiques atypiques ont une propriété pharmacologique supplémentaire : l'agonisme partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A. Concernant les récepteurs 5HT1A qui nous intéressent, nous en retrouvons deux types, ceux

situés en post-synaptique sur les neurones pyramidaux glutamatergiques du cortex préfrontal et ceux situés en pré-synaptique sur les neurones sérotoninergiques du raphé médian.

Les premiers, lorsqu'ils sont stimulés par un agoniste, diminuent la libération du glutamate au niveau du tronc cérébral, ce qui empêche la libération du GABA et son action inhibitrice sur la libération de la dopamine. Ainsi, nous observons une augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum et une diminution de l'incidence des symptômes extrapyramidaux.

Les seconds, appelés également autorécepteurs, inhibent la libération de la sérotonine dans la fente synaptique. Sachant que la voie sérotoninergique comprend le raphé médian, le locus niger et le striatum, la diminution du taux de sérotonine limite sa fixation sur les récepteurs 5HT_{2A} présents sur les neurones striataux. Ainsi cela permet l'activation des neurones dopaminergiques et l'augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum³⁰.

La plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques est à l'origine d'effets thérapeutiques plus intéressants concernant les symptômes affectifs et négatifs, et permet de limiter certains effets indésirables comme les signes extrapyramidaux³¹.

c. Effets indésirables des antipsychotiques de la 2^{ème} génération :

La prise de poids :

L'antagonisme des récepteurs H₁ et 5HT_{2C} est à l'origine de la prise de poids. L'effet anti-H₁ des molécules sur les récepteurs présents sur l'hypothalamus, induit une modulation du métabolisme de base avec une augmentation du taux d'AMP-kinase, qui provoque un effet orexigène et donc un accroissement de la prise alimentaire³².

Diabète :

Le développement du diabète suite à la prise d'antipsychotique peut être expliqué par deux théories différentes :

La première est celle dépendante de la prise de poids et ressemble à l'apparition d'un diabète de type 2 dans la population générale dans le cadre d'un syndrome métabolique. En effet, l'augmentation du poids peut mener à l'obésité qui favorise l'intolérance au glucose, la résistance périphérique à l'insuline et l'augmentation des triglycérides. Ensuite se crée un hyperinsulinisme puis un diabète de type 2.

Cependant la deuxième théorie serait que le diabète induit est indépendant et plus précoce que la prise de poids du patient. Cette théorie se place dans un contexte d'insulinopénie.

Dyslipidémies :

La présence d'une dyslipidémie doit conduire à ne pas administrer la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, sauf en cas de nécessité clinique majeure. Dans une étude en 2011, l'olanzapine provoquerait une augmentation du taux de triglycérides de 22%³⁴.

La clozapine peut provoquer une agranulocytose, ce qui a engendré la suspension de son autorisation de mise sur le marché pendant plusieurs années. Après réévaluation de cet effet indésirable grave (0,46 % des patients traités), la prescription de la clozapine est limitée aux schizophrénies chroniques sévères avec résistance majeure aux antipsychotiques classiques.²⁵.

Les signes neurologiques :

La capacité de dissociation rapide des récepteurs D2, la diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 et l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et 5HT1A des molécules antipsychotiques améliorent la tolérance neurologique tout en gardant une bonne efficacité antipsychotique²⁰.

Concernant le taux d'occupation des récepteurs D2, il y a une hypothèse pour expliquer l'apparition ou non des effets indésirables. Lorsque ces récepteurs sont occupés à 60%, on observe l'effet thérapeutique recherché, à savoir l'effet antipsychotique. Lorsque ces mêmes récepteurs sont occupés à 80% et plus dans la voie nigro-striée, c'est à ce moment-là qu'on observerait l'apparition des symptômes extrapyramidaux. La plus faible affinité pour les récepteurs D2 que les antipsychotiques de première génération pourraient donc expliquer la diminution des symptômes neurologiques.

Les autres effets indésirables :

Comme les antipsychotiques de première génération, nous retrouvons en fonction de l'affinité pour les différents récepteurs, les mêmes effets indésirables :

- Le syndrome atropinique en fonction de l'affinité pour les récepteurs muscariniques M1
- La sédation : récepteurs H1, M1 et $\alpha 1$.
- Les troubles endocriniens : hyperprolactinémie et troubles sexuels.

– Les troubles cardiovasculaires : hypotension orthostatique et allongement de l'espace QT (torsade de pointe)³⁴.

5.2.3. Antipsychotiques de troisième génération:

Cette partie nous amène à parler de l'émergence d'une théorie selon laquelle, nous pourrions différencier les molécules de deuxième génération :

a. L'aripiprazole :

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique faisant partie de la classe des dihydroquinolones. Son profil pharmacologique différencie cette molécule des précédentes, ce qui fait parler de troisième génération³⁰.

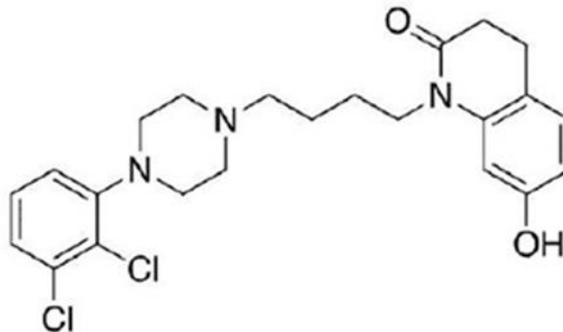


Figure 15: Structure chimique de l'aripiprazole³⁰

b. Mécanisme d'action :

La molécule présente trois propriétés pharmacologiques principales : un antagonisme sérotoninergique 5HT_{2A}, un agonisme partiel D₂ et un agonisme partiel 5HT_{1A}³⁰. Contrairement aux autres molécules atypiques, l'aripiprazole a moins d'affinité pour les récepteurs 5HT_{2A} que pour le récepteur D₂. Un autre argument en faveur de la distinction et la création d'une troisième génération.

L'antagonisme 5HT_{2A} et l'agonisme partiel 5HT_{1A}, en plus de l'action antipsychotique, permettent de diminuer l'incidence du syndrome extrapyramidal. De plus, l'affinité pour les récepteurs 5HT_{1A} pourrait engendrer un effet antidépresseur et anxiolytique³⁶.

L'aripiprazole a la faculté de se comporter comme un antagoniste dopaminergique dans la voie méso-limbique où il y a une hyperactivité, et comme un agoniste dans la voie méso-corticale

où il y a généralement une hypoactivité dopaminergique à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs³³.

La faible action antagoniste D2 limite le blocage des récepteurs D2 au long cours³⁴.

c. Effets indésirables des antipsychotiques de la 3eme génération³⁵ :

- Variations de poids, diabète.
- Troubles extrapyramidaux.
- Insomnie, anxiété, agitation.
- SEP, dyskinésies, akathisie, sédation, céphalées.
- Sécheresse buccale.
- Réaction.
- Raideurs.
- Troubles de l'érection.

5.3. Classification basée sur la durée d'action :

Sur le marché des antipsychotiques, on distingue les antipsychotiques dits « à action immédiate » et ceux « à action retard ».

Les antipsychotiques à action immédiate : Ils se présentent le plus souvent sous forme orale (comprimés, gélules ou solution buvable). La posologie est d'une à plusieurs prises par jour. Dans certains cas la libération du comprimé peut être modifiée, l'action du médicament est alors retardée afin de suivre un schéma posologique d'un seul comprimé par jour. On retrouve ces comprimés à libération prolongée avec l'Olanzapine (Zyprexa®) ou encore le pimozide (ORAP®)³⁶.

Les antipsychotiques retards : Ils se présentent pour la plupart sous forme d'une prodrogue qui libère progressivement le principe actif. Ces antipsychotiques sont sous forme injectable, avec un délai entre les injections généralement de 2 à 4 semaines suivant les médicaments.

L'administration par voie intramusculaire offre un taux plasmatique plus fiable et permettrait d'administrer des doses moindres. La diffusion est lente et les antipsychotiques peuvent parfois être retrouvés dans le sang 9 à 12 mois après la dernière injection³⁷.

Tableau 7 : Les antipsychotiques retards : dénominations et noms commerciaux⁴¹

Dénominations communes	Nom commercial
Halopéridol décanoate	Haldol décanoas®
Zuclopenthixol acétate	Clopixol action semi-prolongée®
Fluphénazine décanoate	Modécate®
Risperidone	RisperdalConsta®
Aripiprazole	AbilifyMaintena®

5.4. Autres médicaments à associer³⁸ :

5.4.1. Antidépresseurs :

Lors de l'évolution du trouble schizophrénique, près de 33% des patients présenteront une symptomatologie dépressive. Dans un certain nombre de cas, il s'agit d'authentiques épisodes dépressifs majeurs, dont la survenue présente un risque d'altération du pronostic, avec notamment une augmentation du risque suicidaire, mais également du nombre d'hospitalisations et une altération des possibilités d'insertion. Ils sont en revanche indiqués pour traiter la symptomatologie dépressive constatée au cours de l'évolution. L'adaptation se fera en fonction des risques d'interaction avec le traitement antipsychotique, de la tolérance et du profil clinique.

5.4.2. Anxiolytiques :

Au cours de certaines périodes de la maladie, des manifestations anxieuses sont possibles. Les anxiolytiques peuvent alors présenter un intérêt mais de manière temporaire en raison du risque possible de mésusage de type addictif.

5.4.3. Hypnotiques :

Les troubles du sommeil sont fréquents, en particulier dans les phases aiguës de la maladie. Avant d'utiliser un traitement hypnotique, il convient de préciser la nature des troubles du sommeil et leur caractère secondaire, en particulier à une symptomatologie délirante intense. Leur emploi doit être là aussi de courte durée et contrôlé en raison du risque de dépendance.

5.4.4. Normothymiques :

Les traitements normothymiques sont classiquement réservés aux formes présentant une symptomatologie thymique associée et aux troubles schizo-affectifs. Leur emploi doit être évalué et reconsidéré régulièrement, afin d'éviter le risque d'interaction médicamenteuse trop marquée avec le traitement antipsychotique. De surcroît, un traitement au long cours associant plusieurs molécules est un facteur pouvant altérer l'observance générale.

5.5. Traitement non médicamenteux :

5.5.1. L'électro convulsivothérapie (ECT) :

Il s'agit d'un traitement irremplaçable dans un certain nombre d'états schizophréniques aigus que les médicaments seuls n'arrivent pas à apaiser.

L'ECT est une stimulation électrique appliquée sur le cortex cérébral à travers le scalp sous anesthésie générale et curarisation : pendant une fraction de seconde³⁹.

5.5.2. Thérapies comportementales et cognitives dans la schizophrénie :

Elles reposent principalement sur l'entraînement des compétences sociales (ECS) et sur la psychothérapie cognitive. L'ECS et la psychothérapie cognitive sont généralement mis en œuvre chez des patients dont le tableau clinique est stabilisé et dont le traitement psychopharmacologique est stable après avoir été réduit à la posologie minimale efficace⁴⁰.

6. Observance thérapeutique :

Lorsqu'il est question de prescription de médicaments, il faut généralement s'attarder à la question de l'observance ou de l'adhésion au traitement. En effet, l'observance de la prescription est une condition essentielle à l'efficacité de la pharmacothérapie. À l'inverse, le manque d'adhésion au traitement est une des principales causes d'échecs thérapeutiques, de ré-hospitalisations et de rechutes⁴¹.

6.1. Définition :

6.1.1. Observance thérapeutique :

L'OMS définit en 2003 l'observance comme « la concordance entre le comportement d'une personne, la prise de médicaments, le suivi d'un régime et/ou la modification du comportement et les recommandations d'un soignant »¹.

Le terme d'observance provient du vieux français et peut se définir comme « l'observation de la règle ». Il s'agissait alors surtout de la règle religieuse". En 1974, Sackett et Haynes, qui citent Chesney⁵⁴ et Kampani, ont proposés une première définition de l'observance comme étant : «le degré de coïncidence entre le comportement d'une personne et les conseils donnés par le médecin » De manière qualitative, il s'agit de la mesure de l'adéquation existant entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin⁴²: Ceci inclut, la prise du traitement comme il est prescrit, le suivi des règles hygiéno-diététiques, la ponctualité aux rendez-vous, et la réalisation des examens complémentaires prévus⁴³.

De façon quantitative, on peut parler « d'omission partielle ou totale de la prescription qu'il s'agisse des posologies, des horaires des prises, ou des précautions liées au traitement⁴⁴ ».

6.1.2. L'adhésion thérapeutique :

Blackwell⁴⁵ est le premier, en 1976, à développer le concept d'« adhérence », que l'on peut traduire par « adhésion » et qui, selon lui, donne une place plus active au patient. Cette notion a une acception moins coercitive.

Depuis, de nombreux auteurs privilégient ce terme d'adhésion à ceux « d'observance » ou de « compliance », car il fait intervenir les interactions entre le thérapeute et son patient et évite ainsi de considérer ce dernier comme passif.

Le terme « d'adhésion thérapeutique » met, en effet, l'accent sur un « accord actif du patient vis-à-vis des recommandations thérapeutiques prodiguées par son médecin ⁴⁶».

Elle rend le praticien responsable de la prise ou non du traitement ainsi que de l'éducation du patient.

6.1.3. Alliance :

On peut définir l'alliance thérapeutique comme le lien thérapeutique qui se crée entre un thérapeute et son patient dans un esprit de partenariat de la confiance, l'acceptation, et l'implication.⁴⁷

L'alliance thérapeutique désigne le principe de réciprocité dans la relation médecin patient. Les deux protagonistes et non-plus uniquement le patient font des concessions dans leur attitude face à la maladie et aussi le traitement.⁴⁸

6.2. Types de non-observance :

Reach⁴⁹ décrit la non-observance thérapeutique comme un phénomène complexe qui dépasse le simple cadre du médicament.

6.2.1. Non-observance médicamenteuse :

C'est le type de non-observance le plus « classique », le plus étudié, et le premier qui vienne à l'esprit! Breen⁵³ et Salzman⁵⁰ incluent cependant, dans les comportements de non observance, la surconsommation médicamenteuse, rarement étudiée ni envisagée, dans ce domaine mais qui a, selon eux, d'importantes conséquences en terme de morbidité (surdosages, interactions médicamenteuses) et de consultations en urgences, au domicile ou à l'hôpital.

6.2.2. Non-observance aux mesures hygiéno-diététique :

La non-observance aux mesures hygiéno-diététiques est tout aussi importante que la non-observance médicamenteuse. Elle a des conséquences tout aussi graves. Ce type de non-

observance est d'autant plus d'actualité que le monde médical, tout comme les pouvoirs publics, mettent depuis quelques années l'accent sur la médecine préventive et prophylactique.

Par ailleurs, le traitement de nombreuses maladies chroniques nécessite souvent de suivre des mesures hygiéno-diététiques parfois lourdes ou difficiles. C'est le cas des régimes alimentaires diabétiques ou des régimes hyposodés de l'insuffisant rénal⁵¹.

6.3. Les facteurs influençant l'observance :

L'adhésion partielle dans la schizophrénie est un phénomène multifactoriel⁵².

6.3.1. Facteurs liés au patient :

Les principaux facteurs sont :

a. Changement des comportements dans le temps :

Le fait de prendre un médicament pour traiter une maladie chronique va nécessiter un changement de comportement, lequel a été décrit par Prochaska et Di Clemente⁵³ comme une adaptation en cinq stades (pré-intention, intention, préparation, action, maintien). L'adhésion du patient à son traitement dépendra du stade dans lequel il se trouve dans son processus de maturation vers ce changement de comportement.

b. Croyances et attitudes vis-à-vis de la maladie

Ce qui compte avant tout est la façon dont l'individu pèse les avantages et les inconvénients de la mise en route et du suivi d'un traitement. Au sein de la cascade des événements allant du simple oubli de traitement jusqu'au déni de la maladie, la non-observance peut résulter⁵⁴.

c. Perception du risque et de la gravité de la pathologie traitée :

Dans un certain nombre de pathologies, il existe un décalage entre la perception qu'a le patient de la gravité de sa maladie et les risques encourus, et celle du médecin.

d. Perception et identification des besoins personnels :

Prendre soin de soi est le résultat de négociations intra et interpersonnelles venant en réponse à diverses tensions.

La poursuite d'un traitement pris au long cours fait l'objet d'adaptations gérées individuellement par les patients. La littérature décrit des patients se mettant de façon délibérée en « congé thérapeutique ».

Lorsque les traitements ont un impact sur la sexualité, des interruptions temporaires sont rencontrées avec les antihypertenseurs ou les antipsychotiques.

e. Représentations mentales sur le médicament :

Les études anthropologiques ont pu montrer l'importance des représentations populaires sur le médicament dans l'observance. Aussi bien la maladie en cause que le mécanisme d'action ou les effets secondaires du médicament ont un impact sur la propension à être observant ou non.

f. Facteurs sociodémographiques et culturels, notamment âge et conditions de vie :

L'impact de l'âge sur l'observance aux traitements est également documenté. Certaines études montrent que les âges extrêmes, les plus jeunes et les plus vieux, sont décrits comme étant à plus fort risque de non-observance⁵⁵.

En parallèle, le facteur « statut socio-économique », apparaît être un indicateur de variation de l'observance:

Les conditions de vie de la personne : ressources financières, conditions de logement, environnement familial, social,... peuvent avoir des répercussions sur le suivi des traitements (particulièrement pour les personnes en situation de précarité)⁵⁶.

g. Facteurs psychosociologiques et anthropologiques :

Les compétences psychosociales du patient - savoir faire des choix, prendre des décisions, gérer ses émotions et son stress, être compétent en matière de communication et relations interpersonnelles - peuvent encore toutes interagir et contribuer au résultat final en matière d'observance.

Enfin, indiquons qu'au-delà des différents concepts décrits ci-dessus, les compétences techniques du patient sont le préalable indispensable à l'accomplissement d'une bonne observance thérapeutique. Que ce soit pour l'administration de médicaments (inhalation d'un médicament antiasthmatique, injection d'insuline, instillation d'un collyre...) ou d'auto-surveillance (autocontrôle glycémique, auto-mesure tensionnelle,...), le patient doit avoir acquis la compétence nécessaire à l'administration et au suivi de ses traitements.⁵⁷

h. Prix du médicament et remboursement :

Bien que venant pour la plupart du monde anglo-saxon et de pays dont le système de protection sociale est différent de celui de la France, les travaux publiés semblent bien montrer une diminution de l'observance en relation avec l'augmentation du co-paiement, ce que nous appelons le « reste à charge pour le malade ».

Enfin, il semble que les patients polymédiqués fassent le choix de bien prendre les médicaments traitant leur maladie la plus grave et de ne pas suivre les autres traitements, d'ailleurs souvent moins bien pris en charge. Ce facteur n'est sans doute pas aussi central dans les pays comme la France où la couverture maladie est suffisamment large, notamment dans les maladies graves.

6.3.2. Facteurs liés au traitement :

a. Effets secondaires :

D'après diverses études, 1/4 à 2/3 des patients qui stoppent leur traitement citent les effets secondaires comme la première raison de leur mauvaise observance

➤ Les effets extrapyramidaux :

Ils joueraient un rôle déterminant dans l'observance^{58,41}. Dans une étude incluant 85 patients⁵⁹, Van Putten a mis en évidence que 89% des patients souffrant de syndrome extrapyramidal n'étaient pas observant.

Ces effets secondaires extrapyramidaux constituent donc une cause majeure de faible compliance au traitement.

➤ **L'akinésie :**

Dans une étude incluant 61 patients souffrant de schizophrénie et suivis durant deux ans, Buchnan⁶⁰ a trouvé que parmi les manifestations extrapyramidales l'akinésie est un facteur spécifique de mauvaise observance.

➤ **L'akathisie :**

Également source de mauvaise observance⁶⁷. Elle peut parfois alimenter certains délires chez les patients atteints de schizophrénie Paranoïde.

➤ **La prise de poids :**

Perkins et al. En 1999 se sont intéressés aux répercussions d'une prise de Poids secondaire à un traitement antipsychotiques et ont retrouvé dans la littérature une étude de Buis (1992) dans laquelle la prise de poids était le troisième effet secondaire dont se plaignait le plus les patients après la sédation et l'asthénie⁶¹.

Au total, les effets indésirables des antipsychotiques ont une répercussion sur l'observance thérapeutique et à ce titre doivent être davantage en compte.

b. Type de molécule :

➤ **Antipsychotiques d'action prolongée:**

Pour améliorer l'observance, certains arguments sont en faveur de l'utilisation d'un antipsychotiques d'action prolongée⁶². La simplification du schéma thérapeutique, l'obligation des visites dans les structures médicales de proximité assurent une meilleure observance et facilitent la prise en charge globale du patient. L'équipe soignante est informée de l'interruption du traitement.

Selon Shooler, les patients traités par antipsychotiques d'action prolongée seraient plus observant (27% d'interruption de traitement) que les patients bénéficiant d'un traitement oral (42% d'interruption) du fait de la suppression de la contrainte journalière à prendre un traitement⁶³.

L'observance d'un traitement par antipsychotiques d'action prolongée chez les patients atteints de schizophrénie suivis en ambulatoire apparaît supérieure à celle d'un antipsychotiques classique par voie orale⁶⁴.

➤ **Antipsychotique atypiques oraux :**

Les chercheurs ont prédit que les antipsychotiques de nouvelles générations allaient augmenter l'observance parce que les patients auraient d'une part moins d'effets indésirables avec ces médicaments et d'autre part une meilleure qualité de vie^{65 – 69}.

Toutefois les traitements antipsychotiques ne sont pas dénués d'effets indésirables ils peuvent être cause d'hypotension orthostatique, de sédation, de prise de poids, d'effets anticholinergiques.

c. Complexité du traitement :

Parmi les facteurs identifiés comme nuisibles à l'observance, le nombre de prises quotidiennes et la complexité de la prescription médicamenteuse sont les plus fréquemment cités^{52,70}.

Lorsque le tableau clinique le permet, la simplification du schéma thérapeutique doit être l'objectif premier⁷¹.

6.3.3. Les facteurs liés à la maladie :

L'évolution déficitaire marquée par l'apragmatisme, l'aboulie d'une part et le retentissement cognitif d'autre part peut expliquer une mauvaise compréhension d'un traitement parfois complexe⁷². C'est ce que confirme l'étude de Grossmann et Summers⁷³ portant sur une vingtaine de patients schizophrènes. Une semaine après avoir reçu une information sur un médicament fictif, seuls 15 des malades avaient une bonne compréhension de l'information fournie, 45% n'étaient que partiellement informés et 40 très peu ou pas informés, comme conséquence, un refus actif de la stratégie thérapeutique proposée si la compréhension n'est pas bonne⁷⁴.

La prise médicamenteuse peut venir alimenter une symptomatologie productive persécutive à thématique d'empoisonnement⁷⁵. Dans la situation d'une symptomatologie délirante, les effets secondaires des thérapeutiques employées peuvent être interprétés par le patient de façon menaçante ou invasive⁷⁶.

6.4. Conséquences de l'inobservance :

6.4.1. Pour les patients :

Lorsque les traitements prescrits ont été délivrés au patient, les médicaments non consommés peuvent être stockés. Ils favorisent ainsi les pratiques d'automédication et sont une des sources principales d'approvisionnement pour les tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire : 10% des schizophrènes meurent par suicide (Franck, 1999). L'autre conséquence est bien évidemment l'impact sur la morbidité. L'absence de prise régulière d'un traitement antipsychotique est en effet corrélée au taux de rechutes et à une multiplication des hospitalisations.

Par ailleurs, une mauvaise observance entraîne une aggravation symptomatique, avec un moindre taux de rémission, et une augmentation des périodes passées en état symptomatique par rapport aux périodes de rémission.

6.4.2. Pour l'entourage et pour l'organisation :

La non-observance thérapeutique a été identifiée comme une cause importante de rechutes et de ré-hospitalisations. Selon une enquête américaine, 1 sujet âgé sur 10 est hospitalisé pour non-observance du traitement prescrit, ce qui a, de toute évidence, des répercussions majeures en terme de santé publique, un c'est que la non observance provoque une instabilité mentale qui à son tour peut aboutir à une augmentation des actes violents en établissement. Cette instabilité mentale engendre aussi un risque pour la société, car elle peut entraîner une augmentation des symptômes positifs et des comportements agressifs.

Enfin, il faut encore ajouter le coût, sans doute considérable, des médicaments achetés (et souvent plus ou moins remboursés), mais non utilisés ou utilisés de façon non optimale.

6.5. Stratégies d'amélioration de l'observance thérapeutique :

L'adhésion insuffisante empêche les patients de retirer tous les bienfaits d'un traitement antipsychotique. C'est pourquoi des interventions pour améliorer l'adhésion sont nécessaires.

6.5.1. Éléments liés à la médication:

a. Simplification du schéma thérapeutique vs associations médicamenteuses:

La monothérapie est une solution idéale. L'adjonction d'un second psychotrope complique la prise médicamenteuse mais, d'autre part, peut favoriser l'adhésion par un accroissement de la réponse thérapeutique ou par un émoussement des effets secondaires.

b. Recherche de la dose minimale efficace:

Diverses études ont pu mettre en évidence le fait que l'obtention d'une dose minimale efficace permet d'améliorer de manière non négligeable l'adhésion médicamenteuse, mais également d'optimiser les effets thérapeutiques de bon nombre d'antipsychotiques.

c. Effets secondaires:

L'information au patient, l'utilisation adéquate de correcteurs en situation aiguë et l'adaptation progressive de la posologie à une dose minimale efficace sont des moyens utiles pour minimiser les effets secondaires.

d. Utilisation des formes retard:

Divers travaux ont pu mettre en évidence que l'utilisation des antipsychotiques retards permettait d'optimiser l'adhésion médicamenteuse des patients, mais également de diminuer dans bon nombre de cas la fréquence d'apparition de certains effets secondaires, ces bénéfices concourant à l'obtention d'une meilleure efficacité thérapeutique sur le long terme^{77,78}.

Il faut noter que plusieurs études ont mis en évidence que les patients préfèrent souvent les antipsychotiques à longue durée d'action^{79 – 84}.

e. Switch des antipsychotiques vers des antipsychotiques de seconde génération ou per os vers I.M :

Les nouveaux antipsychotiques provoquent moins d'effets indésirables tout en étant aussi efficaces. L'I.M. diminue dans bon nombre de cas la fréquence d'apparition de certains effets secondaires.

6.5.2. Éléments non liés à la médication:

a. Entretien Motivationnel (EM) et dérivés:

Une bonne relation patient-clinicien, fondée sur l'échange et l'interaction, est cruciale si l'on veut améliorer l'adhésion thérapeutique. Cela implique notamment la communication de directives claires du professionnel au patient, de même que la compréhension du patient au regard de ce que le clinicien a dit.

Ainsi, chez un patient qui ne considère pas avoir besoin d'un traitement, il est préférable de tenter de comprendre ses croyances négatives et ses appréhensions. A ce stade de "pré contemplation", on doit lui donner un minimum d'informations afin de l'amener vers le stade de "contemplation". Une fois arrivé au stade de "contemplation" (ou le patient est encore ambivalent), il est utile de le faire réfléchir à une balance décisionnelle afin de mettre en évidence les avantages et les inconvénients à prendre ou non un médicament. Cette balance décisionnelle peut mettre en évidence les résistances de la famille également.

Le stade suivant de "préparation" est souvent ignoré alors qu'il est indispensable pour prescrire un traitement. Définir un plan de traitement et les objectifs attendus devrait se faire en accord avec le patient. Décider avec lui d'évaluer le traitement permet de laisser une porte ouverte afin de diminuer les objectifs par la suite, modifier la posologie et le traitement si nécessaire. Lorsque le patient prend son traitement activement ("action"), il peut encore être facilement arrêté si les symptômes disparaissent. Ainsi, il est important d'encourager le patient à poursuivre le traitement et de mettre en évidence avec lui les effets bénéfiques à plus long terme.

Par ailleurs, il est indispensable de repérer les effets secondaires afin de modifier le traitement, si nécessaire, plutôt que de laisser le patient l'arrêter lui-même spontanément!

Finalement, dans les traitements chroniques au long cours, il est impératif de renforcer constamment l'importance du traitement et de ses effets bénéfiques "maintenance". Il faut également renouveler l'engagement, l'évaluation et rechercher avec le patient des stratégies pour qu'il n'oublie pas de poursuivre son traitement.

b. Psychoéducation:

L'altération de la conscience des troubles est inhérente à la psychose. Toutefois, le médecin doit s'efforcer d'expliquer la nature de la maladie et les risques évolutifs afin d'améliorer l'adhésion au traitement.

Le délai d'action, les risques et l'attitude à avoir face aux effets secondaires doivent être expliqués. On doit commenter au patient comment apparaissent les psychoses, de façon à ce qu'il comprenne l'utilité des interventions pharmacologiques et psychologiques et soit motivé pour collaborer à une stratégie thérapeutique. Il faut aussi informer les patients du fait que, même s'ils sont asymptomatiques, le risque de rechute peut toujours être élevé en cas d'arrêt du médicament.

Un programme structuré comprenant divers modules éducationnels a un impact positif sur l'adhésion médicamenteuse⁸⁵. Kemp et al⁸⁶ ont montré chez des patients schizophrènes qu'un programme éducatif améliore de façon significative l'adhésion thérapeutique, la conscience morbide et le fonctionnement social. La supériorité de ce type d'intervention a été confirmée dans une autre étude portant sur une population de patients schizophrènes traités par antipsychotiques, sans augmentation du coût des soins lié à cette prise en charge⁸⁷.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Problématique :

En psychiatrie, la mauvaise observance est un véritable problème de santé publique. Selon l'OMS résoudre le problème du non observance thérapeutique représenterait un progrès plus important que n'importe quelle découverte biomédicale car elle est la raison pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs médicaments⁸⁸.

Dans ce cadre, il est très particulièrement nécessaire de rappeler qu'un traitement efficace de la schizophrénie exige de prendre régulièrement des médicaments pendant longtemps. Pour bien des gens, cela peut être difficile, c'est la raison pour laquelle la non-observance était considérée comme étant l'une des principales causes de rechutes de psychose. De ce fait, le taux de rechute peut être jusqu'à quatre fois plus élevé chez les patients qui n'observent pas leur traitement⁸⁹.

En Algérie, peu d'études ont été réalisées sur le thème de l'observance, à Blida et précisément au service « D » dans l'unité « Ibn sina » à l'E.H.S de psychiatrie FRANTZ Fanon qui a été notre terrain d'enquête, les rechutes schizophréniques sont liées, comme soulignent les services concernés dans les établissements hospitaliers, dans un bon nombre de cas aux abandons de traitement. Autrement dit, le patient cesse de suivre régulièrement son traitement, et il va, dans certains cas, jusqu'à d'arrêter définitivement de prendre ses médicaments. Dans cette perspective, notre présent travail de recherche tournera autour des questions suivantes :

Pour quelles raisons ces abandons auront lieu ? En d'autres termes, quels sont les facteurs étiologiques dont résultant ces abandons de traitement chez les cas observés ?

Chapitre II : Matériels et méthodes:

Dans une perspective d'apporter des éléments de réponse à toutes ces questions, notre étude sera menée au niveau du service de psychiatrie du E.H.S de Blida et qui a pour objectif principal: évaluer l'observance thérapeutique chez une population de schizophrènes au Service de psychiatrie « D » de l'E.H.S FRANTZ FanonBlida.

Objectif secondaire : déterminer les facteurs de risque de la mauvaise observance thérapeutique.

1. Objectif de l'étude :

1.1. Objectif principal :

Étude et évaluation de l'observance des traitements des patients schizophrènes au niveau de service de psychiatrie « D » E.H.S. FRANTZ-FANON Blida.

1.2. Objectif secondaire :

Identifier les facteurs de la mauvaise observance chez les schizophrènes.

2. Méthodes de mesure de l'observance médicamenteuse :

L'observance est un phénomène difficile à quantifier. Il ne s'agit pas d'un phénomène en tout ou rien mais d'un processus complexe et les erreurs dans la prise du traitement, les oublis, les autos-médication peuvent venir compliquer son évaluation. Il existe plusieurs méthodes utilisées pour évaluer l'observance médicamenteuse,

2.1. Les moyens directs

2.1.1. Mesures biologiques :

Les scientifiques indiquent l'importance de développer des méthodes de dosage sanguin concernant les molécules antipsychotiques. Ce dosage permettrait, outre de vérifier la prise effective du traitement, d'éviter la toxicité et les effets indésirables dus à une dose trop élevée. Mais, de tels outils restent difficilement exploitables en pratique clinique¹²⁰. Cela permet de décrire des alternatives aux dosages sanguins de la molécule et/ou de ses principes actifs (par exemple : mesures répétées du taux plasmatique de prolactine lors de la prise d'un traitement antipsychotique, et dosages pouvant être réalisés dans d'autres milieux biologiques, tels que la salive, ou l'urine)¹²¹.

Différentes études récentes très ciblées, l'incorporation d'un marqueur chimique de longue demi-vie au médicament permette de contrôler si les médicaments ont été pris correctement sur la semaine précédente¹⁵⁵. Ces moyens de dosage peuvent permettre une

objectivation de l'adhérence, en ajustant l'interprétation à leurs cinétiques pharmacologiques et en prenant en considération l'effet blouse blanche¹²².

Limite :

Les différences interindividuelles dans le métabolisme des médicaments et la durée qui sépare, la prise médicamenteuse du prélèvement rendent les dosages incertains⁹⁰. Les dosages plasmatiques et urinaires sont utiles, mais ne donnent d'information que sur l'adhésion des jours qui précèdent le prélèvement, en fonction de la demi-vie du produit⁶². Cela dit que les méthodes de dosage biologiques sont rarement utilisées, à cause du coût important et présentent le risque d'altérer la relation thérapeutique par leur caractère trop intrusif^{103, 170}.

2.1.2. La surveillance directe :

L'observation directe consiste à surveiller la prise effective des médicaments selon la posologie et les modalités de prise. Elle peut être considérée comme un outil efficace pour améliorer l'observance.

Limite :

Elle nécessite le consentement des malades et pour des raisons pratiques, reste difficilement réalisable.

2.2. Les moyens indirects :

2.2.1. Mesure électronique :

Le Médication Event Monitoring System (MEMS) utilise un pilulier électronique capable d'enregistrer les jours et heures d'ouverture et de fermeture du pilulier. Un microprocesseur incorporé dans le couvercle d'un boîtier enregistre l'heure et la date à chaque ouverture. Les données sont ensuite traitées à l'aide d'un ordinateur¹¹⁹ Cette méthode rend peu probable la simulation à moyen terme d'une bonne observance . Divers paramètres peuvent être mesurés , comme par exemple le pourcentage des doses prescrites effectivement prises, l'intervalle moyen entre les ouvertures successives, le nombre moyen de prises oubliées, différées ou anticipées. Même si elle est coûteuse, il s'agit d'une méthode intéressante de mesure de l'observance, à réserver à la recherche clinique.

2.2.2. Dénombrement des médicaments retournés:

Les patients doivent ramener leur traitement lors de leur visite médicale. Un membre de l'équipe médicale comptabilise le nombre de pilules ou de gélules restant et évalue ainsi l'observance en considérant qu'une pilule ou gélule manquante correspond à une pilule ou gélule absorbée. Ainsi, l'absorption n'est pas vérifiable et beaucoup ne ramènent pas leur boîte durant les visites.

2.2.3. Taux de renouvellement des ordonnances:

Les pharmaciens délivrant le traitement lors des essais assurent un suivi des ordonnances le plus souvent informatisé, contrôlent ainsi le délai entre les renouvellements d'ordonnance afin de donner une estimation du non observance. Il est ici aussi impossible de savoir si le patient a réellement pris ses médicaments.

2.2.4. L'auto-questionnaire :

L'auto-questionnaire des patients est une méthode indirecte caractérisée par sa facilité de mise en œuvre, sa reproductibilité, son cout et sa polyvalence expérimentale et clinique. Les biais de réponse est restent, dans ce cas, une source d'erreur systématique. Il existe différents questionnaires à la disposition du soignant.

a. Le Drug Attitude Inventory (DAI-30) (Annexe 03) :

L'échelle la plus connue dans le domaine de la recherche sur l'observance thérapeutique est le Drug Attitude Inventory (DAI-30). Hogan et al⁹¹ ont réalisé une étude à propos de 150 schizophrènes effectuant une analyse de fiabilité de ce test. La cohérence interne était bonne pour les 30 items (proche de 0,93) et la fiabilité test-retest autour de 0,80. Les résultats montrent une bonne valeur prédictive de l'adhésion (89% des sujets correctement classifiés). Ce questionnaire a été traduit en français. Selon l'étude de Bonsack et al⁹² la version française du DAI-30 a une structure et des propriétés psychométriques similaires à la version originale.

Limite :

La DAI évalue l'attitude des patients vis-à-vis du médicament et néglige la composante comportementale associée au phénomène d'adhésion⁹³.

b. Le MAQ :

Le MAQ est une échelle d'évaluation de l'observance thérapeutique créée par Moriski et al. en 1986⁹⁴. Ces auteurs se sont basés sur des travaux effectués dans le cadre de l'HTA. Leur but était de décrire une nouvelle méthode standardisée d'évaluation de l'observance aux traitements antihypertenseurs.

Dans l'objectif de mettre au point ce nouvel outil, les auteurs ont souligné une théorie selon laquelle la mauvaise observance peut être liée à un oubli, à de la négligence, ou au fait d'arrêter le traitement en cas d'amélioration ou d'aggravation des symptômes. L'échelle ainsi créée est un auto-questionnaire composé de 4 items évaluant ces paramètres. Les chercheurs ont réalisé une étude de validation de ce questionnaire sur 400 patients souffrant d'une hypertension artérielle diagnostiquée et traitée. La validation de l'échelle a été effectuée en comparant les scores obtenus au questionnaire aux résultats d'une mesure régulière de la pression artérielle⁹⁵

c. Le Rating of Medication Influences:

En 1994, Weiden et al.¹²⁶ Ont développé le « Rating of Médication Influences » (ROMI), étudié sur 150 patients souffrent de la schizophrénie. Un entretien semi structuré est suivi d'un

Chapitre III : Résultats

entretien structuré explorant à travers 20 items .Il est administré en 20 à 30 minutes. Chaque question est cotée sur une échelle semi-quantitative de 1 (pas d'impact sur l'observance) à 3 (lien important avec l'observance thérapeutique).

Selon le ROMI, les patients observant ont un score significativement plus élevé pour l'item « crainte d'une réhospitalisation » par rapport aux patients non observant.

Intérêts :

Selon les auteurs, la supériorité de cet instrument tient dans la prise en compte de facteurs qui ne sont pas mesurés par la DAI-30 : l'attitude familiale envers le traitement ; les effets liés à la relation thérapeutique ; l'abus de substance ; les obstacles financiers.

Limite :

L'emploi de ce matériel est complexe puisqu'il exige du temps et requiert l'intervention d'un clinicien expérimenté.

d. La MARS (Annexe 03) :

Thompson et al.⁹⁶ Se sont intéressés au phénomène de l'observance dans le domaine de la psychiatrie. Dans ce domaine, les méthodes les plus utilisés pour l'évaluation de l'observance sont le Drug attitude inventory (DAI) et le MAQ. Les chercheurs se sont basés sur ces 2 échelles pour créer une nouvelle, la MARS. Les deux échelles ont été combinées et analysées via la théorie de réponse aux items (Items réponse theory - IRT), ce qui a permis d'indiquer quels items de chaque échelle ont été incorporés dans la nouvelle échelle ainsi que leur ordre⁹⁷.

Ce questionnaire a ensuite été testé sur 66 personnes souffrant d'une schizophrénie, de troubles bipolaires, de dépression à composante psychotique, ou de désordres schizo-affectifs. Les résultats ont montré une relation entre les résultats des 3 échelles (MAQ, DAI et MARS).

De plus, les scores obtenus à la MARS étaient en adéquation avec les résultats des dosages sanguins réalisés.

Le calcul de la consistance interne de la MARS a abouti à un résultat égal à 0,75⁹⁸.

Intérêts :

Les avantages de cette méthode sont la facilité d'utilisation en clinique comme en recherche (auto questionnaire à 10 items aboutissant à des réponses par oui ou par non), la rapidité de la passation , et son faible coût⁹⁹.

Validité / Fiabilité :

La MARS apparaît comme un outil présentant une bonne fiabilité (0,75) ainsi qu'une bonne validité. Elle tient compte de la complexité du comportement de l'observance⁹⁸. L'analyse en composante principale de la MARS retient trois facteurs qui expliquent 60% de la variance. Le premier facteur est relatif à la composante comportementale de l'observance (32% de la variance). Le second se rapporte à l'attitude du sujet concernant la prise du médicament (16% de la variance). Le dernier facteur est lié aux perceptions subjectives par rapport au traitement (12% de la variance)¹²⁷.

3. Patients et méthodes

3.1. Population et méthodes :

Dans cette partie de la recherche, nous allons évoquer la population, le matériel utilisé, les échelles utilisées pour établir le questionnaire, la procédure employée pour faire passer le questionnaire, mais également les différentes variables étudiées. Tous les aspects concernant la passation du questionnaire seront expliqués dans cette partie.

3.1.1. Type d'étude :

Nous avons mené une étude transversale à visée analytique sur une série de malades schizophrènes, hospitalisés ou soignés en ambulatoire au service de psychiatrie « D » EHS Blida.

3.1.2. Durée et lieu d'étude :

L'étude a été menée au niveau du service de psychiatrie « D » EHS Blida, sur une période s'étalant de Décembre 2018 à Mai 2019. Le recrutement des patients s'est déroulé pendant une période de 3 mois.

3.1.3. Les critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons choisi des critères d'inclusion et d'exclusion pour la participation à cette étude, afin de mesurer au mieux ce que nous cherchions :

a. Les critères d'inclusion:

- Sexe : masculin.
- Age >18 ans.
- Malade ayant un diagnostic de schizophrénie selon les critères de DSM V.
- Malade déjà mis sous traitements antipsychotiques au moins durant un an.
- Patients informés et volontaires.
- Toutes formes cliniques incluent.

b. Critères d'exclusion:

- Considérations éthiques : Les patients n'ont été recrutés pour l'étude qu'après l'obtention de leur consentement éclairé. Le recueil des données s'est fait dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des informations.
- Sexe : Féminin.
- Age moins de 18 ans.
- Patients non coopérants.
- Schizophrénie avec comorbidité neurologique ou de retard mental.
- Présence de troubles cognitifs graves.

N.B : Nous précisons que le service de psychiatrie « D » EHS Blida, qui représente notre terrain de recherche, est un centre d'hospitalisation qui s'occupe uniquement des hommes. C'est la raison pour laquelle, le sexe *Femme* représente un critère d'exclusion, ce qui résulte que notre étude est consacrée uniquement pour les patients dont le sexe est *homme*.

3.2. Méthode de recueil des données :

Il y a deux étapes :

3.2.1. La première étape :

Pour chaque patient une fiche (Annexe 01) a été établie comportant les données suivantes:

- Les caractéristiques sociodémographiques du patient.
- Les antécédents personnels et familiaux du patient.
- Les caractéristiques cliniques :
 - L'âge de début de la maladie.
 - Mode de début.
 - Les formes cliniques de schizophrénie selon les critères de diagnostics du DSM-V.
 - Hospitalisation antérieure.
 - La Prise en charge thérapeutique.

3.2.2. La deuxième étape :

Évaluation de l'observance et ses déterminants :

➤ **Régularité du suivi :**

La régularité du suivi a été évaluée sur le critère de l'absence de retard de plus d'une semaine aux rendez-vous, durant les trois mois précédant ;

➤ **Auto questionnaire:**

L'observance était évaluée par un auto questionnaire : MARS (Médication Adhérence Rating Scale), il s'agit d'un auto-questionnaire à 10 items induisant des réponses en "vrai ou faux", le résultat est exprimé sous la forme d'un score total compris entre 0 et 10.

Chaque réponse " non " est considéré comme " 1 " et chaque " oui " est classé comme " 0 " à l'exception des 7^{ème} et 8^{ème} items, dans les quels chaque réponse " Oui " est considéré comme " 1 " et chaque " non " est classé comme "0".

Un score général supérieur ou et égal à 5 détermine les patients bons observant (score ≥ 5).

Un score général inférieur à 5 détermine les patients non observant (score < 5).

Chapitre III : Résultats

Score	Observance
≥ 5	Bonne
< 5	Mauvaise

➤ **Hétéro questionnaire (Annexe 01):**

Les causes de l'abandon de traitement sont recherchées par un hétéro questionnaire qui contient des causes plausibles de l'arrêt du traitement, très répondus dans la littérature.

La liste des causes sera proposée aux malades examinés avec des réponses par oui ou non:

Oui : présence des causes chez le malade

Non : absence

L'examineur pose des questions fermées avec clarté en langue dialectique.

L'examineur lit les questions devant les malades et note la réponse par oui ou non pour chaque cause plausible.

➤ **Méthodes statistiques :**

L'analyse statistique est effectuée en utilisant : Le logiciel **SPSS v21** pour la saisie et l'analyse des données.

Le traitement des données se sont basés sur deux méthodes:

- Une analyse descriptive à deux variables : qualitative et quantitative.
 - Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des effectifs et des pourcentages.
 - Pour les variables quantitatives, nous avons mesuré les moyennes et les écarts types.
- La force d'association entre le non observance et les différents facteurs prédictifs a été estimée par les Rapports de cotes (OR) avec leur Intervalle de Confiance (IC) à 95%. On a considéré un résultat comme significatif lorsque le degré de signification $p < 0,05$.
- Pour déterminer les facteurs prédictifs de la mauvaise observance, une analyse multi variée par régression logistique a été effectuée avec toutes les variables pour lesquelles un lien significatif inférieur ou égal à 5% ($p \leq 0,05$), a été mis en évidence lors de l'analyse bi variée, sont retenues dans ce modèle.

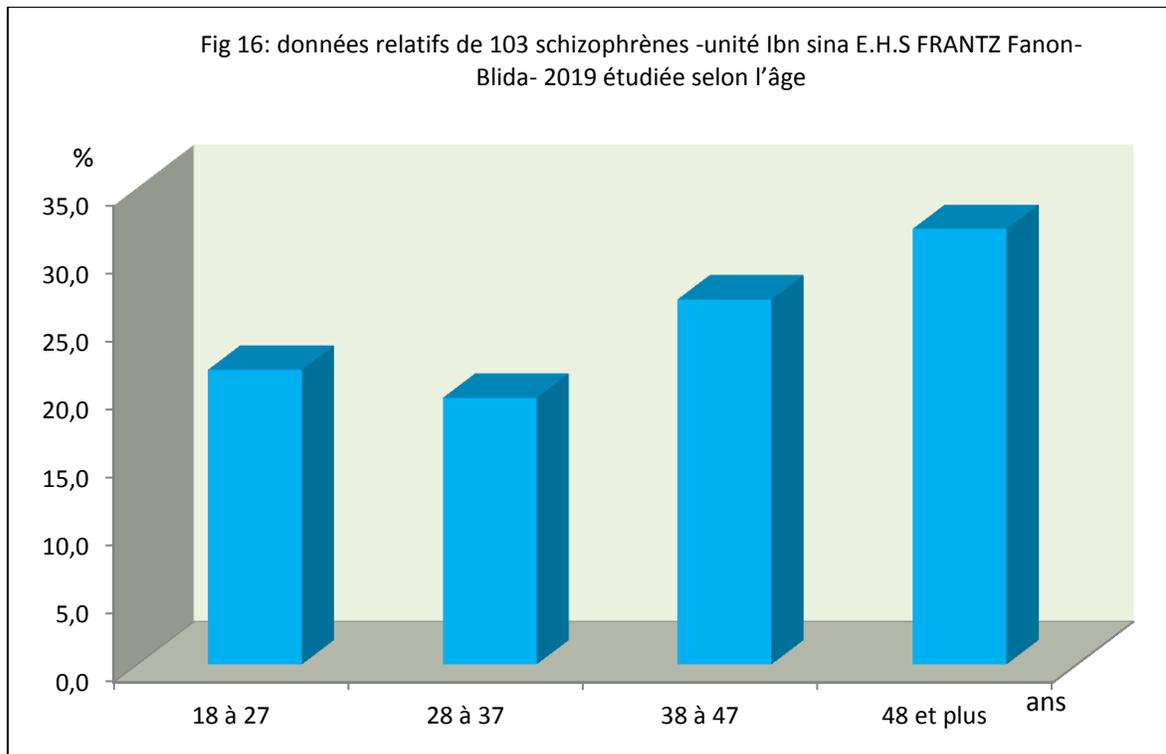
Chapitre III : Résultats

Chapitre III : Résultats

1. Analyse descriptive :

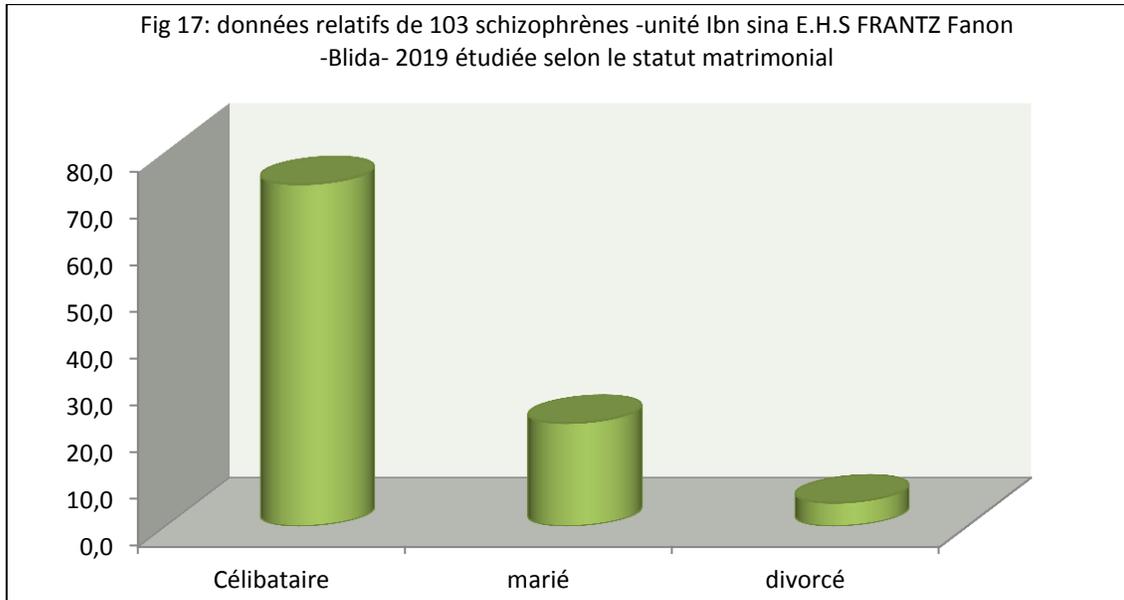
1.1. Répartition des cas selon les caractéristiques sociodémographiques:

1.1.1. Répartition de la population selon l'âge :



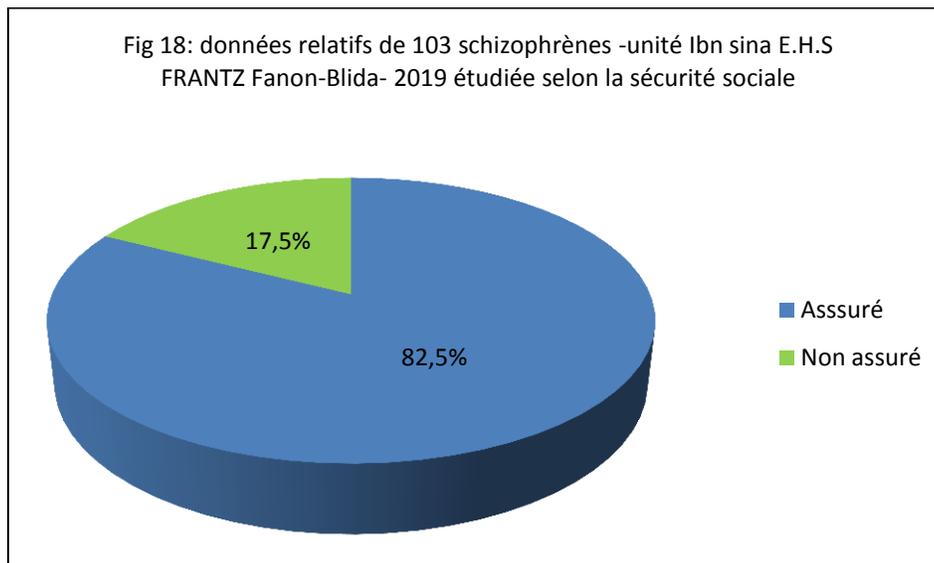
L'âge moyen de notre population est de 39,40 (écart-type = 11,39) avec la tranche d'âge prédominante : 48 et plus ans (31cas).

1.1.2. Répartition de la population étudiée selon le statut matrimonial:



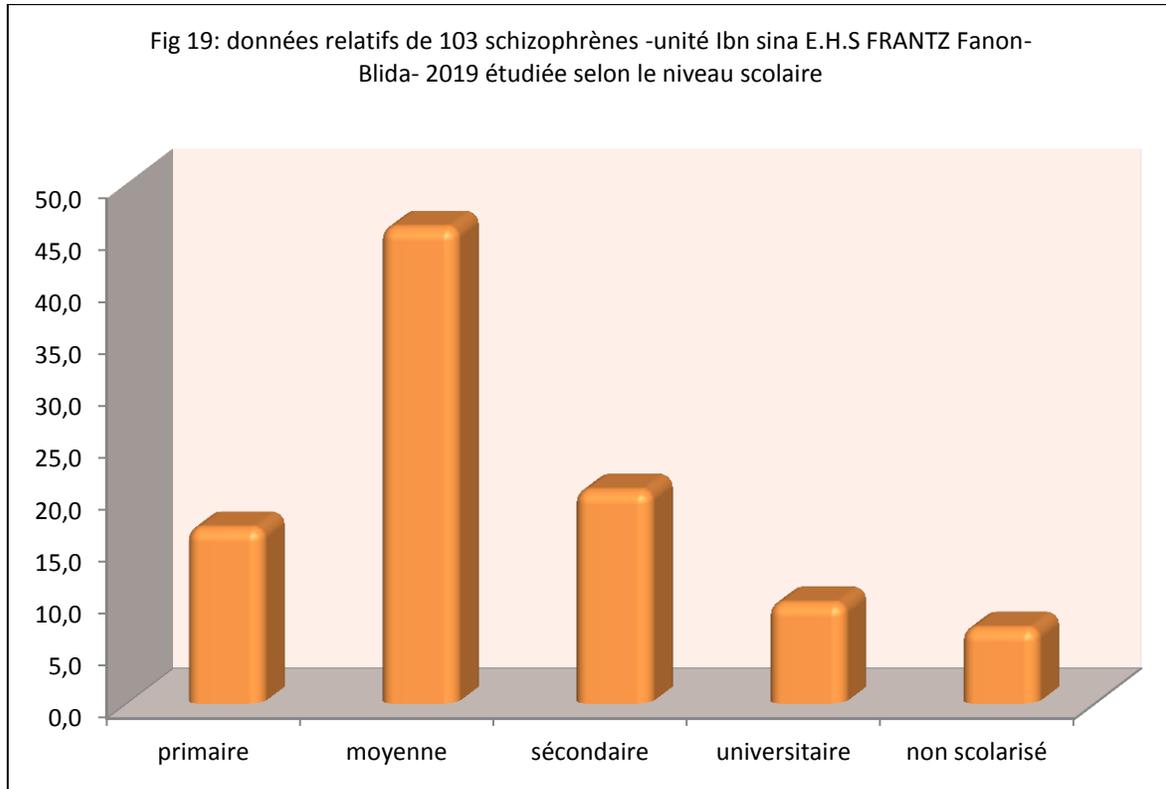
Dans notre échantillon, les célibataires étaient majoritaires: 73 patients soit 73% de la population, 22% étaient mariés (22cas), 5 % étaient divorcés (5cas).

1.1.3. Répartition de la population selon la sécurité sociale :



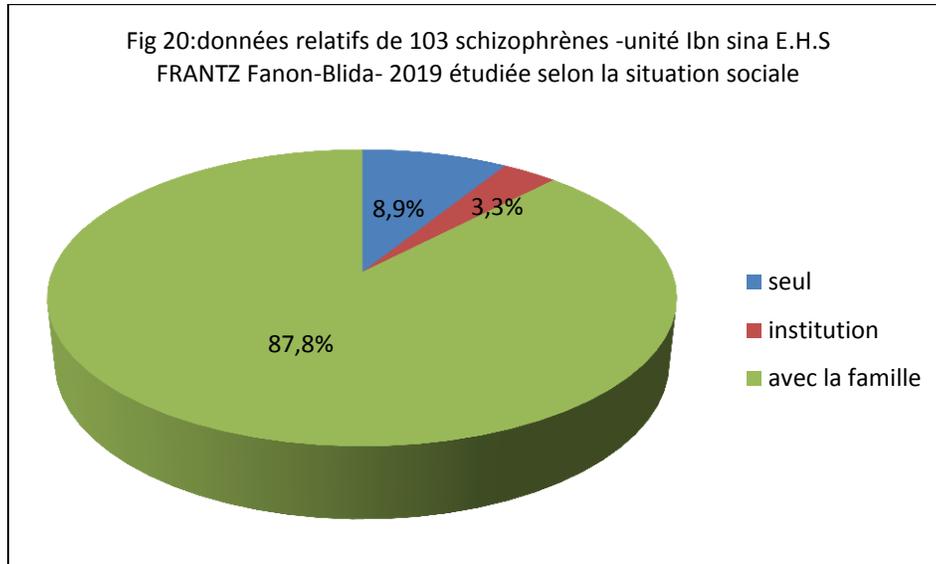
Dans notre échantillon, 85 patients soit 82.5% de la population étaient assurés contre 18 patients (17.5%) qui n'étaient pas assurés.

1.1.4. Répartition de la population selon le niveau scolaire :



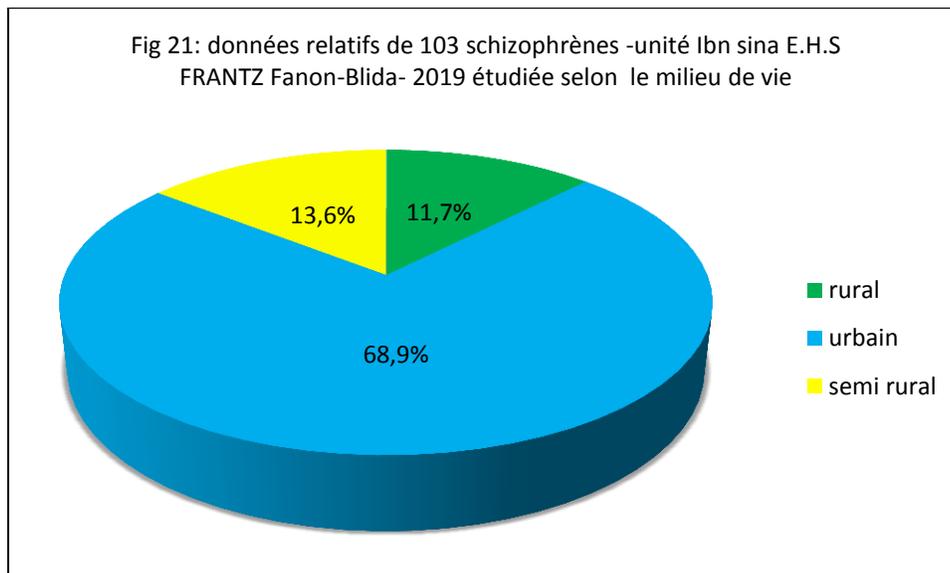
Dans notre échantillon, 14 patients (16,9%) avaient fait des études en primaires, 38 patients (45,8%) avaient fait des études en moyen ; 17 patients (20,5%) avaient été jusqu'aux études secondaires avec ou sans obtention de baccalauréat, et seuls 8(9,6%) avaient suivi un cursus supérieur, 6 patients soit 7,2% de la population n'étaient pas scolarisés.

1.1.5. Répartition de la population selon la situation sociale :



Dans notre échantillon, 79 patients soit 87,8% vivaient au sein de leur famille, 8 patients soit 8,9% vivaient seuls et 3 patients soit 3.3% vivaient dans une institution.

1.1.6. Répartition de la population selon le milieu de vie :



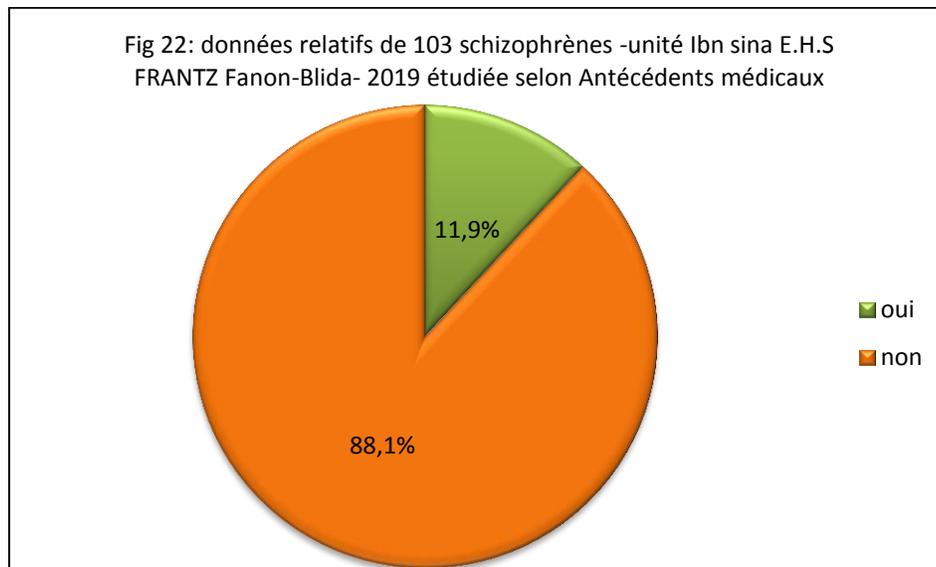
Dans notre échantillon, 71patients soit 68,9% de notre population vivaient en milieu

Chapitre III : Résultats

Urbain, 14 patients soit 13,6% vivaient en milieu semi-rural et 12 patients soit 11,7% vivaient en milieu rural.

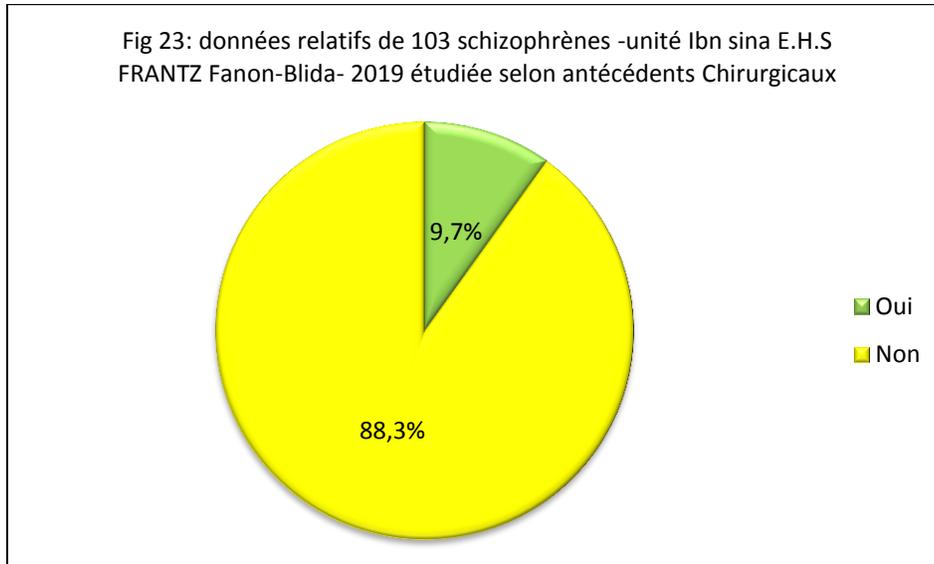
1.2. Donnés relatives aux antécédents :

1.2.1. Antécédents médicaux:



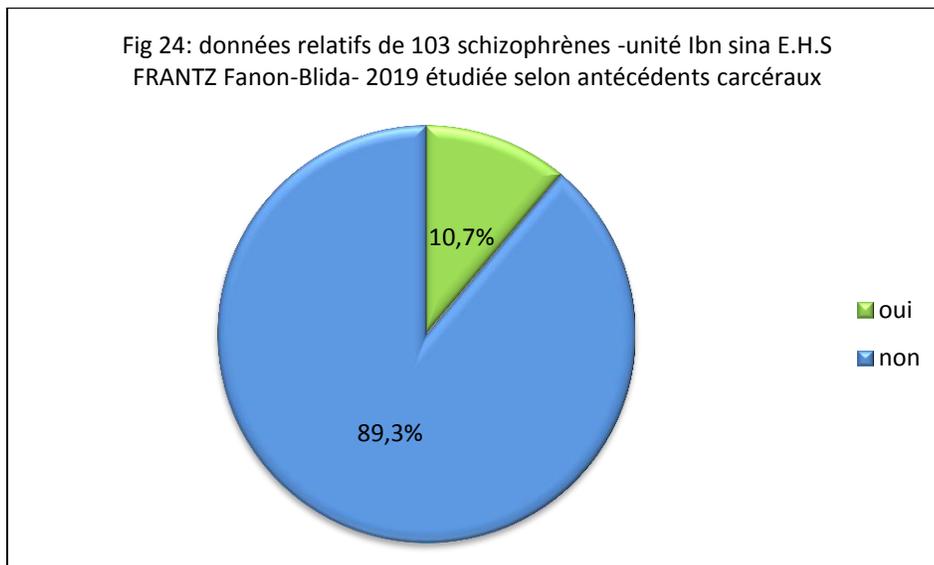
Dans notre échantillon, 12 patients avaient des antécédents médicaux soit 11,9% de notre échantillon, contre 89 patients qui n'en avaient pas soit 88,1% de notre échantillon.

1.2.2. Antécédents Chirurgicaux :



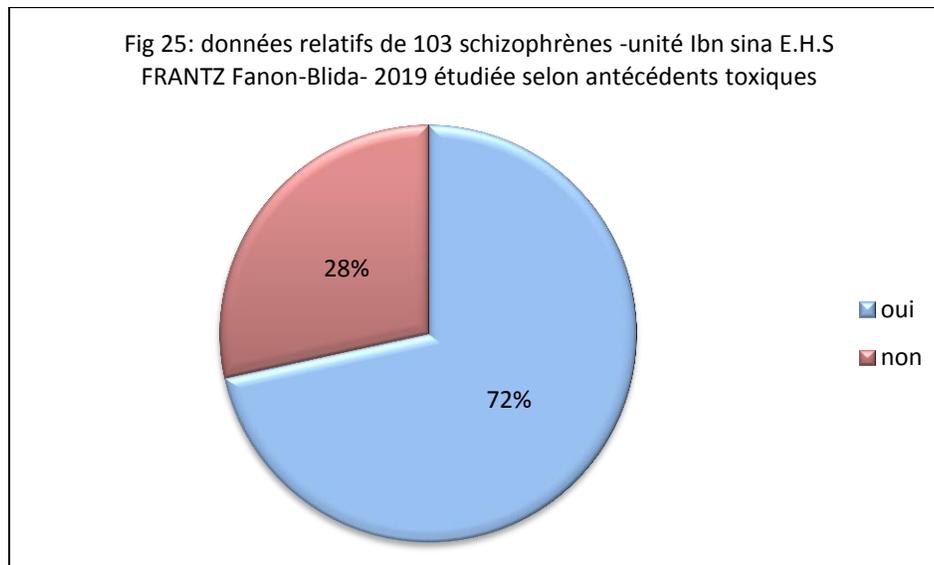
Dans notre échantillon, 10 patients avaient des antécédents chirurgicaux soit 9,7% de notre échantillon, contre 91 patients qui n'en avaient pas soit 88,3% de notre échantillon.

1.2.3. Antécédents carcéraux:

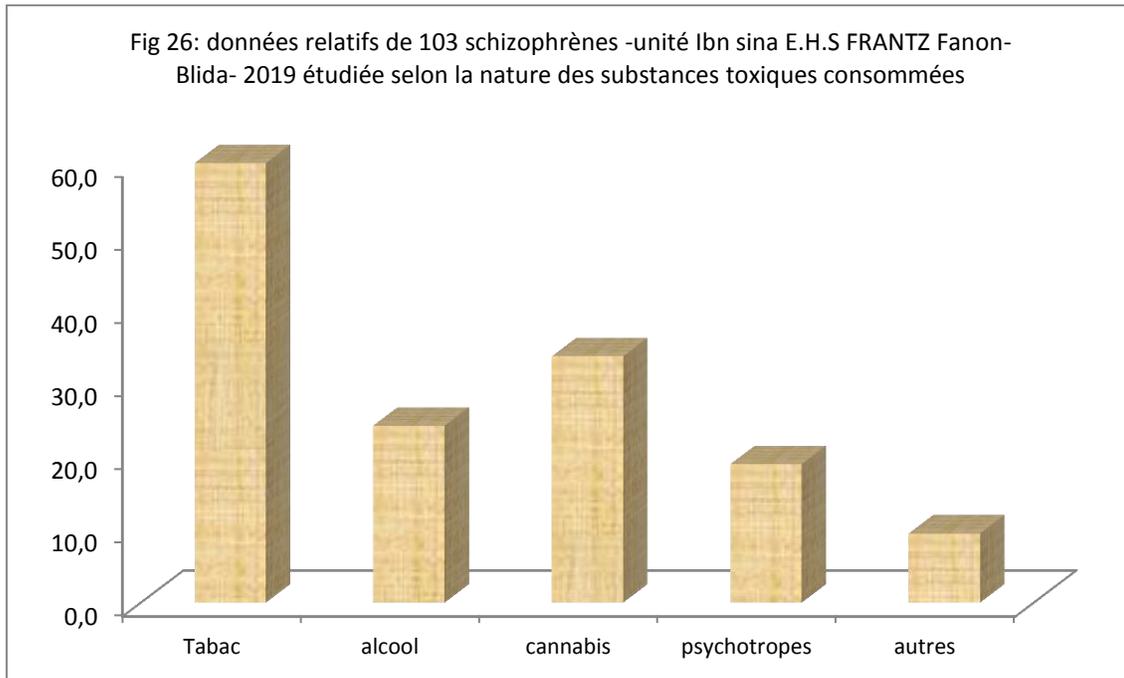


Dans notre échantillon, 11 patients avaient des antécédents carcéraux soit 10,7% de notre échantillon, contre 92 patients qui n'en avaient pas soit 89,3% de notre échantillon.

1.2.4. Antécédents toxiques:

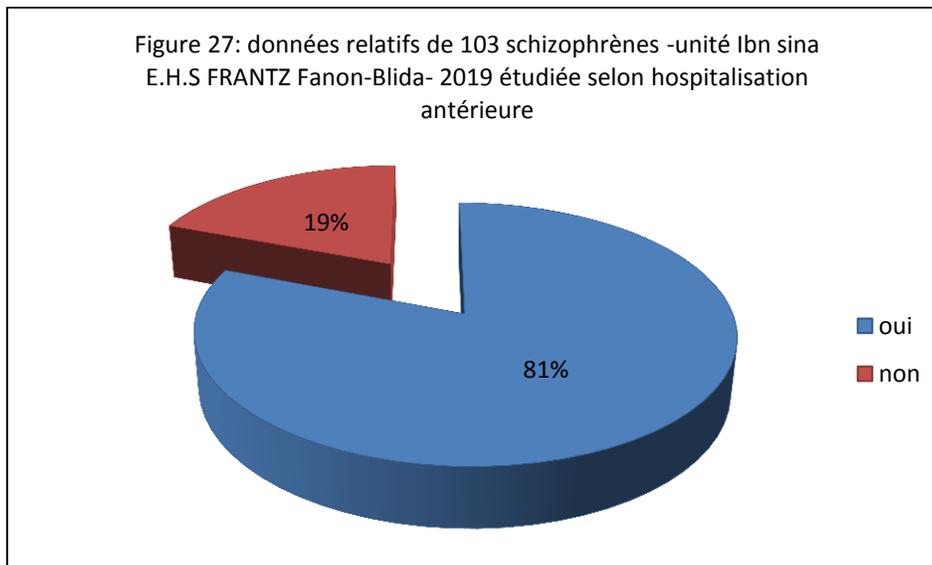


Dans notre échantillon, 68 patients avaient des antécédents toxiques soit 72% de notre échantillon, contre 27 patients qui n'en avaient pas soit 28% de notre échantillon.



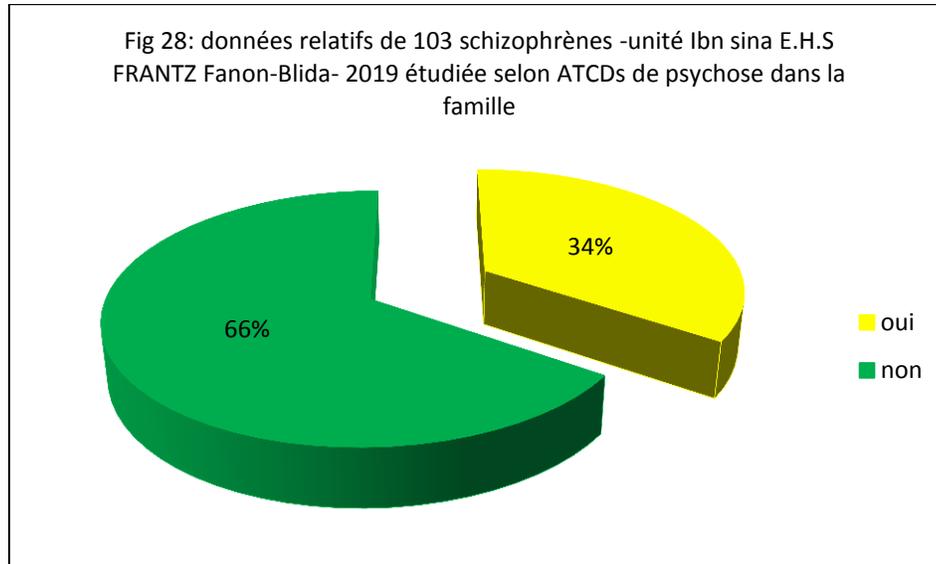
1.2.5. Antécédents psychiatriques :

a. Hospitalisation antérieure:



Au moins une hospitalisation antérieure a été retrouvée chez 81% (80 cas) de nos patients contre 19% (19 cas) qui n'ont subi aucune hospitalisation antérieure.

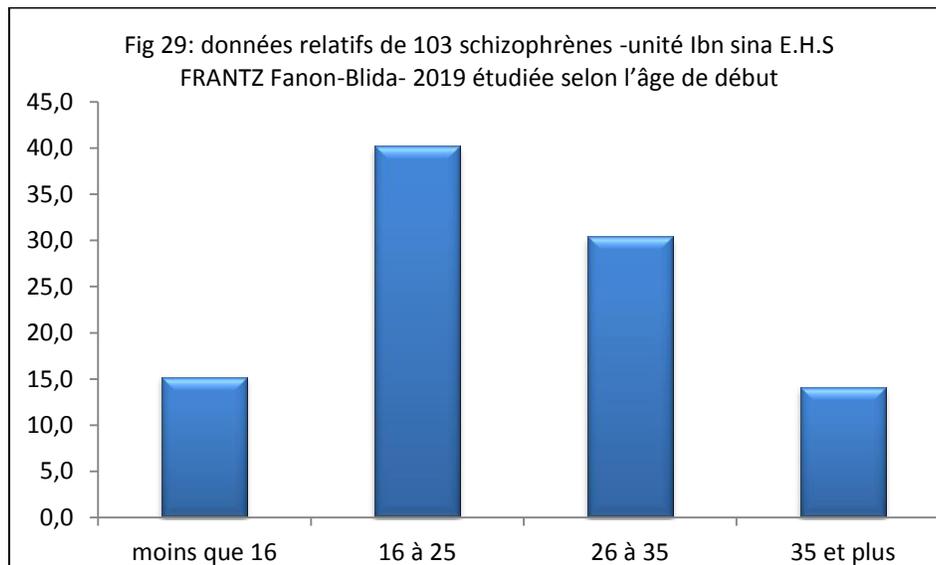
b. ATCDs de psychose dans la famille:



Des antécédents psychiatriques familiaux avaient été retrouvés chez 30 des patients soit 34% de notre population.

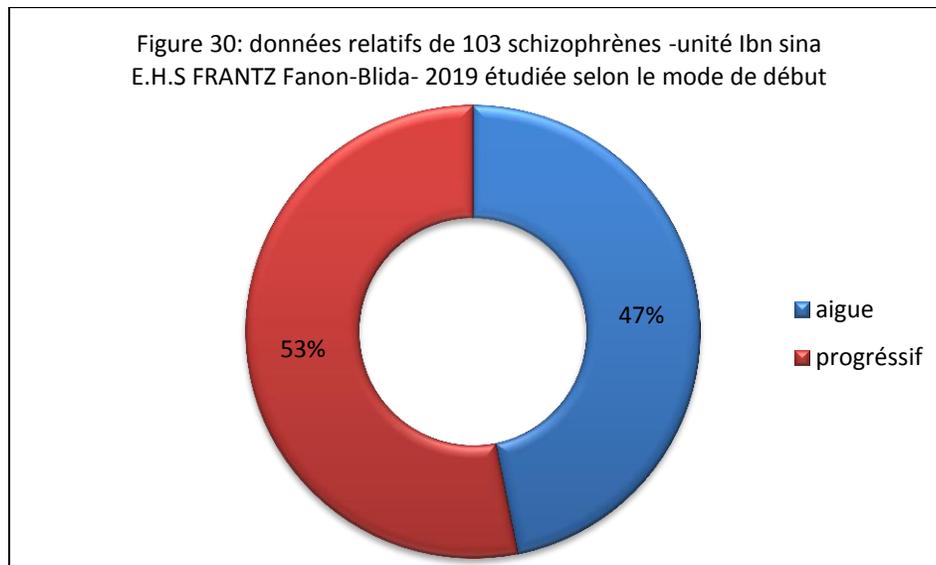
1.3. Répartition des cas selon les données cliniques :

1.3.1. Age de début:



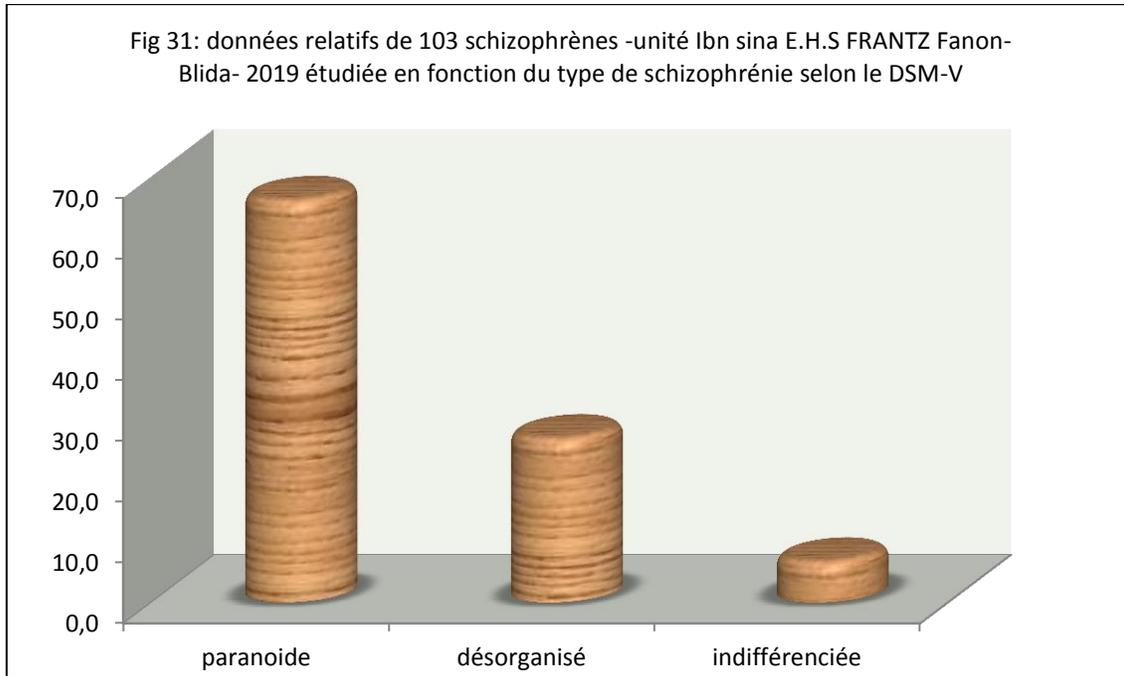
L'âge moyen de notre population est de 24,84 (écart-type = 9,17) avec la tranche d'âge prédominante : 16 à 25 ans (31cas).

1.3.2. Mode de début:



Un début progressif de la maladie est retrouvé chez 53% de la population.

1.3.3. *Forme clinique:*



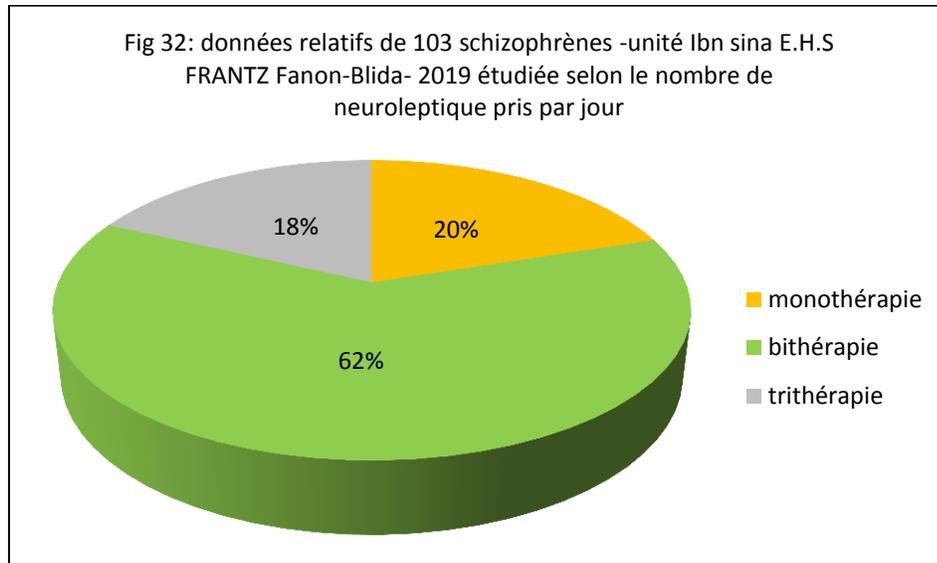
La schizophrénie paranoïde représentait la forme clinique la plus fréquemment rencontrée 49 cas soit 66,2% de la population, suivie par la forme désorganisé 20 cas (27%) et 6,8% (5 cas) de la population affectée par la forme indifférenciée.

1.4. Répartition des cas selon la prise en charge :

1.4.1. Médicaments utilisés :

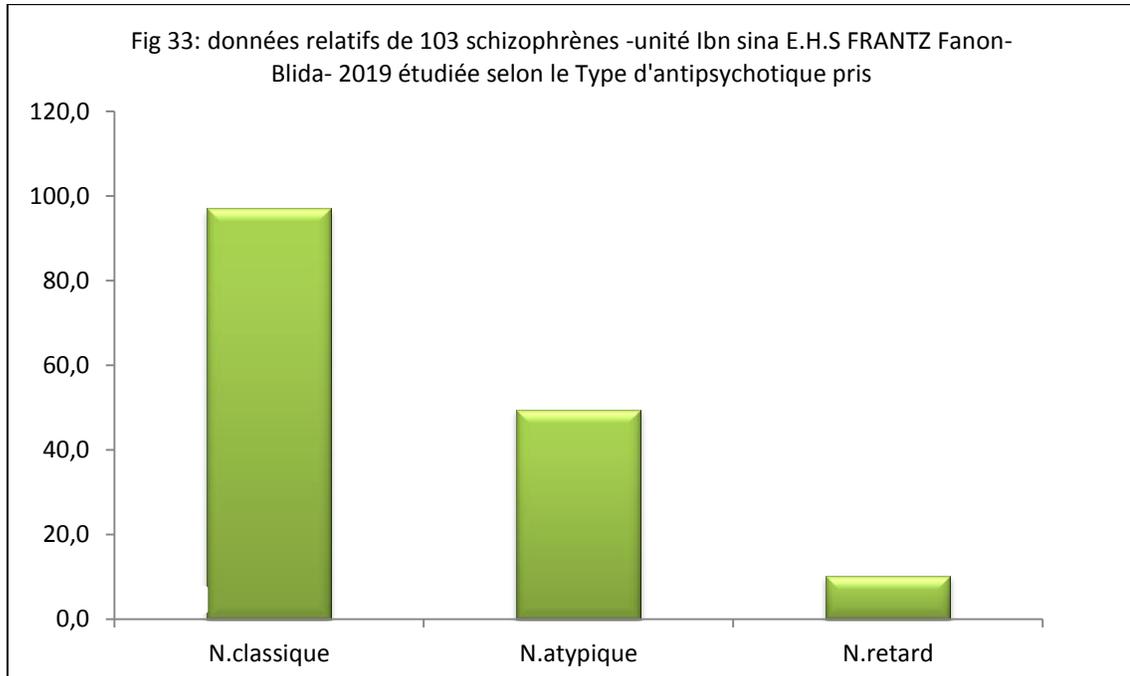
a. Antipsychotiques:

➤ Nombre des antipsychotiques pris par jour:



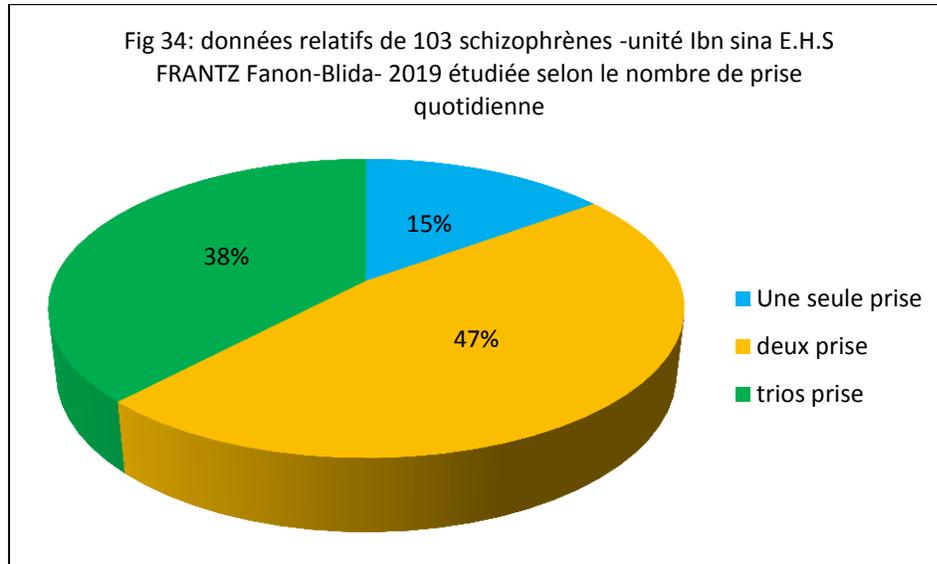
La bithérapie a été prescrite chez 62 patients soit 62% de notre population.

➤ **Type d'antipsychotique :**



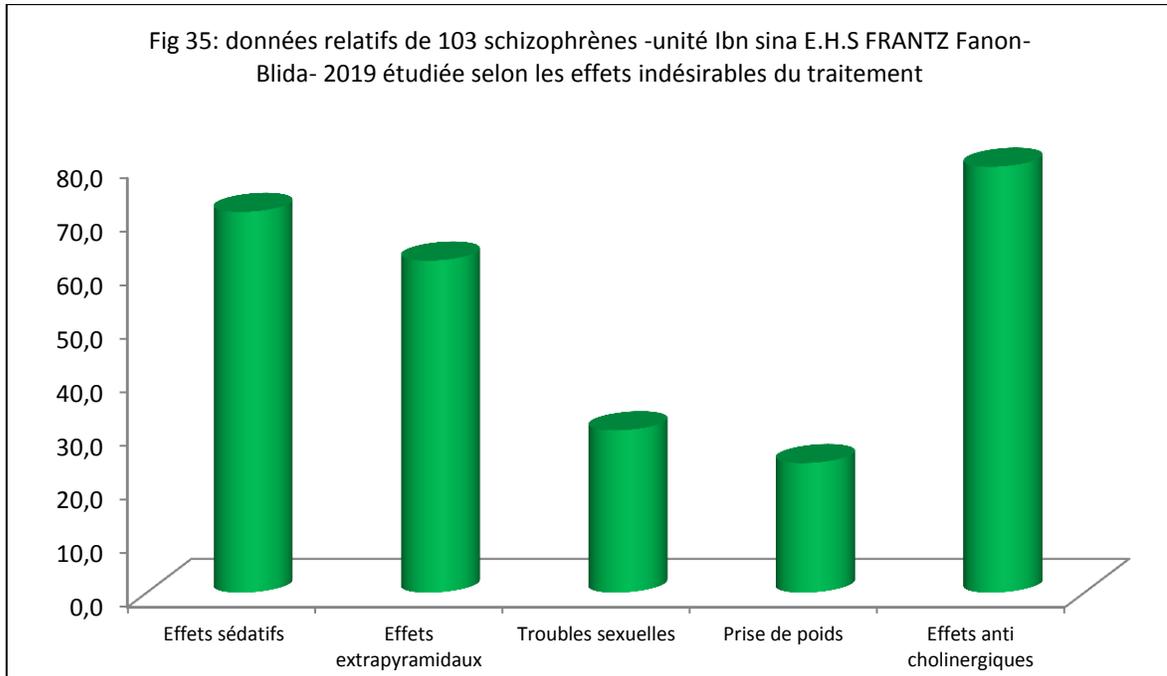
Les antipsychotiques atypiques ont été prescrits chez 49 patients (49,5%) de notre population, les antipsychotiques classiques ont été prescrits chez 97 patients 97% de la population et les antipsychotiques retards ont été prescrits chez 10 patients 10,2% de la population.

➤ **Fréquence d'administration des antipsychotiques:**



Dans notre échantillon ,41 patients prenaient deux prises par jour soit 47% de notre population, 38% (33 cas) qui prenaient trois prises et 15% (13 cas) qui prenaient une seule prise.

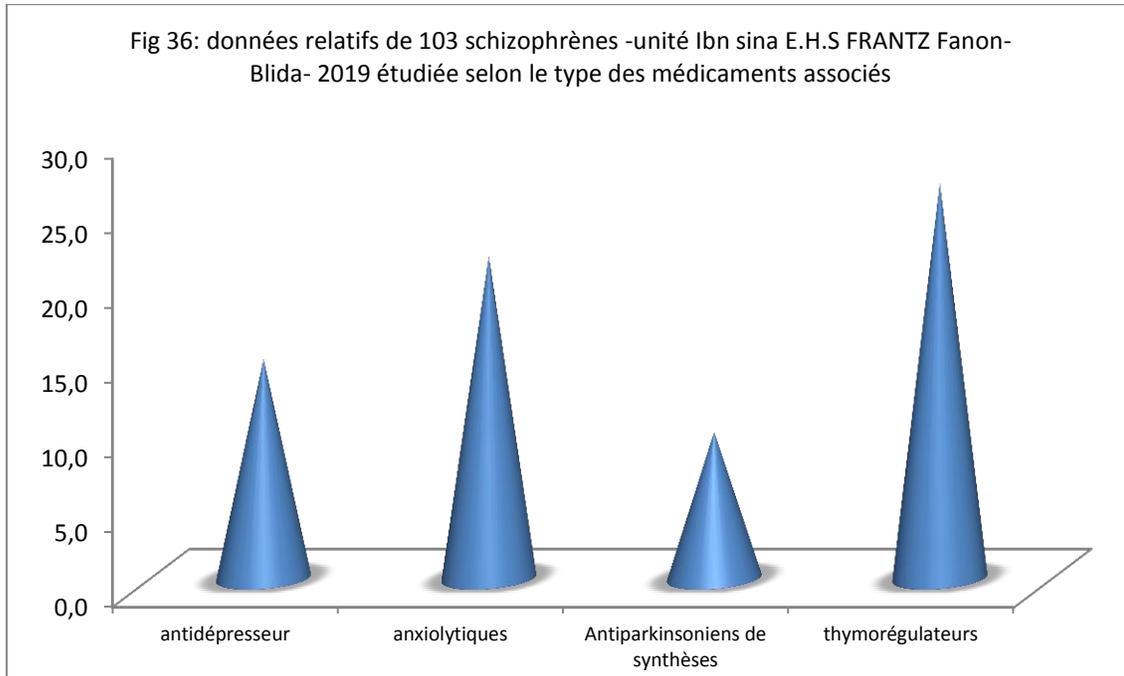
➤ **Répartition des cas selon les effets secondaires du traitement:**



Les effets secondaires liés aux traitements rencontrés dans notre étude :

- Effets sédatifs : 44 patients soit 71% des cas.
- Effets extrapyramidaux: 39 patients soit 61,9% des cas.
- Troubles sexuelles : 20 patients soit 30,3% des cas.
- Prise de poids : 15 patients soit 24,2% des cas.
- Effets anti cholinergiques : 50 patients soit 79,4% des cas.

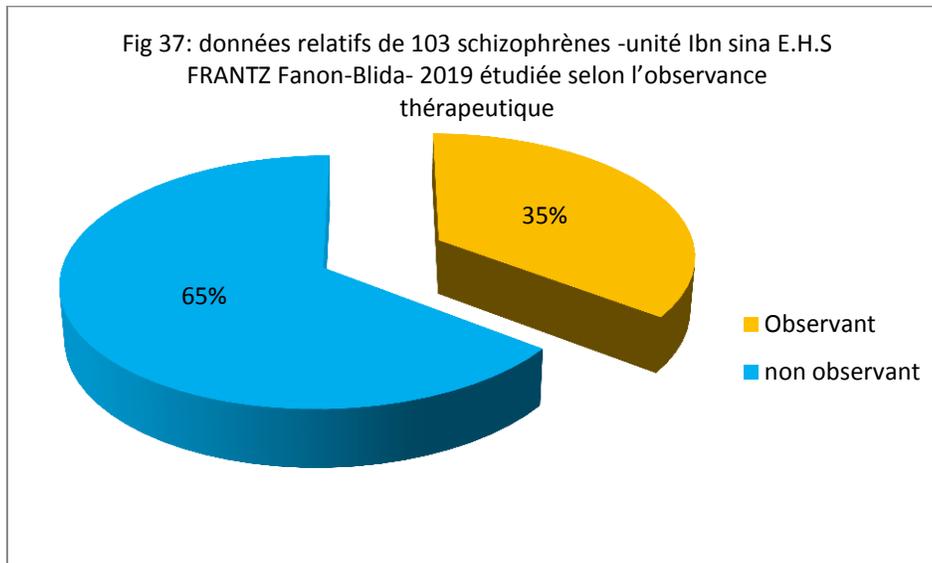
b. Médicaments associés:



Les anxiolytiques ont été prescrits chez 22 patients soit 21,6% de notre population, les thymorégulateurs ont été prescrits chez 27 patients (26,5%), les antidépresseurs chez 15 patients (14,7%) et les antiparkinsoniens chez 10 patients (9,8%).

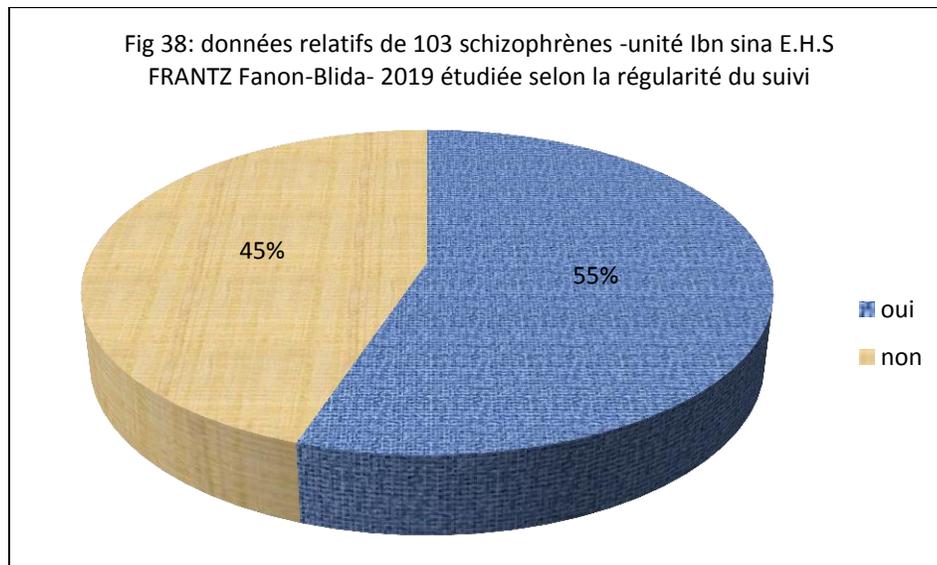
1.5. Évaluation de l'observance chez la population:

1.5.1. L'observance Thérapeutique:



Notre échantillon se répartit avec une prédominance nette des non observant 66 patients (65%) de notre population contre 36 patients observant (35%).

1.5.2. La régularité du suivi:



Notre échantillon se répartit avec 43 patients ont bonne régularité du suivi soit 55% de notre population contre 36 patients ont une mauvaise régularité du suivi soit 45% de la population.

Chapitre III : Résultats

1.5.3. Causes d'abandon du traitement pharmacologique:

Tableau 8: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon les causes d'abandons du traitement pharmacologique.

La cause	Effectif	Pourcentage
À cause de l'effet secondaire du traitement	21	77,8
Vous n'avez pas senti les effets bénéfiques des médicaments.	15	55,6
Vous considérez la prise à long terme du traitement très fatigante et très pénible	17	68,0
Vous ne considérez pas malade	16	57,1
Vous êtes dérangés par l'idée de prendre des médicaments prescrits par un psychiatre.	10	35,7
Vous consommez une substance toxique qui vous aide mieux que les médicaments (cannabis, alcool, ...)	10	37,0
Vous craignez de devenir dépendant des médicaments	9	37,5
A cause des Problèmes socioculturelles (convictions, ROKIA...)	10	35,7
Vous trouvez que les médicaments sont trop chers	11	40,7
Vous ne trouvez personne pour vous aider à prendre votre traitement	6	24,0
C'est une forme galénique inadaptée	00	00
J'ai trop de médicaments (problème de poly médication)	4	15,4

2. Analyse bi variée :

2.1. Relation entre l'observance thérapeutique et le profil sociodémographique :

2.1.1. Répartition des cas selon l'âge et l'observance thérapeutique :

Tableau 9: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon l'âge et l'observance thérapeutique.

	Observance		OR	IC 95%		P				
	Observant	Non observant		Lowe	Upper					
18 à 27	6	15	0,731	0,256	2,088	0,897				
	17,6%	23,8%								
28 à 37	7	12	0,904	0,321	2,545		0,897			
	20,6%	19,0%								
38 à 47	9	17	1,020	0,401	2,595			0,897		
	26,5%	27,0%								
48 et plus	12	19	0,792	0,331	1,896				0,897	
	35,3%	30,2%								
Total	34	63								0,897
	100,0%	100,0%								

La comparaison de la distribution de l'âge entre les patients observant et les non observant ne montre aucune différence statistiquement significative $p = 0,897$.

Chapitre III : Résultats

2.1.2. Répartition des cas selon le statut matrimonial et l'observance thérapeutique :

Tableau 10: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'Observance du traitement et le statut matrimonial.

	Observance		OR	IC 95%		P
	Observant	Non observant		Lower	Upper	
Célibataire	25	48	0,900	0,371	2,182	0,781
	73,5%	72,7%				
Marié	8	14	0,907	0,359	2,295	
	23,5%	21,2%				
Divorcé	1	4	0,450	0,048	4,185	
	2,9%	6,1%				
Total	34	66				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution de statut matrimonial entre les patients observant et les non observant ne montre aucune différence statistiquement significative $p = 0,781$.

Chapitre III : Résultats

2.1.3. Répartition de la population selon la sécurité sociale et l'observance thérapeutique :

Tableau 11: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la sécurité sociale et l'observance thérapeutique.

	Observance		OR	IC 95%		P
	Observant	Non observant		Lower	Upper	
OUI	31	54	1,493	0,486	4,584	0,482
	86,1%	80,6%				
NON	5	13				
	13,9%	19,4%				
Total	36	67				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution de la sécurité sociale entre les observant et les non observant ne retrouve aucune différence statistiquement significative $p = 0,482$.

Chapitre III : Résultats

2.1.4. Répartition de la population selon le niveau scolaire:

Tableau 12:données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon le niveau scolaire et l'observance thérapeutique.

	Observance		OR	IC 95%		p
	Observant	non observant		Lower	Upper	
primaire	5	9	1,039	0,320	3,372	0,779
	15,6%	17,6%				
moyenne	15	23	1,366	0,594	3,142	
	46,9%	45,1%				
secondaire	7	10	1,376	0,475	3,988	
	21,9%	19,6%				
universitaire	4	4	1,969	0,462	8,391	
	12,5%	7,8%				
non scolarisé	1	5	0,354	0,040	3,155	
	3,1%	9,8%				
Total	32	51				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution de le niveau scolaire entre les observant et les non observant ne retrouve aucune différence statistiquement significative $p = 0,779$.

Chapitre III : Résultats

2.1.5. Répartition des cas selon la situation sociale et l'observance thérapeutique :

Tableau 13: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'observance et la situation sociale.

	Observance		OR	IC 95%		p
	Observant	Non observant		Lower	Upper	
Seul	0	8	1,610	1,376	1,884	0,03
	0,0%	14,0%				
Institution	0	3	1,563	1,349	1,810	
	0,0%	5,3%				
Avec la famille	33	46	5,022	1,383	18,237	
	100,0%	80,7%				
Total	33	57				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution de la situation sociale entre les observant et les non observant retrouve une différence statistiquement significative $p = 0,03$.

Chapitre III : Résultats

2.1.6. Répartition des cas selon le lieu d'habitations et l'observance thérapeutique :

Tableau 14: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'observance et le lieu d'habitation.

	Observance		OR	IC 95%		p
	Observant	Non observant		Lower	Upper	
Rural	8	4	4,500	1,251	16,187	0,01
	22,9%	6,5%				
Urbain	19	52	0,322	0,135	0,770	
	54,3%	83,9%				
Semi rural	8	6	2,905	,921	9,166	
	22,9%	9,7%				
Total	35	62				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution du lieu d'habitations entre les observant et les non observant retrouve une différence statistiquement significative $p = 0,01$.

2.2. Relation entre l'observance thérapeutique et les antécédents:

2.2.1. Antécédents toxiques:

c. Corrélation entre l'observance thérapeutique et les habitudes toxiques des patients :

Tableau 15: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'observance du traitement et la consommation de substances.

	Observance		OR	IC 95%		P
	Observant	Non observant		Lower	Upper	
Oui	21	47	0,481	0,19	1,20	0,113
	61,8%	77,0%				
Non	13	14				
	38,2%	23,0%				
Total	34	61				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution de la consommation des toxiques entre les observant et les non observant ne retrouve aucune différence statistiquement significative $p = 0,113$.

Chapitre III : Résultats

d. Corrélation entre l'observance thérapeutique et la nature des substances toxiques consommées:

Tableau 16: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'observance du traitement et la nature des substances toxiques consommées.

La substance		Observance		OR	IC 95%		P
		Observant	Non observant		Lower	Upper	
Tabac	Oui	18	39	0,635	0,271	1,488	0,294
		52,9%	63,9%				
	Non	16	22				
		47,1%	36,1%				
Alcool	Oui	4	19	0,295	0,091	0,955	0,034
		11,8%	31,1%				
	Non	30	42				
		88,2%	68,9%				
Cannabis	Oui	5	27	0,217	0,074	0,636	0,003
		14,7%	44,3%				
	Non	29	34				
		85,3%	55,7%				
Psychotrope	Oui	2	16	0,176	0,038	0,819	0,015
		5,9%	26,2%				
	Non	32	45				
		94,1%	73,8%				
Autres	Oui	1	8	0,201	0,024	1,679	0,105
		2,9%	13,1%				
	Non	33	53				
		97,1%	86,9%				

Chapitre III : Résultats

2.2.2. Antécédents psychiatriques :

a. Corrélation entre l'observance et le nombre d'hospitalisations antérieures :

Tableau 17 : données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'observance et le nombre d'hospitalisations antérieures.

Nombre D'hospitalisations	Observance		OR	IC 95%		P
	Observant	non observant		Lower	Upper	
Au moins une Hospitalisation	33	47	3,74	1,01	13,89	0,04
	91,7%	74,6%				
Pas D'hospitalisation	3	16				
	8,3%	25,4%				
Total	36	63				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution du nombre d'hospitalisations antérieures entre les observant et les non observant retrouve une différence statistiquement significative $p = 0,04$.

b. Corrélation entre l'observance et les ATCDs de psychose dans la famille:

Tableau 18: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'observance et les ATCDs de psychose dans la famille.

	Observance		OR	IC 95%		P
	Observant	Non observant		Lower	Upper	
Oui	17	14	3,00	1,214	7,411	0,016
	50,0%	24,6%				
Non	17	42				
	50,0%	73,7%				
Total	34	56				
	100,0%	100,0%				

Chapitre III : Résultats

La comparaison de la distribution des ATCDs de psychose dans la famille entre les observant et les non observant retrouve une différence statistiquement significative $p = 0,016$.

2.3. Relation entre l'observance thérapeutique et la prise en charge:

2.3.1. Corrélation entre l'observance et nombre d'antipsychotiques pris par jour :

Tableau 19: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'observance et le nombre d'antipsychotiques

	Observance		OR	IC 95%		P
	Observant	Non observant		Lower	Upper	
Monothérapie	8	12	1,310	0,480	3,573	0,019
	23,5%	18,2%				
Bithérapie	25	37	1,843	0,782	4,342	
	73,5%	56,1%				
Trithérapie	1	17	0,084	0,011	0,661	
	2,9%	25,8%				
Total	34	66				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution du nombre d'antipsychotiques pris par jour entre les observant et les non observant retrouve une différence statistiquement significative $p = 0,019$.

Chapitre III : Résultats

2.3.2. Corrélation entre l'observance et le type d'antipsychotiques :

Tableau 20: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'observance et le type d'antipsychotiques.

Type d'antipsychotiques		Observance		OR	IC 95%		P
		Observant	Non observant		Lower	Upper	
Classique	Oui	32	65	0,33	0,25	0,44	0,02
		91,4%	100,0%				
	Non	3	0				
		8,6%	0,0%				
Atypique	Oui	14	35	0,600	0,259	1,389	0,231
		41,2%	53,8%				
	Non	20	30				
		58,8%	46,2%				
Retard	Oui	3	7	0,788	0,190	3,265	0,742
		8,8%	10,9%				
	Non	31	57				
		91,2%	89,1%				

La comparaison de la distribution de la consommation des antipsychotiques classiques entre les observant et les non observant retrouve une différence statistiquement significative $p=0,02$.

2.3.3. Corrélation entre l'observance et la fréquence d'administration des antipsychotiques :

Tableau 21: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la corrélation entre l'observance et la fréquence d'administration des antipsychotiques.

	Observance		OR	IC 95%		P
	Observant	Non observant		Lower	Upper	
Une prise	7	6	2,454	0,757	7,959	0,007
	22,6%	10,7%				
Deux prises	19	22	2,286	0,997	5,240	
	61,3%	39,3%				
Trois prises	5	28	0,225	0,078	0,650	
	16,1%	50,0%				
Total	31	56				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution de la fréquence d'administration des antipsychotiques entre les observant et les non observant retrouve une différence statistiquement significative $p=0,007$.

Chapitre III : Résultats

2.3.4. Répartition des cas selon la présence des effets indésirables et l'observance thérapeutique :

Tableau 22: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon la présence des effets indésirables et l'observance.

Effet indésirable		Observance		OR	IC 95%		P
		Observant	Non observant		Lower	Upper	
Effets sédatifs	Oui	19	25	0,152	0,038	0,602	0,004
		55,9%	89,3%				
	Non	15	3				
		44,1%	10,7%				
Effets extrapyramidaux	Oui	17	22	0,32	0,11	0,94	0,04
		50,0%	75,9%				
	Non	17	7				
		50,0%	24,1%				
Troubles sexuelles	Oui	7	13	2,558	0,775	8,441	0,117
		46,7%	25,5%				
	Non	8	38				
		53,3%	74,5%				
Prise de poids	Oui	10	5	1,917	0,568	6,468	0,290
		29,4%	17,9%				
	Non	24	23				
		70,6%	82,1%				
Effets anticholinergique	Oui	23	27	0,15	0,03	0,77	0,01
		67,6%	93,1%				
	Non	11	2				
		32,4%	6,9%				

Chapitre III : Résultats

La comparaison de la distribution des effets secondaires entre les patients observant et les non observant montre une différence statistiquement significative, en ce qui concerne les effets sédatifs $p = 0,004$, les effets extrapyramidaux $p=0,04$ et les effets anticholinergiques $p = 0,01$.

2.4. Relation entre l'observance thérapeutique et la régularité du suivi:

Tableau 23: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon l'observance thérapeutique et la régularité du suivi.

	Observance		OR	IC 95%		P
	Observant	Non observant		Lower	Upper	
Oui	29	14	10,012	3,379	29,662	0,000
	82,9%	32,6%				
Non	6	29				
	17,1%	67,4%				
Total	35	43				
	100,0%	100,0%				

La comparaison de la distribution de la régularité du suivi entre les observant et les non observant retrouve une différence statistiquement significative $p = 0,00$.

Chapitre III : Résultats

3. Analyse multi variée :

3.2. Régression logistique :

Pour étudier les facteurs indépendamment associés au non observance, nous avons utilisé le modèle de régression logistique dans lequel nous avons introduit les variables suivantes:

- Le lieu d'habitations.
- Hospitalisations antérieures.
- Les ATCDs psychotiques dans la famille.
- Les ATCDs toxiques (cannabis, psychotrope).
- Antipsychotiques Classiques.
- La fréquence d'administration des antipsychotiques.
- La régularité du suivi.
- Les effets indésirables (Effets sédatifs, Effets anticholinergique).

Tableau 24Tableau 25: données relatifs de 103 schizophrènes -unité Ibn sina E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2019 étudiée selon les variables sélectionnées par la régression logistique conditionnelle.

		P	OR	IC 95%	
				Lower	Upper
Cannabis	Présence	0,020	11,963	1,476	96,989
	Absence				
Hospitalisation antérieure	Présence	0,008	0,007	0,000	0,275
	Absence				
Régularité du suivi	Présence	0,058	0,141	0,019	1,066
	Absence				
Effets sédatifs	Présence	0,048	11,712	1,027	133,496
	Absence				

Chapitre III : Résultats

À partir des résultats de l'analyse multi variée, nous pouvons constater que l'hospitalisation antérieure, la consommation de cannabis, la présence de l'effet sédatif et la régularité du suivi sont des facteurs favorisant de la mauvaise observance.

Chapitre IV : Discussion

Chapitre IV : Discussion

1. Etude de l'observance des traitements:

Dans notre étude, on a trouvé 65% des patients avaient une mauvaise observance et 35% une bonne observance.

D'autre coté Selo, Rijiken et al. qui ont publié récemment une revue de la littérature, le taux de non-observance chez les patients atteints de schizophrénie est estimé entre 20 et 89%.¹⁰⁰ Le taux d'observance dans notre étude se rapproche des résultats de cette revue.

Corrigan et al.¹⁰¹ fournissent les chiffres suivants pour des schizophrènes traités par les antipsychotiques: 11 à 80% de non adhérents, avec un pourcentage moyen de 48% la première année et de 74% pour les 2 premières années cumulées.

Dans un travail de thèse au Maroc, Raouah Mohamed utilisait le questionnaire de MARS, chez 153 patients atteints de schizophrénie et retrouvait : 21% de patients avec une bonne observance, et 79 % de patients avec une mauvaise observance. La population de cette étude était composée de 76% des hommes et la moyenne d'âge était à 31,08±8,47 ans¹⁰². En 2017 une étude est réalisée en Inde incluant 110 patients atteints de la schizophrénie, la qualité de l'observance était optimale chez 53% des patients, et mauvaise chez 47% des patients¹⁰³.

Cela dit que cette différence de ces pourcentages est peut-être dû aux méthodes de mesure de l'observance thérapeutique, la taille de l'échantillon et les caractéristiques de la population étudiée.

2. Etude des facteurs prédictifs de la mauvaise observance :

2.1. Les caractéristiques du patient :

➤ *Sexe :*

La relation entre l'observance et le sexe n'a pu être analysée dans notre étude à cause de l'absence de sexe féminin au niveau de notre terrain d'étude, mais une varies importante dans la littérature, Meichenbaum et turk(1987) ; Muma et al. (1995); Singh et al. (1996) ; Eldred et al.

Chapitre IV : Discussion

(1997) Besch (1995), **Bekkaye Safaa Rahma 2018**, ont montré qu'il n'y avait pas de lien entre l'observance et le sexe.

➤ **L'âge :**

Dans notre étude on n'a pas trouvé une corrélation significative entre l'âge et la mauvaise observance ($p > 0,05$), Ce résultat rejoint celui de Rosa et al ; Banayan et al¹⁰⁴ qui ont montré qu'il n'y avait pas de lien entre l'observance et l'âge, le sexe, le statut matrimonial et le niveau socio-économique.

De nombreuses études ont montrées que les personnes de jeune âge sont des mauvais observant¹⁰⁵, à titre d'exemple, l'étude de Sridhar et al¹¹⁷ qui a été réalisé en 2017 qui avait trouvé que les patients non observant étaient plus jeunes que les patients observant (32.36 ± 7.59 vs 37.69 ± 11.59 $P=0.01$).

D'après une étude marocaine¹¹⁶ en 2016, les patients mal observant étaient plus âgés que les bon observant, l'auteur pense que plus la durée de la maladie est longue, plus le malade se fatigue, se décourage et commence à abandonner le traitement.

D'autre part, certaines études ont montré que les patients mal observant sont plus âgés que les bon observant à l'égard de la prise du traitement, une diminution des capacités cognitives ou une mémoire déficitaire peut être à l'origine des difficultés des personnes âgées (p.ex. mémorisation des prescriptions et de leurs horaires). De plus, l'un des déterminants de la mauvaise adhésion thérapeutique chez les personnes âgées est le grand nombre de médicaments prescrits (poly médication), en rapport avec leurs problèmes médicaux multiples¹⁰⁶.

➤ **Le niveau scolaire :**

Notre étude a montré qu'il n'y a pas une corrélation entre le niveau scolaire et la mauvaise observance ce qui rejoint l'étude réalisé par Safaa Rahma en 2018.

K. Hichem et al¹⁰⁷ en 2016, qui n'ont pas trouvé aucun lien significatif entre le niveau scolaire et la mauvaise observance.

Par contre plusieurs études ont démontré que le faible niveau d'étude soit un facteur de la mauvaise observance.

En 2015 Lenino RK et al¹⁰⁸ avait trouvé que les patients non scolarisé sont moins observant ; De même en 2006 Valenstein et al¹⁰⁹ ont constaté que l'analphabétisme rend difficile la compréhension des informations délivrées sur la nature de la maladie et des stratégies thérapeutiques et diminue par conséquent l'observance thérapeutique.

➤ *Le statut matrimonial :*

Comparativement à l'étude marocaine réalisée par Raouah Mohamed Amine en 2016 à propos de 153 patients atteints de schizophrénie¹¹⁶. Aucun lien significatif n'a été observé entre le statut matrimonial et la mauvaise observance.

Lenino RK et al¹⁰⁸ ont trouvé que les patients mariés sont moins observant que les célibataires.

Par contre dans une étude réalisée par M. Routt et al¹¹⁰ en 1985 avaient trouvé que les mariés sont plus observant que les célibataires (n=19, 63%).

➤ *La sécurité sociale :*

Notre étude n'a pas montrée une corrélation entre la couverture sociale et la mauvaise observance, ces résultats sont similaires avec une étude algérienne réalisée par **Safaa Rahma en 2018**, contrairement aux nombreuses études qui ont confirmé l'influence de l'assurance médicale sur le taux d'observance médicamenteuse dans les maladies chroniques en général¹¹¹.

2.2. Facteurs environnementaux :

➤ *Milieu de la vie*

Dans notre étude on a trouvé que le fait de vivre seul apparaît un facteur augmentant le risque de mauvaise observance avec un $P=0,03$; ces résultats sont similaires à l'étude marocaine réalisée par Raouah Mohamed¹¹⁶.

Dans le cadre d'une enquête réalisée par B.Delatte et al, 71% des médecins belges pensent que leurs malades ont besoin de la famille, pour leur rappeler de prendre une médication selon la

prescription et que 57% des patients schizophrènes habitent dans des conditions (famille, environnement, etc.) qui pourraient affecter l'adhésion quotidienne¹¹².

En plus, notre étude a montrée également une corrélation entre le fait de vivre dans une zone rural et la mauvaise observance, $P = 0,01$ cela pourrait être dû au manque de conditions de vie convenables dans la zone rural ; ces résultats sont similaires avec une étude réalisée par H.Tiéno et al¹¹³ à propos de 216 patients en 2010.

2.3. ATCDs Personnels d'usage de substances :

On a trouvé dans notre étude que le cannabis et l'alcoolisme sont des facteurs prédictifs très significatifs de non adhésion ce qui est souvent retrouvés dans la littérature¹¹⁴, ($p < 0,05$).

Owen et al¹¹⁵ ont mis en évidence que chez les sujets schizophrènes présentant des troubles liés à l'utilisation de substances, le risque de ne pas prendre régulièrement leurs médicaments était plus de huit fois supérieure. Les personnes toxicomanes et qui ne respectaient ni leur schéma de médication, ni le traitement ambulatoire, présentaient de loin le plus de symptômes.

Olfson et al¹¹⁶ dans une étude longitudinale portant sur 213 patients schizophrènes suivis depuis leur sortie de l'hôpital, ont exploré les facteurs prédictifs négatifs sur l'adhésion. Au bout de 3 mois après la sortie de l'hôpital, 19.2% des sujets étaient non adhérents (arrêt du traitement pendant une durée au moins égale à une semaine), comparativement à ceux qui suivaient normalement leur traitement, ces sujets avaient des antécédents significativement plus fréquents de mauvaise adhésion et de conduites addictives.

Cela dit que le problème de comorbidité addictive reste parmi les premiers obstacles dans l'observance thérapeutique.

2.4. Facteurs liés au traitement :

➤ Type d'antipsychotiques

Comparativement à une étude réalisé par Droulout t. et al en 2003 qui ont trouvé que, près de 50% des patients schizophrènes traités par des antipsychotiques classiques sont non

Chapitre IV : Discussion

observant un an après la sortie de l'hôpital et 75% après deux ans¹¹⁷. Ceci était similaire à ce qu'on a trouvé dans notre étude ($p < 0,05$).

➤ *Complexité de la prescription :*

Nombre d'antipsychotiques :

Notre étude a montré une corrélation entre le nombre de antipsychotiques prescrit et la mauvaise observance, La bithérapie antipsychotiques était significativement plus fréquente dans le groupe non-observant ($p=0,019$) en ce sens que plus le nombre de médicament prescrit était élevé, plus grand était le risque de non observance, ce qui rejoint l'étude de Corruble et Hardy qui ont montré aussi que l'observance était négativement corrélée au nombre de médicaments prescrits ainsi qu'à la durée du traitement et l'ancienneté de la rémission¹¹⁸.

Par contre, Wenger et al et Duran et al, n'ont pas trouvé de relation entre la complexité du traitement et l'observance thérapeutique¹¹⁹.

Fréquence d'administration

Notre étude a montré une corrélation entre le nombre de prises par jour et la mauvaise observance ($p < 0,05$), ceci était similaire à ce qu'a trouvé une étude tunisienne de Hichem .K et Saoussen .B¹²⁰

D'après une étude publiée par Kardas et al, le taux d'observance était de 93,5% en cas de prise unique par jour et de 87,2% en cas de deux prises quotidiennes. Le nombre d'oubli des prises en cas de deux prises était également le double de celui d'une seule prise¹²¹.

➤ *Les effets indésirables :*

Notre étude a montré une relation étroite entre l'apparition des effets secondaires et la mauvaise observance, Le principal effet secondaire engendré par les antipsychotiques est l'effet sédatifs avec un taux de signification $P = 0,004$ les effets extrapyramidaux $P= 0,04$ ces résultats sont similaires à l'étude marocaine réalisée par Raouah Mohamed¹¹⁶, en plus une autre étude réalisée en 2001 a concerné 150 patients schizophrène a trouvé que la survenue de symptômes extrapyramidaux, particulièrement l'akathisie, est corrélée de façon très étroite à la non-adhésion et pourrait expliquer la plupart des oppositions aux traitements antipsychotiques ; la sédation, les troubles sexuels et la prise de poids sont aussi à l'origine d'une mauvaise observance¹²².

En revanche dans l'étude d'Adams & Scott, la perception des effets bénéfiques du traitement a une influence plus importante sur l'adhésion que les effets secondaires¹²³.

3. L'observance thérapeutique et l'hospitalisation :

Dans notre étude on a trouvé que les patients non observant ont subi au moins une hospitalisation ; cette relation est statistiquement significative $p=0,04$. Ces résultats sont proches de ceux des études de Valenstein.M et al. Qui ont trouvé chez 64.000 sujets ambulatoires sur un an entre 1998 et 1999 avec un diagnostic de schizophrénie et un traitement antipsychotique (Mesure de l'adhérence par le MPR) que la mauvaise adhésion thérapeutique ($MPR<0.8$) multiplie le risque d'hospitalisation par 2,4¹²⁴.

En résumé :

Nous avons trouvé une relation statistiquement significative entre la bonne observance thérapeutique et:

- Le Milieu de vie : vivre dans une famille et dans un milieu urbain bien impliquée dans la prise en charge du patient favorise une bonne observance thérapeutique.
- La qualité de prise en charge thérapeutique: La simplification du schéma thérapeutique, utilisation des antipsychotiques à action prolongés avec l'obligation des visites dans les structures médicales de proximité assurent une meilleure observance.

Nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre l'observance et :

- Les caractères sociodémographique : l'âge, le statut matrimonial, le niveau d'instruction.
- Les antécédents personnels judiciaires.
- La consommation de substances toxiques.
- Caractéristiques de la maladie : L'âge de début et le type de la schizophrénie.

À l'issue de ce travail, certaines recommandations peuvent être faites :

- La monothérapie antipsychotique.
- L'utilisation de posologies minimales efficaces et la simplification des prises, les antipsychotiques à libération prolongée peuvent aussi faciliter l'observance.
- Le recours adapté aux traitements correcteurs pour réduire les effets secondaires.
- La prise en charge des addictions associées.

Chapitre IV : Discussion

- Informer les familles des patients sur la maladie pour une meilleure participation dans la prise en charge de leurs tiers.
- Expliquer l'action et l'utilité du traitement et les éventuels effets secondaires.

Chapitre V
Conclusion Recommandation

Chapitre V : Conclusion :

Ce travail de recherche se veut une contribution en vue de mettre en lumière l'un des problèmes majeurs de la santé publique à savoir « La mauvaise observance thérapeutique chez les patients atteints de schizophrénie ». Ce phénomène, qui a un taux considérable du fait qu'un patient sur deux se trouve atteint, est considéré aussi comme étant une cause identifiée du risque de rechute. A cet égard, il est très particulièrement nécessaire de multiplier les études pour faire appréhender et comprendre ce phénomène. Et pourtant, devant cette urgence, peu de travaux de recherches ont été réalisées dans le contexte algérien. En effet, l'une des raisons de cette rareté des études ayant pour objet la mauvaise observance thérapeutique chez les patients atteints de schizophrénie est que les méthodes utilisées pour l'évaluation de ce phénomène restent encore non consensuelles.

Par ailleurs, il est à noter que les résultats auxquelles nous allons aboutir à travers notre travail était, en grande partie, en concordance avec la littérature en particulier pour ce qui concerne la forte influence des conditions de vie ; des conduites addictives, des effets secondaires du traitement tel que l'effet sédatif, et la nature complexe du traitement sur la mauvaise observance.

En guise de conclusion, nous insistons, dans un premier temps, sur le fait qu'une prise de conscience est nécessaire car il existe un certain nombre de mesures à prendre pour améliorer l'observance. C'est la raison pour laquelle l'alliance thérapeutique, dans ce cas, est l'élément fondamental. De plus, un autre élément aussi indispensable est qu'une bonne information devrait adaptée sur la maladie et son traitement. Dans un dernier temps, partant du principe que la disponibilité de médicaments mieux tolérés est un progrès considérable, le pharmacien, à son tour, doit assumer toute sa responsabilité en détectant les freins éventuels à l'observance. De ce fait, il doit aider le patient et l'orienter en vue de trouver des solutions lui permettant d'optimiser son adhésion médicamenteuse. De là, il résulte que le pharmacien devrait considérer comme étant un facteur irremplaçable et son rôle est déterminant dans la réussite du traitement, en collaboration, bien évidemment, avec toute la communauté professionnelle.

Annexes

Annexes

Annexes :

Annexe 01 :

Fiche d'exploitation :

Schizophrénie et l'observance des traitements

Service "D" de E.H.S. psychiatrique FRANTZ FANON-Blida

2018/2019

1- Identité :

Date de l'enquête :

1-1-Nom et Prénom :

1-2- Age:

1-3-Statut matrimonial : 1-célibataire : 2-marié : 3-divorcé : 4-veuf:

2- Niveau socioéconomique :

2-1-Sécurité sociale: non oui

2-2- Niveau scolaire : Non scolarisé Primaire Moyenne Secondaire Universitaire :

2-3- Situation sociale : seul : institution : sans abris : avec la famille:

2-4-Milieu de la vie: rural : urbain : semi-rurale :

3. ATCD :

A -ATCD personnels :

3-1-Médicaux : non oui :

3-2-Chirurgicaux : non : oui :

3-3-Carcéraux : non : oui :

3-3-Toxiques : non : oui :

Si oui, Substance utilisée : tabac : alcool : cannabis psychotrope autres

3-4 Psychiatriques :

A- hospitalisation antérieure : non oui

Annexes

B-ATCD PSYCHOSES DANS LA famille: non : oui :

4-SCHIZOPHRENIE :

4-1- Age de début :

4-2- Mode de début : Aigue : Progressif:

4-3-Forme clinique : paranoïde : désorganisée indifférenciée catatonique
schizoaffective :

4-4-Médicaments utilisés :

1-Antipsychotiques :

A- nombre : mono thérapie : bi thérapie : tri thérapie :

B- type: Classiques : Atypiques : Retard :

C - Fréquence d'administration :

4-6-Médicaments associés :

Antidépresseurs anxiolytiques : antiparkinsoniens de synthèse : thymorégulateurs

5-La régularité du suivi :

Suivi régulier aux consultations durant les 3 derniers mois : oui non

Causes d'abondance du traitement :

causes	OUI	NON
à cause de l'effet secondaire du traitement		
vous n'avez pas senti les effets bénéfiques des médicaments.		
vous considérez la prise à long terme du traitement très fatigante et très pénible		
Vous ne considérez pas malade		
Vous êtes dérangés par l'idée de prendre des médicaments prescrits par un psychiatre.		
vous consommez une substance toxique qui vous aide mieux que les médicaments (cannabis, alcool, ...)		
vous craignez de devenir dépendant des médicaments		
A cause des Problèmes socioculturelles (convictions, ROKIA....)		
vous trouvez que les médicaments sont trop chers		
vous ne trouvez personne pour vous aider à prendre votre traitement		
C'est une forme galénique inadaptée		
j'ai trop de médicaments (problème de poly médication)		

Effets indésirables

Effets indésirables	OUI	NON
Effets sédatifs		
Effets extrapyramidaux		
Troubles sexuelles		
Prise de poids		
Effets anti cholinergiques		

Échelle de mesure de l'observance médicamenteuse (MARS)

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

Annexes

Annexe 02 : Critères de diagnostics de la schizophrénie selon DSM-V:

Critères	caractéristiques
Symptômes	<ol style="list-style-type: none">1. idées délirantes.2. hallucinations.3. discours désorganisé.4. comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.5. symptômes négatifs.
Dysfonctionnement social/des activités :	Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre).
Durée	<p>Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois, Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au Critère A (c.-à-d., symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels.</p> <p>Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le Critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances, bizarres, perceptions inhabituelles).</p>
Exclusion d'un trouble socio-affectif et d'un trouble de l'humeur	Un trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.
Exclusion d'une affection médicale générale due à une substance	La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale

Relation avec un trouble envahissant du développement

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

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

Annexe 03 : Dai et MARS

Initiales Nom :	Prénom :	Date de naissance : / /19
Sexe : <input type="radio"/> Féminin <input type="radio"/> Masculin		Date : / /19

DAI-30 (Drug Attitude Inventory)

INSTRUCTIONS : Ce questionnaire consiste en un certain nombre d'appréciations personnelles à propos des médicaments que vous prenez. *Il n'y a pas de réponse juste ou fausse.* En utilisant l'échelle en 6 points indiquée ci-dessous,

--	--	--	--	--	--	--

veuillez, s'il vous plaît, indiquer le degré avec lequel vous êtes d'accord ou non avec chaque affirmation en cochant la case correspondante. Par exemple, vous répondrez de la manière suivante :

	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
si vous n'êtes pas du tout d'accord :	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
si vous êtes un peu d'accord :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
si vous êtes tout à fait d'accord :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	

	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
1. Je n'ai plus besoin de prendre de médicaments dès que je me sens mieux	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. Pour moi, les bonnes choses à propos des médicaments l'emportent sur les mauvaises	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. Avec les médicaments, je me sens bizarre, comme un « zombie »	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4. J'ai besoin de médicaments régulièrement, même quand je ne suis pas à l'hôpital	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
5. Je ne prends des médicaments que sous la pression d'autres personnes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6. Quand je prends des médicaments, je suis plus conscient(e) de ce que je fais et de ce qui se passe autour de moi	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
7. Prendre des médicaments ne va pas me faire de mal	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. Je prends les médicaments de mon propre gré	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
9. Les médicaments me rendent plus détendu(e)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10. Je ne suis pas différent(e) avec ou sans médicaments	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Annexes

	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
11. Les effets désagréables des médicaments sont toujours présents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Les médicaments me rendent lourd(e) et fatigué(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Je ne prends les médicaments que lorsque je suis malade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Les médicaments sont un poison agissant lentement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je m'entends mieux avec les gens quand je prends les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Je ne peux pas me concentrer sur quoique ce soit quand je prends les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je sais mieux que le docteur quand arrêter les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je me sens plus normal(e) sous médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Je préfère être malade plutôt que prendre des médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ce n'est pas naturel pour mon esprit et mon corps d'être équilibré(e) par des médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mes idées sont plus claires avec les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je dois continuer à prendre des médicaments même si je me sens bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Prendre des médicaments m'évitera de rechuter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. C'est au médecin de me dire quand arrêter les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Les choses que je pourrais faire facilement sont bien plus difficiles lorsque je prends des médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Je suis plus heureux(se) et je me sens mieux quand je suis sous médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. On me donne des médicaments pour maîtriser un comportement que d'autres (pas moi) n'aiment pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Je ne peux pas me détendre sous médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Je me maîtrise mieux avec les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. En continuant à prendre les médicaments, je peux éviter de tomber malade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bibliographie des références

Bibliographie des références

Bibliographie des références :

1. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-schizophrenie-12989/>
- 2 . Durant son intervention dans un séminaire international tenu le 20/10/2018, et organisé par l'association algérienne de l'épidémiologie des maladies mentales et l'association française de la psychiatrie
- 3 . Cacabelos R, Martinez-Bouza R. Genomics and Pharmacogenomics of Schizophrenia. CNS NeurosciTher. 2010 Aug 16 Tienari P., Wynne L.C., Moring J.
4. Tienari P., Wynne L.C., Moring J. Finnish adoptive family study: sample selection and adopted DSM-III-R diagnoses. Acta Psychiatr Scand 2000; 101(6):433-43
- 5 . Tengomo gf. les déterminants de la non observance à la thérapie antirétrovirale par les patients adultes infectés par le VIH et suivis au CHU sous la direction de : De Cotonou. 2002_2003
- 6 . Adherence to long- term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003 (site internet). Consultable sur : www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
- 7 . J P. Adhésion médicamenteuse et psychiatrie. Elsevier. 2004.
8. Franck N. clinique de la schizophrénie EMC psychiatrie. 2013..
- 9 <https://www.orpha.net>.
10. Schizophrénie : Près d'un demi-million de cas enregistrés en Algérie .Available from :<http://www.algerie360.com>.
11. La Schizophrénie -Bernard Granger & Jean Naudin -Santé & Médecine, Le Cavalier Bleu édition 3.
- 12 . Vulnérabilité génétique à la schizophrénie (<http://www.edimark.fr>).
13. Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie (<https://www.encephale.com>).
14. M. cartier, M. Kanit, X. Laqueille Dossier : L'héroïnomanie-Comorbidité schizophrénie héroïnomanie et autre addictions : aspects cliniques et thérapeutiques. Annales médico psychologiques 162(2004) 311-316.
15. De Michel Reynaud Addictions et psychiatrie Publié par Elsevier Masson, 2005.
- 16 Mécanismes dopaminergiques des symptômes schizophréniques et nouvelles perspectives de modulation thérapeutique Benjamin Rolland- Université de Lille Nord de France Faculté de Médecine 2012

Bibliographie des références

- 17 . L'action des drogues sur le cerveau www.cyes.inf.
- 18 . Sandyk R, Kay SR
19. DSM -5 - manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Elsevier Masson. 2015.
- 20 . DSM -4 - manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Elsevier Masson. 4eme édition.
21. Pollet-Villard L. Schizophrénie et Psychomotricité. Le cas d'une U.M.D Mémoire Diplôme d'Etat de Psychomotricienne, Toulouse 2012; 75 pages.
22. <https://www.analyticaltoxicology.com>.
23. TASSETTI P. COMPLICATIONS ORALES DES MÉDICATIONS NEUROLEPTIQUES. 2015.
24. <https://www.adiph.org>.
25. N. Franck, F. Thibaut. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC - Psychiatrie. 2005;2:300-39.
26. Granger B. Psychiatrie d'aujourd'hui (La): Du diagnostic au traitement. Odile Jacob; 2003. 556p.
27. Evaluation des prescriptions de risperidone a liberation prolongee au centre psychotherapique de nancy entre 2005 et 2008 –alexandre delfour.
28. Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie juillet 2016GAIRIN Jean Edouard UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER.
29. Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques: quelles différences entre les deux générations de traitements- Bertrand QUENET- UNIVERSITE DE LIMOGES 2013.
30. Michel Dierick, Marc Ansseau, Hugo D'haenen, Joseph Peuskens, Paul Linkowski. Manuel de psychopharmacothérapie. Academia Press; 2003. 724 p.
31. Olié J-P, Gallarda T, Duaux E. Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e ed.). Lavoisier; 2012. 499p
32. M. Plaze. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. L'Encéphale. 2008;(Supplément 6):237-41.
33. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson; 2015. 207 p.
34. J. Costentin. Modulations pharmacologiques des systèmes dopaminergiques : des neuroleptiques à l'aripiprazole. L'Encéphale. 2008;Supplément 2:46-9.

Bibliographie des références

35. suivi de patients sous médicaments neuroleptiques a la maison d'arrêt lyon-corbas- mme abel-coindoz chloé – 2015.
36. Thériaque. Disponible sur: <http://www.theriaque.org> (06/01/2017).
37. Cardiotoxicité et prise d'antipsychotiques: évaluation de l'allongement de l'intervalle QT chez les malades psychotiques hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen 2012 .
- 38.LA SCHIZOPHRENIE, SES TRAITEMENTS ET LEUR EVOLUTION A L'HOPITAL RAVENEL DE 2000 A 2006. -François SCHNEIDER-UNIVERSITE HENRI POINCARÉ- NANCY 1 (2009)
39. <https://www.ma-schizophrenie.com/prise-en-charge/traitements-des-schizophrenies/>.
- 40.<http://www.blog-elsevier-masson.fr/2018/02/therapies-comportementales-cognitives-schizophrenie/>.
- 41 .http://fichespsycho.acjq.qc.ca/mols_observance.html.
42. DAHAN R., DAHAN A, CADRANEL J., CAULIN C. La compliance : mesure de l'adhérence au traitement et au suivi thérapeutique *Thérapie* 1985 ; 40 : 17-23.
43. MURPHY J., COSTER G. Issues in patients compliance *Drugs* 1997 ; 54 (6) : 797-800
44. OLIVIER-MARTIN R. Facteurs psychologiques, observance et résistance aux traitements antidépresseurs *Encéphale* 1986 ; XII : 197-203.
45. BLACKWELL B.
Treatment adherence
Br J Psychiatry 1976; 129: 513-31
46. LAHLOU-LAFORET K.
Observance du traitement anti-rétroviral. A propos de sa dimension psychologique
Presse Med 2000; 29 (22) : 1227-1230
47. Castanier L. Evaluation de l'observance medicamenteuse dans les maladies chroniques De la théorie a la pratique: Application a l'asthme, l'hypertention arterielle et la greffe rénale. 2013.
48. G R. Clinique de l'observance : l'exemple des diabètes. Paris: John LibbeyEurotext. 188 p,2006.
49. REACH G. Application de la théorie causale de l'action à l'analyse de la non-observance thérapeutique *Presse Med* 2000; 29 (35) : 1939-1946.

Bibliographie des références

50. SALZMAN c. Medication Compliance in the Elderly J Clin Psychiatr 1995; 56 (suppl 1): 18- 23.
51. ERHARDT LR. The essence of effective treatment and compliance is simplicity Am J Hypertens 1999 ; 12 (10 Pt 2) : 105S-110S.
52. <http://www.em-consulte.com/rmr/article/156964>.
53. Prochaska JO, DiClemente CC. The transtheoretical approach: crossing traditional boundaries of therapy. Homewood, IL: Dow Jones-Irwin ; 1984.
54. Reach G. Pourquoi se soigne-t-on. Enquête sur la rationalité morale de l'observance. 2^{ème} éd Préface de Pascal Engel, Le Bord de l'Eau, 2007.
55. Etats des connaissances sur l'observance aux traitements chez les personnes âgées. Site des Laboratoires TEVA, <http://www.teva-laboratoires.com/wp>, consulté le 11 juillet 2015.
56. Fainzang S. L'influence des cultures et des croyances sur le rapport au médicament. Journal Ordre National des Pharmaciens. Paris; 2014, 42:10.
57. Robinson A. Review article: improving adherence to medication in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27 (Suppl 1) : 9-14.
58. Buchanan a., "A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia". Psychol med, 1992. 22(3): p. 787-97.
59. Gilman BH, Kautter J. Impact of multi-tiered copayments on the use and the cost of prescription drugs among Medicare beneficiaries. Health Serv Res 2008; 43 : 478-95.
60. Sinnott SJ, Buckley C, O'Riordan D et al. The effect of copayments for prescription on adherence to prescription medicines in publicly insured populations. A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE 2013; 8 : 1-11
61. Perkins d.o.,
"Adherence to antipsychotic medications".
J clin psychiatry, 1999. 60 suppl 21: p. 25-30.
62. Kane jm.,
"Problems of compliance in the outpatient treatment of schizophrenia".
J clin psychiatry 1983; 44: 3-6.
63. Schooler n.r.,
"Relapse and rehospitalisation: comparing oral and depot antipsychotics".

Bibliographie des références

J clin psychiatry ,2003. 64 suppl 16: p. 14-7.

64. Robinson d., woerner m.g., alvir j.m., bilder r., goldman r., geislars.,koreen a., sheitman b., chakos m., mayerhoff d., and lieberman j.a., —Predictors of repalse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder

65. Awad a.g and voruganti l.n.,

”New antipsychotics,compliance,quality of life ,and subjective tolerability—are patients better off?”

An j psychiatry, 2004 .49(5):p. 297-302.

66. Gaebel w.,

”Towards the improvement of compliance : the significance of psychoeducation and new antipsychotic drugs”.

Int clin psychopharmacol, 1997 . 12 suppl 1 : p.537-42.

67. Garavan j., browne s., gervin m., lane a., larkin c., and o’callaghan e.,

“Compliance with neuroleptic medication in outpatients with schizophrenia ; relationship to subjective response to neuroleptics; attitudes to medication and insight“.

Comprehensive psychiatry, 1998. 39(4): p.215-9.

68. Marder s.r.,

“Facilitating compliance with antipsychotic medication “.

J clin psychiatr, 1998. 59 suppl 3: p. 21-5.

69 .Love r.c.,

“Strategies for increasing treatment compliance: the role of longacting antipsychotics”.

Am j health syst pharm ,2002.59(22 suppl 8): p. 510-5.

70 .Claxton aj, cramer j, pierce c.

“Asystematic review of the associations between dose regimens andmedicationCompliance”.

Clin ther 2001;8:1296—310.

71. Misdrahi d,

“ l’observancetherapeutique: un objectif essential”,

L’encéphale, 2006; 32: 1076-9, cahier 3.

72. Miklowitz dj,

“longitudinal outcome and medication noncompliance among manic

Bibliographie des références

Patients with and without mood-incongruent psychotic features”.

J Nerv Ment Dis 1992; 180: 703-11.

73. Grossman I, Summers F,

“a study of the capacity of schizophrenic patients to give informed Consent”. Hospital and Community Psychiatry 1980; 205-6.

74. Grossman I.

“a study of the capacity of schizophrenic patients to give informed Consent”. Hosp Community Psychiatry 1980; 31:205—6.

75. Johnstone EG, Geddes J,

“how high is the relapse rate in schizophrenia?”

Acta Psychiatr Scand 1994; 89: 6-10.

76. Young JL, Zonana HV, Shepler I,

“medication non-compliance in schizophrenia: codification and Update.”

Bull Am Acad Psychiatry Law 1986; 14: 105-22.

77. Palazzolo J (2004). Adhésion médicamenteuse et psychiatrie. Elsevier.

78. Schooler NR. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. J Clin Psychiatry 2003; 64(Suppl 16): 14-17.

79. Hoencamp E, Kneegting H, Kooy JJS, Van der Molen AEGM. Patient requests and attitude towards neuroleptics. Nord J Psychiatry 1995; 49 (Suppl 35): 47-55.

80. Jacobsson L, Ödling H. Psychological aspects of depot treatment of schizophrenic syndromes. Lakartidningen 1980; 77(40): 3522-3526.

81. Wistedt B. How does the psychiatric patient feel about depot treatment, compulsion or help? Nord J Psychiatry 1995; 49 (Suppl 35): 41-46.

82. Pereira S, Pinto R. A survey of the attitudes of chronic psychiatric patients living in the community toward their medication. Acta Psychiatr Scand 1997; 95(6): 464-8

83. Eastwood N, Pugh R. Long-term medication in depot clinics and patients' rights: an issue for assertive.

outreach. Psychiatric Bull 1997; 21: 273-275.

Bibliographie des références

84. Desai N. Switching from depot antipsychotics to risperidone: results of a study of chronic schizophrenia. *Advances in Therapy* 1999; 16: 78-88.
85. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducationnelle ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients .2014.
86. Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 413-9.
87. Healey A, Knapp M, Astin J, Beecham J, Kemp R, Kirov G, David A. Cost-effectiveness evaluation of compliance therapy for people with psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 420-4.
- 88 . World Health Organization: Adherence to long term therapies, time for action. Genève; WHO: 2003. 211 pages.
89. <https://www.psychanalyse.com/pdf/SCHIZOPHRENIE>
90. Garavan j., browne s., gervin m., lane a., larkin c., and o'callaghan e., "Compliance with neuroleptic medication in outpatients with schizophrenia ; relationship to subjective response to neuroleptics; attitudes to medication and insight".
91. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983; 13: 177-183.
92. Bonsack CH CP, Philippos R, Bovet J., Spagnoli J DH. La perception subjective de l'effet des neuroleptiques chez des patients schizophrènes ambulatoires: une étude transversale. *L'Encéphale* 1998.
93. AMINE MRM. Etude de l'observance thérapeutique chez les patients atteints de Schizophrénie A propos de 153 cas. 2016.
94. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986 ; 24 : 67-74.
95. M.Floris AM, B.Delatte, A.De Nayer, M-A.Domken, V.Dubois, B.Gillain, E.St illemans. Adhésion partielle au traitement, schizophrénie, et les antipsychotiques de seconde génération. 2005.
- 96.Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000 ; 42 : 241-7.

Bibliographie des références

97. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services* 1998; 49(2): 196-201.
98. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducationnelle ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients .2014.
99. Urquhart J. "the electronic medication event monitor". lessons for pharmacotherapy. *Clin pharmacokinet* 1997; 5:345—56
100. Rijcken TH, Vergouwen AC, Jong-van den berg I.t. "refill rate of antipsychotic drugs: an easy and inexpensive method to monitor patients' compliance by using computerised pharmacy data.2014
101. Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41(11): 1203-1211.
102. AMINE MRM. Etude de l'observance thérapeutique chez les patients atteints de Schizophrénie A propos de 153 cas. 2016.
103. Sridhar VD . Estimation of treatment compliance in schizophrenia-research,department of pharmacy practice, hindu college of pharmacy, guntur, a. p. 25 june 2017
104. Rosa MM, Fachel J, Kapczonski F, Stein A, Barros H. Correlation between drug treatment knowledge and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007; 31 : 21 7–24
105. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000 ; 42 : 241-7.
106. Castanier L. Evaluation de l'observance médicamenteuse dans les maladies chroniques De la théorie à la pratique: Application à l'asthme, l'hypertension artérielle et la greffe rénale. 2013..
107. Hichem Kassaoui SB, Jaafar Nakhli, Imen Ben Mahmoud, Selma Ben Nasr, Béchir Ben Hadj Ali. Facteurs influençant l'observance médicamenteuse dans le trouble bipolaire. 2016.
108. Maan C G , Heramani N , Lenin RK. Actors Affecting Non-Compliance among Psychiatric Patients in the Regional Institute of Medical Sciences, Imphal. 2013

Bibliographie des références

109. A.J. Scheen DG. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. 2010.
110. Zito, J.M., Routh W , Mitchell J.E , and Roering J.L. Clinical characteristics of hospitalised psychotic patients who refuse antipsychotic drug therapy. *Am J Psychiatry*, 1985; 142:822- 826.
111. Kyung-Ae Park J-GK, Bo-Wan Kim, Sin Kam, Keon-Yeop Kim, Sung-Woo Ha, et al. Factors that Affect Medication Adherence in Elderly Patients with Diabetes Mellitus. *Korean Diabetes J* . 2010 Feb; 34(1): 55–65. 2010 Feb; 34(1): 55–65 107 .
112. M.Floris AM, B.Delatte, A.De Nayer, M-A.Domken, V.Dubois, B.Gillain, E.St illemans. Adhésion partielle au traitement, schizophrénie, et les antipsychotiques de seconde génération. 2005
113. H.TiénoM.BoudaD,Ouédraogo R ,TraoréC,OuédraogoY.J ,Drabo. Observance du traitement antidiabétique dans un pays en développement : le cas du Burkina Faso (Afrique subsaharienne): Observance to antidiabetic treatment in a developing country: The case in Burkina Faso (sub-Saharan Africa) Author links open overlay panel. 2010.
114. Corruble E, Hardy P. Adhésion du traitement en psychiatrie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2003; 37- 860-A-60.
- 115 .Owen RR FE, Booth BM, Cuffel BJ. . Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1996; 47(8): 853-858.
116. Fenton W. bcr, and Heinssen RK. “determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings”. *schizophrenia bulletin*, 1 997:23(4): p. 637-51.
117. Droulout t. Lf, and Verdoux h. “Relationships between insight and medication adherence in subjects with psychosis”.2001;
118. Corruble E, Hardy P. Adhésion du traitement en psychiatrie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2003; 37- 860-A-60.
119. Lage M.J HMK. .The relationship between antipsychotic medication adherence and patient outcomes among individuals diagnosed with bipolar disorder: a retrospective study. *Ann Gen Psychiatry* 2009 ; 8: 7.
120. Hichem Kassaoui SB, Jaafar Nakhli, Imen Ben Mahmoud, Selma Ben Nasr, Béchir Ben Hadj Ali. Facteurs influençant l’observance médicamenteuse dans le trouble bipolaire. 2016.
121. Kardas p .[Prevalence of non-adherence to medication among patients treated for selected chronic conditions]. *Pol. Merkur. Lekarski* .2011. 31, 215–220.

Bibliographie des références

122. Van Putten TH, Crumpton E, Yale C. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs ? Arch Gen Psychiatry 1984 ; 31 : 67-72.
123. Adams J SJ. Predicting medication adherence in severe mental disorders. Acta Psychiatr Scand 2000; 101(2): 119-24
124. Misdrahi D LP-M, Lançon C, Bayle F-J. L'adhésion dans la schizophrénie: facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. L'Encéphale 2002.
- 126 . Weiden P. and Rapkin B, Mott T., Zygmunt A, Goldman d., Horvitylennon M, and Frances A, "rating of medication influences (romi) scale in schizophrenia". schizophr bull, 1994. 20(2): p. 341 -9
- 127.M. M. RAOUAH MOHAMED AMINE, Etude de l'observance thérapeutique chez les patients atteints de Schizophrénie A propos de 153 cas Maroc 2016.