

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA
SCHIZOPHRENIE**
**AU NIVEAU DU SERVICE IBN BADIS DE
L'E.H.S PSYCHIATRIQUE
FRANTZ FANON - BLIDA -**

Thèse de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session Septembre 2020

- Encadrée par : Pr. Namane.L Professeur en psychiatrie
- Présentée par :
 - TENNOUM Djihane
 - MAZOUZI Soraya
 - NOURA Nihad
- Jury d'évaluation :
 - Pr. Bouguermouh : Maitre de conférences classe A, chef de service C, EHS Frantz Fanon Blida.
 - Pr. L.Namane : Maitre de conférences classe A, service C, EHS Frantz Fanon Blida.
 - Dr. N.Djili : Maitre assistante, service C, EHS Frantz Fanon Blida.

Année universitaire 2019 – 2020

Remerciement

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 gratitudes à notre encadreur de mémoire, Professeur NAMANE·L qui nous a fait l'honneur d'évaluer et de terminer ce travail.

Nos vifs remerciements s'adressent également au docteur MEGUERBA· A.

Nous tenons également à présenter tous notre gratitude et nos remerciements au membre de jury Dr N·Djili et au président de jury Pr BOUGERMOUH qui ont bien voulu consacrer leur précieux temps pour jurer notre travail.

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

Merci à vous tous.

Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

A ALLAH LE TOUT PUISSANT

Oh ! Mon seigneur, Tu m'as fait trébucher pour me permettre de mieux apprécier ta grandeur.

Gloire à Toi ! Nous n'avons dû savoir que ce que Tu nous as appris. Certes c'est Toi L'Omniscient, Le Sage. [Sourate 1 versé : 32.]

A mon très cher père :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, et grâce à toi papa que j'ai choisi la Pharmacie mon adorable père je t'aime infiniment.

A ma très chère mère :

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites, pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et jusqu'à maintenant. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leurs vies et leurs études.

Puisse DIEU, le tout Puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur. Je vous adore.

A mon cher grand frère Hamcha :

Par les inestimables sacrifices que tu as consentis pour moi, pour chaque minute que tu as passée sur la route pour que je puisse arriver, tu as tant

souhaité que je parvienne à ce but...Je te serai reconnaissant toute ma vie, qu'Allah t'accorde longue vie dans la santé. Je vous adore.

A ma petite chère sœur Hayouta :

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, sans toi ma vie ne serait que simple. J'adore mon ange.

A mes chers et adorables frères Marmouri et Chouchoudi :

Pour tous ces moments vécus ensemble, et ceux que nous partagerons encore, pour votre amour et votre soutien, je ne peux jamais assez-vous remercier d'être à mes coté. Je vous adore.

A mes chers frères NourELDine, Youssef, Hamid, et Mes chères sœurs Sabouha et Nanoussa :

Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A MISSOUTI, SORAYATI, ASMOUMI, NIHADI :

Vous avez été ma plus belle rencontre scientifique et amicale, les encouragements et l'amour que vous m'a donnée le tonus pour aller vers l'avant. Aujourd'hui aucun mot ne peut exprimer ma reconnaissance:je vous adore infiniment mes filles.

A la personne de mon rêve Alishe, Ihcani :

Tu étais toujours à mes côtés, m'a aidée et m'encouragée, je te suis profondément reconnaissante pour ce que tu as fait pour moi. Une chose est sure : je n'oublierais jamais que tu as fait pour moi, merci mon miracle.

Djihane.



Dédicace

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, pour dépasser toutes les difficultés.

Je dédie mon travail à des deux personnes qui me sont les plus chères au monde : Ma mère et mon père qui ont toujours fait preuve d'un grand sacrifice et d'une extrême patience, soutien et encouragement pour me voir réussir. Que dieu me les protège.

A mes sœurs, mes frères, Abdou et Farouk. Ma tante.

Mes aimables collègues, amies d'étude et sœurs du cœur " Djihane, Wafaa, Asmaa, Missou, Nihad, Sara, Fatima, Maroua, Naima "

Aux personnes qui m'ont toujours aidé, qui étaient toujours à mes côtés et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'étude.

A Mon fils : louli ∞

Soraya.

Dédicace

A ma chère maman, pour ses sacrifices, son amour, sa tendresse et ses prières tout au long de mes études.

A la mémoire de ma grand-mère qui nous a quitté trop tôt, j'ai tant aimé que tu sois parmi nous aujourd'hui. Puisse Allah, le tout puissant, avoir ton âme en sa sainte miséricorde.

A mon frère Islam, ma sœur Chahimez et son mari Yazid, merci pour votre soutien et encouragement.

Ma nièce Riham et mon neveu Adem, vous illuminez ma vie un peu plus chaque jour.

A toute ma famille... Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.

A mes chères amies : Selma, Rania, Imène.

A mon trinôme de ce projet de fin d'études, Djihane et Soraya, je vous remercie pour vos efforts et votre patience durant ce travail.

Dans la difficulté de citer tous les noms, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de mon cursus universitaire et à l'élaboration de ce modeste travail.

Je vous dis Merci.

Nihad.

Sommaire

Remerciement	II
Dédicace.....	III
Sommaire	VI
Liste des figures	X
Liste des tableaux.....	XII
Liste des abréviations.....	XII
Liste des définitions	XV

Chapitre I : Partie théorique

La maladie de la schizophrénie

Introduction.....	01
I. Schizophrénie.....	03
I.1. Définition.....	03
I.2. Historique	03
I.3. Épidémiologie.....	04
I.4. Le DSM (Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)	06
II. Les hypothèses étiopathologique de la schizophrénie.....	08
I.1. Facteurs biologiques	08
I.2. Facteurs génétiques.....	15
I.3. Facteurs socio-environnementaux	15
III. Les types de la schizophrénie	17
IV. Les phases de la schizophrénie	19
V. La clinique de la schizophrénie.....	21

V.1. Les symptômes positifs	21
V.2. Les symptômes négatifs	21
V.3. La désorganisation	22
V.4. Les troubles cognitifs	22
V.5. Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon (DSM-V)	23
V.6. Les modes du début de la schizophrénie.....	24
V.7. L'évolution clinique de la schizophrénie	24
V.8. Les comorbidités (troubles associées).....	25
V.8.1. Les troubles psychiatriques	26
V.8.2. Impact des addictions aux toxiques sur les formes cognitives.....	27
V.8.3. Les troubles somatiques	28
V.9. Les tentatives de la schizophrénie.....	29
V.9.1. Le suicide	29
V.9.2. La violence et les homicides	29
V.5.10. Le diagnostic de la schizophrénie	31
V.10.1. Le diagnostic positif de la schizophrénie	31
V.10.2. Le diagnostic différentiel de la schizophrénie	35

La prise en charge de la schizophrénie

Introduction.....	37
I. La prise en charge médicamenteuse	38
I.1. Les antipsychotiques.....	39
I.1.1. Classification basée sur l'effet thérapeutique	39
I.1.2. Classification basée sur la structure chimique.....	39
I.1.3. Classification basée sur la durée d'action.....	49
I.2. Autres médicaments	49

I.2.1. Les antidépresseurs	50
I.2.2. Les anxiolytiques	50
I.2.3. Les hypnotiques	50
I.2.4. Les normothymiques	50
I.2.5. Les antiépileptiques et les régulateurs de l'humeur.....	50
I.3. Voies d'administration du médicament	51
I.4. Les modalités de prise en charge en psychiatrie.....	51
I.5. Le choix thérapeutique	52
I.5.1. La stratégie du traitement	53
I.5.2. La stratégie du traitement d'un épisode aigu.....	56
I.5.3. Le traitement de maintenance	58
I.5.4. Situations cliniques particulières	59
I.5.5. Évaluation de la réponse incomplète au traitement instauré ou en cas d'échec	61
I.6. Traitement des comorbidités schizophréniques.....	63
I.6.1. Traitement des troubles thymiques.....	64
I.6.2. Traitement de la symptomatologie dépressive	64
I.6.3. Traitement des troubles addictifs.....	64
I.7. Prévenir le suicide et le risque de violence des personnes souffrant de schizophrénie (les tentatives).....	65
I.7.1. Prévenir le risque du suicide.....	65
I.7.2. Prévenir le risque de violence.....	66
I.8. La difficulté de la prise en charge face à la complexité de la pathologie conférièncière.....	66
II- La prise en charge non médicamenteuse.....	68
II.1. L'approche cognitive et/ou comportementale.....	68
II.1.1. Thérapie comportementale	68
II.1.2. Remédiation cognitive.....	69

II.1.3. La psychothérapie	71
II.1.4. L'entraînement des compétences sociales, la psychoéducation et la remédiation cognitive.....	71
II.2. Autres approches utilisées	72
II.2.1. Psychothérapies d'inspiration analytique.....	72
II.2.2. L'électro convulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie	72
II.2.3. L'intérêt de La stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement des troubles schizophréniques.....	72
III- L'observance de traitement de la schizophrénie	74
III.1. Définitions.....	74
III.2. Les facteurs influençant l'observance.....	75
III.3. Conséquences de l'inobservance	77
III.5. Stratégies d'amélioration de l'observance thérapeutique	77

Chapitre II : Partie pratique

Etude statistique

I. Problématique.....	79
II. Objectif de l'étude.....	79
II.1. Objectif principale.....	79
II.2. Objectifs secondaires.....	79
III. Méthodologie de l'étude.....	79
IV. Résultats	80
IV.1. Répartition des cas selon les caractéristiques sociodémographiques	80
IV.1.1. Répartition des cas selon la situation matrimoniale	81
IV.1.2. Répartition des cas selon le milieu de vie.....	82
IV.2. Répartition des cas selon les données cliniques	83
IV.2.1. Répartition des cas selon le mode de début	83

IV.2.2. Répartition des cas selon les troubles comportementaux	84
IV.2.3. Répartition des cas selon le type de l'insomnie.....	84
IV.2.4. Répartition des cas selon le type des délires.....	85
IV.2.5. Répartition des cas selon les maladies associées	86
IV.3. Répartition des cas selon la prise en charge médicamenteuse.....	87
Antipsychotiques	
IV.3.1. Classification des antipsychotiques selon les générations.....	87
IV.3.2. Classification des antipsychotiques selon le mode d'action.....	88
IV.3.3. Classification des antipsychotiques selon les voies d'administrations....	89
IV.3.4. Nombre des antipsychotiques pris par jours	90
IV.3.5. Fréquence d'administration des antipsychotiques	91
Autres médicaments	
IV.3.6. Répartition des cas selon le type des médicaments associés	92

Cas cliniques

I. Nature de l'étude	93
II. Objectif de l'étude.....	93
III. Cas clinique (01)	93
III.1. Description du cas	93
III.2. Diagnostics et examens associés.....	94
III.3. Discussions diagnostiques	95
III.4. Conduite à tenir	95
III.5. Évolution.....	96
IV. Cas clinique (02)	96
IV.1. Description du cas.....	96
IV.2. Examen mentale du patient.....	98
IV.3. Examens complémentaires	99

IV.4. Diagnostics et examens associés	99
IV.5. Discussions diagnostiques	99
IV.6. Conduite à tenir.....	100
IV.7. Évolution.....	101
Conclusion	102
Bibliographie des références	103

Liste des figures

Figure 1 : Schématisation des voies dopaminergiques	8
Figure 2 : L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes positifs.	9
Figure 3 : L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : symptômes négatifs et cognitifs	10
Figure 4 : Actions contraires des récepteurs 5HT1A et 5HT2A sur la libération de la dopamine.....	11
Figure 5 : Régulation de la libération de la DA par la sérotonine au niveau du voie nigrostriatale	12
Figure 6 : Blocage de la récepteur 5HT2A somatodendritique provoque l'augmentation de la libération de la DA.....	12
Figure 7 : La sérotonine module aussi la libération corticale du glutamate	13
Figure 8 : Rôle du glutamate dans la schizophrénie	14
Figure 9 : Coupe axiale en IRM d'un sujet schizophrène et un sujet normal	35
Figure 10 : Coupe axiale tomодensitométrique (Scanner) obtenue chez un sujet schizophrène, montrant une importance dilatation des ventricules latéraux. Le plus souvent, celle-ci n'est objectivée que par des comparaisons statistiques entre groupes de patients et de témoins	36
Figure 11 : Schéma de la stratégie du traitement en cas de schizophrénie	55
Figure 12 : Répartition des cas selon la situation matrimoniale	80
Figure 13 : Répartition des cas selon le milieu de vie	81
Figure 14 : Répartition des cas selon le mode de début.....	82
Figure 15 : Répartition des cas selon les troubles comportementaux.	83
Figure 16 : Répartition des cas selon le type de l'insomnie	84
Figure 17 : Répartition des cas selon le type des délires	84
Figure 18 : Répartition des cas selon les maladies associées.....	85

Figure 19 : Classification des antipsychotiques selon les générations	86
Figure 20 : Classification des antipsychotiques selon le mode d'action... ..	87
Figure 21 : Classification des antipsychotiques selon les voies d'administrations	88
Figure 22 : Nombre des antipsychotiques pris par jours	89
Figure 23 : Fréquence d'administration des antipsychotiques.....	90
Figure 24 : Répartition des cas selon le type des médicaments associés.....	91

Liste des tableaux

Tableau 1:

Phénothiazines : Dénomination commune internationale et produits disponibles.....40

Tableau 2 :

Butyrophénones : Dénomination commune internationale et produits disponibles..... 41

Tableau 3 :

Benzamides : Dénomination commune internationale et produits disponibles41

Tableau 4 :

Benzisoxazoles : Dénomination commune internationale et produits disponibles 46

Liste des abréviations

APAMM : Association des parents et amis des malades mentaux.

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

APA : Association Américaine de psychiatrie.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

CIM : Classification internationale des maladies.

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

DA : Dopamine.

D2 : Récepteurs de la dopamine

α1 : Récepteurs alpha 1 adrénergique.

AMP: Adénosine mono phosphate.

H1 : Récepteur histaminique 1.

DLPFC : Dorsolatéral préfrontal cortex.

VMPFC : Ventromedial préfrontal cortex.

5HT : Sérotonine 5 hydroxytryptamine.

5HTA1A / 5HT2A : Récepteurs de la sérotonine.

NMDA : N méthyl D aspartate.

GABA : L'acide γ-aminobutyrique.

M1 : Récepteurs muscariniques.

PCP: Phencyclidine.

PTSD: Post traumatic stress disorder.

TOC : Trouble obsessionnel compulsif.

CYP P450: Cytochrome P450 (mono oxygénase).

SIDA : Syndrome d'immuno déficience acquise.

OR : Rapports de cotes (Odds ratio).

TSHus: Thyroïd stimulating hormone ultra-sensible.

AVC: Accident vasculaire cérébral.

TDM : Tomodensitométrie.

IRM : Résonance magnétique nucléaire.

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

SEP : Effets secondaires extrapyramidaux.

Anti-H2 : Anti histaminique de type H2.

APIIG : Antipsychotique de seconde génération.

AA : Antipsychotique atypique.

AT : Antipsychotique typique.

CMP : Centre médico-psychologique.

FNS : Formule de numération sanguine.

EEG : Electroencéphalogramme.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

E.H.S : Établissement hospitalière spécialisé.

ECS : Entraînement des compétences sociales

ECT : Électro convulsivothérapie

IPT: Integrated Psychological treatment.

CRT: Cognitive remediationtherapy.

RECOS : Remédiation cognitive pour patients présentant une schizophrénie ou un trouble associé.

ECT : Électro convulsivothérapie.

TMS : Stimulation magnétique transcrânienne.

EM : Entretien Motivationnel.

CHU : Centre hôpitalo universitaire.

TA : Tension artérielle.

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine.

Hbs : Hépatite b.

Hbc : Hépatite b.

Bw : Syphilis.

HCV : Hépatite C virus.

TPHA : Treponema pallidum hemagglutination assay.

OGD : Oeso-gastro-duodénale.

EPP : Électrophorèse des protéines plasmatiques.

Inj : Injectable.

IM : Intramusculaire.

SC : Sous cutané.

Amp : Ampoule.

Cp : Comprimé.

Gtte : Goutte.

Supp : Suppositoire.

X Cp / jr ou x gtte / jr etc. : Exp (2 cp / jr) = 2 comprimés par jour (une fréquence d'administration)

Liste des définitions

DSM : Un ouvrage de référence publié par l'association américaine de psychiatrie, décrivant les troubles mentaux.

OMS : Une agence spécialisée de l'organisation des nations unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948.

APA : Une société savante et professionnelle américaine de psychiatrie, responsable de plusieurs publications et ouvrages.

CIM : Une classification médicale codifiée publiée par l'OMS, classifiant les maladies et une très vaste variété de signes, symptômes, lésions, etc.

Psychose : Un trouble ou une condition anormale de l'esprit, avec pour résultat une perte de contact avec la réalité.

Démence précoce : Des états de désagrégation cognitive chronique et psychotique survenant habituellement au plus tard de l'adolescence.

Schizophrénie pseudo-névrotique : Une schizophrénie caractérisée par des pensées obsédantes ou des phobies.

Hallucination : Perception pathologique de faits, d'objets qui n'existent pas, de sensations en l'absence de stimulus extérieur.

Idées délirantes : Idées négatives et péjoratives.

Dysbindine : Une protéine constituante du complexe dystrophin-associated protein (DPC) des cellules des muscles squelettiques.

Neuréguline ou NRG : Une protéine qui joue un rôle dans la croissance première du cœur et du système nerveux.

Mégalomanie : La surestimation de ses capacités, elle se traduit par un désir immodéré de puissance et un amour exclusif de soi.

L'hippocampe : Une structure du télencéphale des mammifères. Il appartient notamment au système limbique et joue un rôle central dans la mémoire et la navigation spatiale.

Écholalie : Un trouble du langage qui consiste à répéter les dernières syllabes ou les derniers mots qui viennent d'être prononcés par un interlocuteur.

Échopraxie : Une tendance involontaire spontanée à répéter ou imiter les mouvements d'un autre individu.

Handicap psychique : Les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne par une personne souffrant d'une maladie mentale grave, essentiellement la schizophrénie et les troubles apparentés.

Morbidité : L'ensemble des effets subséquents à une maladie ou un traumatisme, souvent qualifiés de séquelles.

Comorbidité : La présence d'un ou de plusieurs troubles associés à un trouble ou une maladie primaire.

Autisme : Un trouble du neurodéveloppement humain, caractérisé par des difficultés dans les interactions sociales et la communication.

Trouble bipolaire : Anciennement nommée psychose maniaco-dépressive, est un trouble de l'humeur, caractérisé par une succession d'épisodes maniaques et dépressifs.

L'échelle d'évaluation globale du fonctionnement : Une échelle numérique (allant de 0 à 100), utilisée en psychiatrie pour évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel d'un individu.

Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDHA) : Un trouble de l'attention et du comportement, qui se manifeste chez l'enfant par des difficultés à se concentrer, une impulsivité.

Alogie : Difficulté à communiquer.

Anhédonie : Difficulté à ressentir du plaisir.

Aboulie : Manque d'énergie et de motivation.

Isolement : Retrait social.

Affect émoussé : Diminution dans l'expression des émotions.

Apragmatisme : Un déficit dans la capacité à entreprendre des actions.

Critères A : les symptômes de la phase active de la schizophrénie.

Mutisme : L'incapacité de parler dans les situations sociales.

Pharmacothérapie : Utilisation thérapeutique des médicaments.

Chimiothérapie : Usage de certaines substances chimiques pour traiter une maladie.

Psychothérapie : Traitement par des moyens psychologiques, qui se fait par des entretiens réguliers, individuels ou en groupe.

Automédication : Emploi de médicaments sans prescription médicale.

Dyskinésie : Activité motrice involontaire.

Akathésie : Impossibilité de rester assis, au repos.

Dyslipidémie : Modification anormale souvent en excès du taux des graisses dans le sang.

Galactorrhée : Ecoulement de lait hors allaitement d'un enfant.

Aménorrhée : Absence de règles ou menstruation.

Autonomie : Etat de ce qui est autonome, qui agit librement, indépendamment.

Mindfulness : Technique de psychothérapie (Thérapie cognitive).

Craving : « de l'anglais ». Besoin irrésistible de consommation d'un produit psychoactif.

La classification des médicaments (Cas cliniques):

1. Les antipsychotiques :

Les antipsychotiques typiques (Classiques) :

Largactil (Chlorpromazine). Haldol (Halopéridol). Modécate (Fluphénazine decanoate). Melleril (Thioridazine chlorhydrate)

Les antipsychotiques atypiques:

Nozinan (Lévomépromazine). Respirox (Risperidone). Abilify (Aripiprazole). Solian / Solium (Amisulpride). Olanzapine (Olanzapine).

2. Les antidépresseurs:

Escitalopram : Seroplex 10mg. Escitol 10mg

Amitryptilline: Laroxyll solution buvable 0.4%

Chapitre I

Partie théorique

Introduction :

La schizophrénie est à ces jours considérée comme une pathologie psychiatrique. Elle se différencie en cela du groupe des maladies neurodégénératives dont l'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Mais elle se distingue tout autant du groupe de la névrose en vertu de son appartenance, clairement définie à la classe de la psychose qui représente un ensemble de troubles ou une condition anormale de l'esprit évoquant le plus souvent une ou des obsessions avec pour résultat perte de contact avec la réalité.

Selon l'OMS, la schizophrénie est définie par un trouble mental sévère et chronique qui affecte plus de 23 millions de personnes dans le monde. Qui se caractérisent par des signes cliniques tels que les hallucinations auditives ou visuelles, délire de persécution, et l'absence d'émotions ou l'incapacité de planifier des actions. Les larges détériorations cognitives et notamment langagières qui sont les caractéristiques les plus représentatives, ces difficultés cognitives vont engendrer, chez ce type de patients, des dysfonctionnements sociaux tels que le retrait social ou l'isolement.

Les premiers symptômes apparaissent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte entre 18 et 28 ans, la schizophrénie peut être diagnostiquée plus tôt, mais très rarement chez les enfants et touche aussi bien les femmes que les hommes. Dans 35% des cas, elle se manifeste par des débuts aigus avec des bouffées délirantes et sur la vie entière dont l'évolution est très variable d'un individu à l'autre et d'une forme à l'autre.

En Algérie, cette maladie a connu une progression en raison du phénomène du terrorisme qui a sévit dans le pays au début des années 90, mais aussi suite aux mutations sociales rapides que connaît la société algérienne. Plus de 420.000 Algériens souffrent de schizophrénie, soit 1% de la population.

Mme Salima Khair-Eddine, Présidente de l'Association des Parents et Amis des Malades Mentaux (APAMM), a axé son intervention sur la dimension sociale de la maladie, dont la prise en charge est contrariée par la précarité de nombreuses familles.

Plus tôt le diagnostic est posé et traité, meilleur est le résultat. Il n'existe pas un diagnostic de certitude pour la schizophrénie, le diagnostic repose sur une évaluation globale de l'anamnèse de la maladie, la symptomatologie et les informations obtenues de la famille et l'entourage de la schizophrène.

De manière plus générale, la schizophrénie est fréquemment associée à d'autres troubles psychiatriques, addictives et/ou somatiques d'où la notion de comorbidité qui constitue une ouverture conceptuelle récente dans le champ de schizophrénie.

Le suicide est fréquent dans la schizophrénie, c'est le conséquent de la démoralisation dévastatrice, consécutive à des années de souffrance, cette désespérance est amplifiée par la composante dépressive. 40% des personnes atteintes tentent de suicider car c'est une maladie qui entraîne un handicap psychique majeur.

Cette maladie est corrélée à la violence criminelle. Les personnes souffrant de schizophrénie développent ainsi fréquemment une dépendance à une substance psychotrope, ce qui peut les pousser plus facilement vers le passage à l'acte criminel.

Le traitement standard de la schizophrénie consiste en des traitements neuroleptiques souvent en combinaison avec une prise en charge psychothérapique et sociale. L'hospitalisation à long terme est de moins en moins fréquente avec l'apparition des traitements médicamenteux.

Les neuroleptiques typiques et atypiques, également appelés « antipsychotiques » sont le traitement psychiatrique standard de la schizophrénie et de la psychose. Ils ne guérissent pas la maladie mais diminuent les symptômes pendant un à deux ans. Les données sont insuffisantes pour évaluer leur efficacité au-delà de 2 ans. Ils peuvent présenter des effets secondaires graves comme l'obésité et la diminution de la masse cérébrale. Ils peuvent être associés à d'autres psychotropes (par exemple : anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs) pour traiter les troubles associés.

Les troubles cognitifs associés à la schizophrénie sont à la fois très peu accessibles aux traitements usuels et à l'origine d'un handicap sévère. Or, la remédiation cognitive a montré qu'elle pouvait diminuer ces troubles cognitifs et leurs conséquences.

Les traitements psychosociaux ont pour but d'aider la personne atteinte et sa famille à faire face à la maladie et aux problèmes qu'elle occasionne. Les interventions psychosociales visent à permettre aux malades d'acquérir ces compétences indispensables. Elles les aident à se fixer des objectifs dans les aspects les plus importants de leur vie et à travailler à leur réalisation.

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 financier. L'évolution peut se faire dans 50 % des cas vers les rechutes qui sont dues principalement à la mauvaise observance thérapeutique.

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 hospitalisations.

I. Schizophrénie :

I.1. Définition :

Le terme " schizophrénie " proposé en 1911 par le psychiatre suisse Eugène Bleuler, tire ces origines de deux racines grecque, " schizo " et " phrènia " qui signifie respectivement " scinder " et " esprit ", cette scission de l'esprit est caractérisée chez le patient par une impression d'être assailli d'informations qu'il ne peut ni intégrer ni filtrer.

La schizophrénie est un trouble mental sévère et chronique appartenant à la classe des troubles psychotiques qui représentent un ensemble de troubles ou une condition anormale de l'esprit évoquant le plus souvent une ou des obsessions avec pour résultat perte du contact avec la réalité. Ces psychoses ont trois caractéristiques en commun " la scission des fonctions psychiques en complexes indépendants ce qui compromet l'unité de la personnalité qui est exprimée par des vécus délirants et hallucinations, des troubles affectifs qui se manifestent par des symptômes dits négatifs tels qu'aboulie, apathie, retrait social et enfin la désorganisation de la pensée avec troubles formels de l'idéation, du langage et la désorganisation du comportement".

La schizophrénie apparaît le plus souvent au début de la vie d'adulte, période où se construisent les bases d'une carrière professionnelle et d'un réseau de relations affectives durables. La maladie évolue en général avec des rechutes de psychose aiguë dans les premières années puis se stabilise avec des symptômes résiduels d'intensité variables selon les sujets. Entre l'apparition des premiers symptômes et la stabilisation sous traitement, les schizophrènes perdent fréquemment le contact avec leurs amis et leurs relations sociales se réduisent. Pourtant, si le diagnostic est posé tôt, les médicaments et les dispositifs du soutien permettent à de nombreux malades de rester autonomes et de mener une vie affective et professionnelle normale, le pronostic dépend surtout de la qualité du soutien psychosocial, de l'accès aux soins et de l'adhérence aux prises en charges proposées.

I.2. Historique :

Dans la sixième édition de son traité (1889), le psychiatre Emil Kraepelin est le premier, qui a défini la démence précoce comme psychose chronique survenant chez un adolescent ou un jeune adulte caractérisée par de graves troubles intellectuels et affectifs avec une évolution progressive vers un effondrement psychiques. Selon lui l'évolution déficitaire était inéluctable.

Plus tard, Eugène Bleuler, médecin chef de la chaire de psychiatrie à l'université de Zurich, propose dans son ouvrage *Dementia praecox* ou groupe de schizophrénies publié en 1911 de grouper un certain nombre de troubles psychiatriques, décrits sous le nom de schizophrénie (du grec *skhizein*, fendre, et *phrèn*, esprit), Bleuler se démarquait de cette conception en considérant cette affection non comme une maladie déméntielle précoce, mais comme un groupe syndromique caractérisé par un critère clinique fondamentale « La dislocation ou

dissociation des fonctions psychiques ». Par schizophrénie, Eugen Bleuler désignait toutes les affections mentales présentant comme caractère essentiel une dissociation des fonctions psychiques, avec perte de l'unité de la personnalité et sentiment de perte de l'intégrité corporelle, rupture du contact avec la réalité (idées délirantes, hallucinations) et tendance à s'enfermer dans un monde intérieur (repli autistique). Par opposition à Kraepelin, Bleuler réfutait le critère évolutif et considérait l'évolution d'allure démentielle comme une conséquence secondaire de la maladie, en soulignant même la possibilité de rémissions symptomatiques, voire de guérisons.

Dans les années suivantes, ces descriptions princeps de la schizophrénie ont été remaniées par de nombreux auteurs. Jusqu'aux années 1980 et à la réactualisation de modèle dichotomique par Crow en 1980, Nancy Andreasen en 1982 ou Carpenter en 1988 se sont succédées diverses dénominations de la schizophrénie.

En fait, entre une multiplication de définitions plus ou moins opérationnelles des maladies schizophréniques, directement issues de l'observance clinique et des tentatives de modélisation en deux, trois, « voire plusieurs sous-groupes de schizophrénie », chacun s'accorde à reconnaître qu'en l'absence du marqueur spécifique, aucun système de critères pour les schizophrénies ne peut prétendre à une validité absolue.

Les formes typiques sont d'un grand intérêt pour la réflexion physiopathologique et les travaux de recherche, mais la réalité clinique est souvent plus complexe et nuancée. Dans sa pratique quotidienne, le spécialiste se heurte au caractère parfois déconcertant, imprévisible, de formes morbides éloignées des modèles nosographiques. Ainsi les critères précis et étroits permettant de classer les schizophrénies dans les manuels diagnostiques ne rendent-ils que partiellement compte du problème des modes d'entrée dans la schizophrénie (bouffée délirante aiguë, dépression atypique), de certaines formes cliniques atténuées ou frontière (schizophrénie pseudo-névrotiques), des rapports des maladies schizophréniques avec certains troubles de la personnalité (personnalités limites, schizotypique) ou encore de leur intrication à la symptomatologie thymique (schizophrénie dysthymique, dépression post psychotique, etc.).

I.3. Epidémiologie :

La schizophrénie est une maladie qui concerne environ 1% de la population mondiale, mais les chiffres observés peuvent varier selon les critères diagnostiques utilisés et les populations étudiées. Les études de population ne permettent pas d'évaluer l'incidence de la schizophrénie en raison d'un taux annuel de morbidité faible. La prévalence se retrouverait entre 0.3% et 0.7% (étude européenne), les chiffres les plus bas ont été constatés aux Etats-Unis 0.3% et 600 000 personnes en France.

Selon une étude réalisée en décembre 2019 a révélé que plus de 420 000 Algériens et 5000 jeunes Algériens souffrent de schizophrénie, soit 1% de la population. Cette maladie est en constante augmentation ces dernières années en Algérie, ont fait remarquer les psychiatres. En Algérie, les chiffres exacts restent inconnus, en raison de l'absence d'une étude épidémiologique sur cette maladie. Les spécialistes présents lors de « First Janssen Schizophrenia Prevention Day », un événement organisé par les laboratoires Janssen, en

collaboration avec le ministère de la Santé, ont mis le doigt sur le problème de la prise en charge des personnes souffrant de schizophrénie. Bien que la situation en Algérie est plus ou moins avantageuse en comparaison a d'autre pays dans le monde (1%), il n'en demeure pas moins, que les spécialistes estiment que le problème réside notamment en matière de remédiation cognitive et la réinsertion sociale des malades dans les services de psychiatrie, ont-ils expliqué.

L'incidence annuelle est de 2 à 3 nouveaux cas pour 10 000 personnes par an, ce qui représente près de 3 millions de sujets atteints et 90000 nouveaux cas par an en Europe.

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 socioculturelles.

L'espérance de vie des patients est en moyenne de 10 ans, inférieure à celle de la population générale, 40% des personnes qui sont atteintes tentent de se suicider et 10 % de toutes les personnes atteintes de schizophrénie mettent fin à leurs jours.

La schizophrénie est principalement une pathologie de l'adulte jeune. Selon les définitions adoptées (pour revue, Keshavan et Schooler, 1992,). Dans la majorité des cas, elle débute entre l'âge de 18 et 28 ans. En général, l'âge de début étant très dépendant du sexe, 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. De toutes les différences sexuelles relevées dans la schizophrénie, celles qui concernent l'âge de début de la maladie sont les mieux documentées de ces différents travaux il ressort clairement que la schizophrénie survient environ trois à cinq ans plus tôt chez l'homme que chez la femme. Le sexe ratio de l'incidence de la maladie varie en fonction de l'âge :

- Entre 15 et 25 ans : Il est de 2 pour 1 en faveur des hommes.
- Entre 25 et 35 ans : Il est de 1 pour 1 pour les deux sexes.
- Entre 35 et 45 ans : Il est de 1 pour 2 en faveur des femmes.

Plusieurs recherches indiquent une tendance à l'efflorescence de symptômes positifs plus abondants et à une plus forte prévalence des symptômes thymiques chez la femme, alors que chez l'homme les symptômes négatifs semblent plus fréquents.

Les études de l'évolution au long cours de la schizophrénie ont été abordées plus haut, selon « Angermeyer et collaborateurs 1990 », approximativement la moitié d'entre elles est en faveur d'une évolution moins sévère chez les femmes, avec moins de rechutes, moins d'hospitalisations, des séjours de plus courte durée et une meilleure adaptation sociale, (échantillon de 346 patients, 61% des hommes ne vivaient pas en couple après l'âge de 25

ans). Les équipes de psychiatrie sont au cœur de la prévention du suicide pour les personnes souffrant de schizophrénie. Plus de 10 % de l'ensemble des suicides surviennent pendant la première année de la maladie, un tiers des suicides des personnes touchées par la schizophrénie ont lieu durant l'hospitalisation, un tiers dans le mois qui suit la sortie de l'hôpital. Les résultats ont révélé des taux de suicide élevés chez les malades hospitalisés. Les suicides étaient plus fréquents dans la première semaine suivant l'admission du patient à l'hôpital et dans la période de préparation de sa sortie de l'hôpital. Les mauvaises nouvelles apprises par le patient durant son séjour sont fréquentes et leur impact ne doit pas être sous-estimé.

I.4. Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM :

I.4.1. Définition :

Le DSM, le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, en Anglais Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), propose depuis plus de 60 ans une classification des troubles mentaux. Son histoire, rythmée par de grandes étapes dans son contenu, aussi par l'expression de divergences inhérentes à tout système de classification. Conçu comme un guide à la pratique quotidienne des professionnels de la santé mentale, le DSM est un ouvrage de référence. Initialement outil de communication et de classification interne de l'APA, son élaboration et son impact sont internationaux dans les faits depuis le DSM- III (1980).

La 5ème édition du DSM, compatible avec la classification internationale des maladies de l'OMS (CIM), présente des améliorations et évolutions dans un esprit fidèle à celui des précédentes versions, permettant à tous les acteurs de la santé mentale d'adopter un langage commun.

I.4.2. Un langage commun pour définir, communiquer et partager :

Le DSM présente la particularité, depuis 1952, de ne jamais rester figé, mais de s'adapter aux exigences psychiatriques, évolutions scientifiques et mutations contextuelles dans lesquelles il s'intègre. Emanant d'un groupe d'experts internationaux, le DSM-5 paru en 2013 aux Etats- Unis et publié aujourd'hui dans sa version française grâce au travail de 5 directeurs de la traduction, 52 traducteurs et 2 conseillers québécois, tente de décrire les troubles mentaux de façon systématique « caractères diagnostiques, prévalence, évolution, facteurs de risque et pronostique ». Au-delà de la classification qu'il propose, il se veut également un outil de collecte et de diffusion de statistiques précises en santé publique sur la morbidité et la mortalité des troubles mentaux.

Il est utilisé par des acteurs de santé de tous horizons, il permet d'adopter un langage commun pour communiquer sur les caractéristiques essentielles de troubles mentaux présentés par les patients. 'Psychiatres, psychologues, travailleurs sociaux, personnel

soignant, ergothérapeutes, cliniciens, chercheurs, étudiants'', tous sont amenés à s'y référer dans leur pratique quotidienne et dans des situations cliniques variées.

I.4.3. L'histoire d'une classification synonyme d'évaluation et d'adaptation (1952-2013, 7 versions) :

- 1952 DSM-I, 1968 DSM-II : Le pragmatisme
- 1980 DSM-III, 1987 DSM-III R : La rupture
- 1994 DSM-IV, 2000 DSM-IV-TR : La continuité
- 2013, DSM-V DSM-5 : L'évolutivité

I.4.4. Le DSM5 version française :

Le DSM-5, qui intègre de nombreuses innovations, dont la prise en compte d'une perspective " développement " est présentée comme un texte susceptible d'être modifié fréquemment, grâce à la réactivité apportée par les supports électroniques. Cette évolutivité suggère aussi la labilité du produit actuel.

IL est le fruit de 12 années du travail impliquant des centaines experts internationaux dans tous les domaines de la santé mentale, Cet ouvrage de référence propose une classification des troubles mentaux, tous décrits de façon claire, concise et systématique ce qui est nouveau dans le DSM-5.

Les troubles apparus dans l'enfance sont pris en compte dans une perspective développementale et longitudinale, ce qui aboutit à un chapitre sur les troubles neurodéveloppementaux et à la définition d'un " trouble du spectre de l'autisme ". Afin de permettre une approche globale et intégrative des patients, rend systématique l'approche axiale des patients porteur de pathologies psychiatriques. Il retient pour cela cinq axes d'analyse incluant :

- Axe I : Les troubles majeurs cliniques.

Ils incluent la dépression, les troubles anxieux, les trouble bipolaire, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les troubles du spectre autistique, l'anorexie mentale, la boulimie et la schizophrénie.

- Axe II : Les troubles de la personnalité et le retard mental.
- Axe III : Aspects médicaux ponctuels et troubles physiques.
- Axe IV : Facteurs psychosociaux et environnementaux.
- Axe V : Fonctionnement global (tel que mesuré par l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement).

II. Les hypothèses étiopathologiques de la schizophrénie :

La recherche en génétique n'a pas encore permis d'identifier un gène qui serait à l'origine de la schizophrénie. En fait, aucun examen médical ne permet d'établir avec certitude son origine. Au cours des années, un certain nombre de théories ont été émises sur les facteurs possibles de la schizophrénie. La plupart d'entre elles n'ont toutefois pas été corroborées par des études approfondies. La recherche reconnaît aujourd'hui que la maladie ne peut s'expliquer par un facteur simple et unique, mais qu'il existe plutôt plusieurs facteurs d'importance variable, qui interagissant les uns avec les autres, provoquent l'apparition et les éventuelles rechutes de cette maladie complexe.

II.1. Les facteurs biologiques :

II.1.1. L'hypothèse dopaminergique :

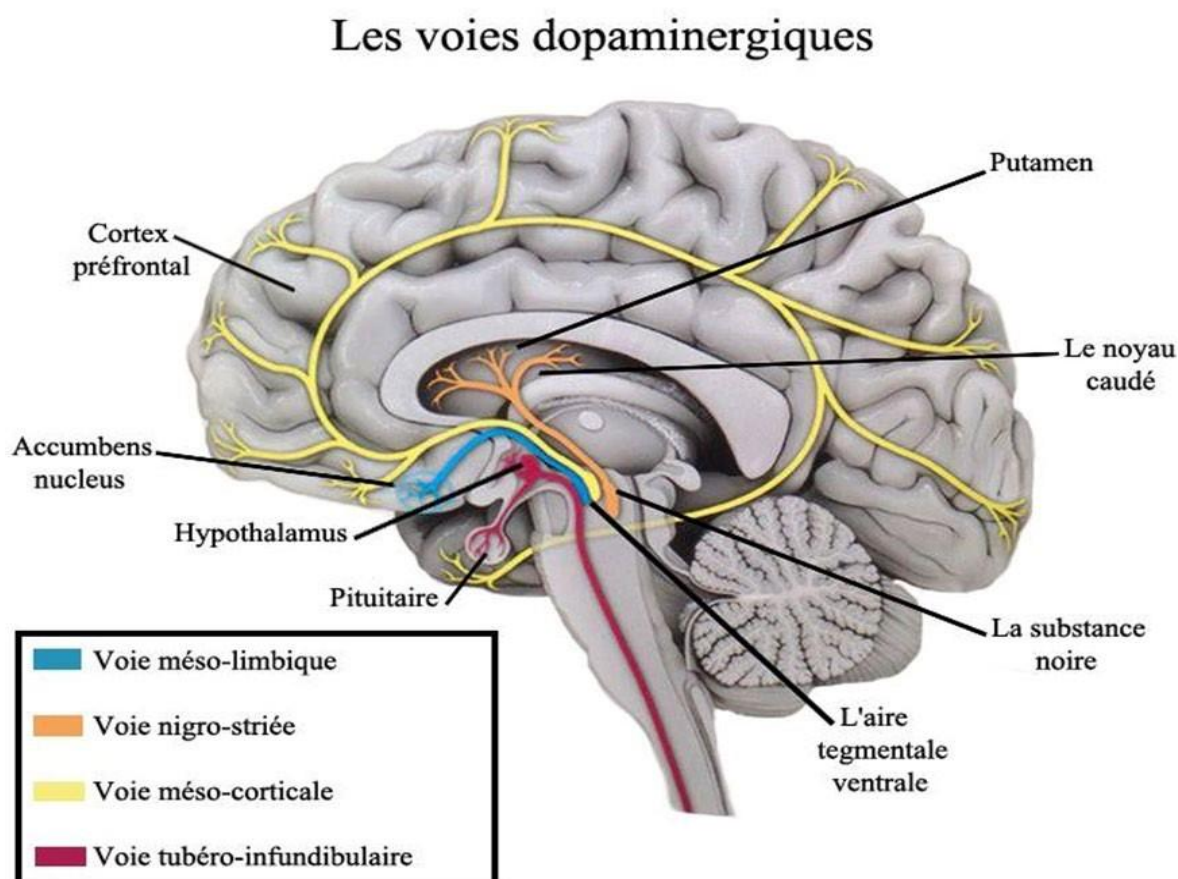


Figure 1 : Schématisation des voies dopaminergiques.

Quatre 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 méso corticale 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 tubéro-infundibulaire 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 positifs.

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

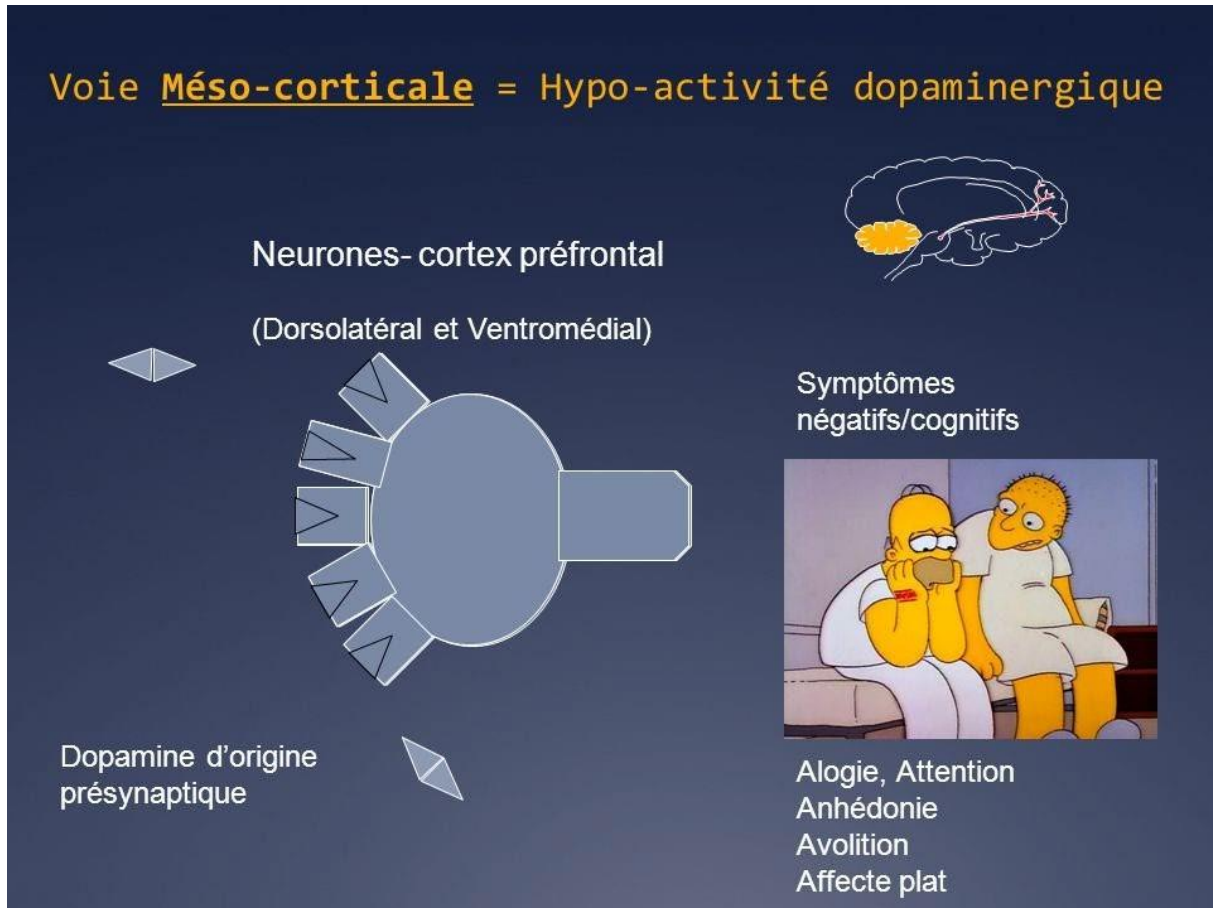


Figure 3 : L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie : Symptômes négatifs et cognitifs.

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 (The dorsolateral prefrontal cortex) pour réguler la cognition et les fonctions exécutives et au VMPFC (The ventromedial prefrontal cortex) 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 défaillante.

II.1.2. L'hypothèse sérotoninergique :

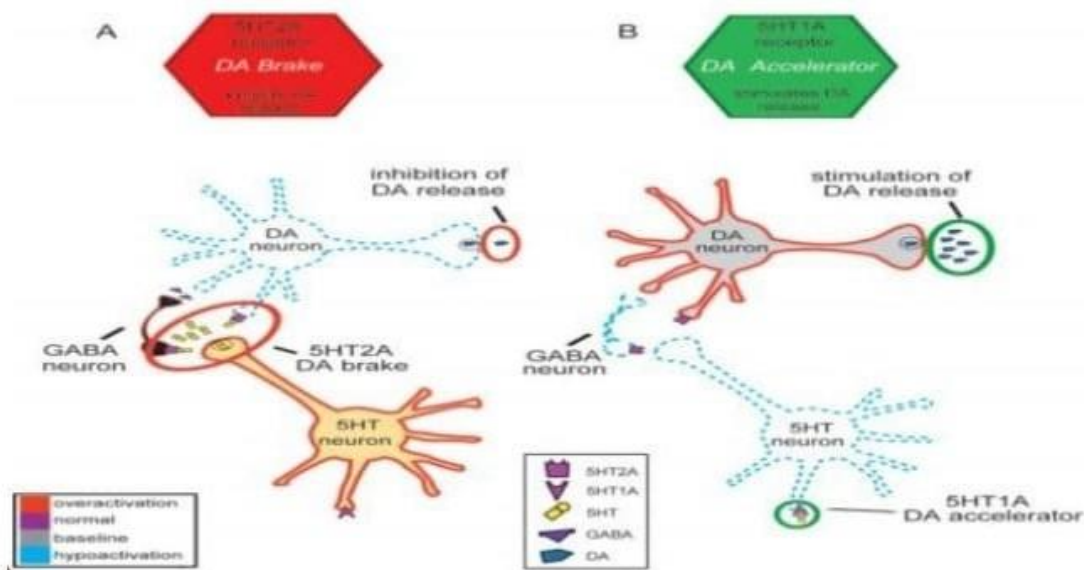


Figure 4 : Actions contraires des récepteurs 5HT1A et 5HT2A sur la libération de la dopamine.

La sérotonine (5-hydroxytryptamine 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 :

- 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 gabaergiques, la libération de la DA est diminuée directement ou par inhibition de la libération GABA.

- 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 DA.

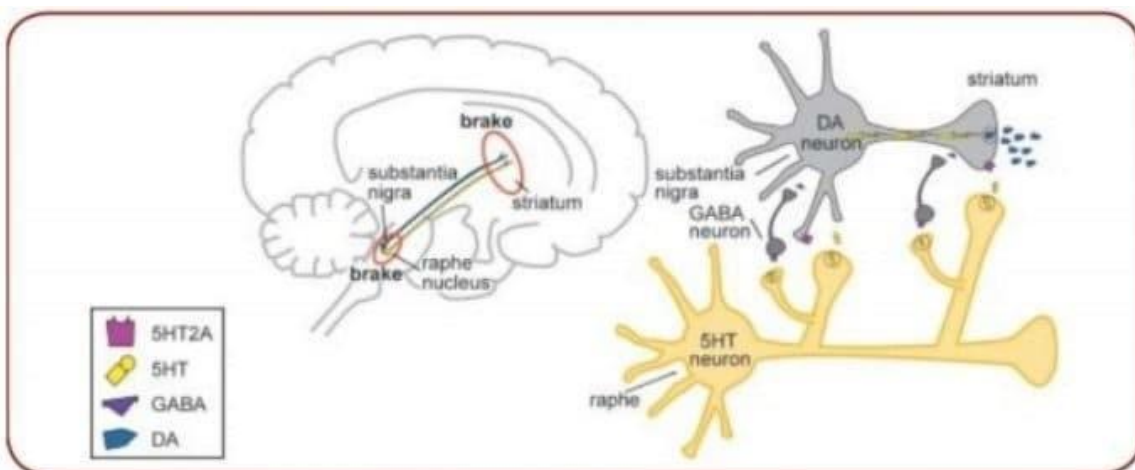


Figure 5 : Régulation de la libération de la DA par la sérotonine au niveau du voie nigrostriatale.

Dans la voie nigrostriatale, l'interaction sérotonine (5HT) -dopamine (DA) médies 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 libérée dans le striatum.

Lorsque 5HT est libéré de projections de raphés vers le substantia nigra, il stimule les récepteurs 5HT2A somatodendritiques postsynaptiques sur les neurones dopaminergiques et gabaergiques. 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 Axo axonal ou par neurotransmission volumique entre les bornes axonales du 5HT et dopamine, elle stimulera les récepteurs 5HT2A postsynaptiques sur les neurones dopaminergiques et gabaergiques, conduisant à une diminution de la libération axonale.

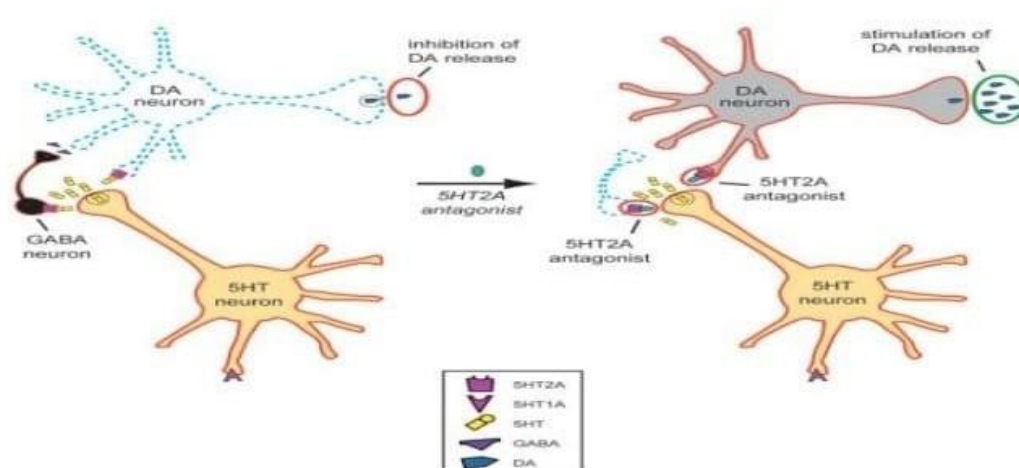


Figure 6 : Blocage de la récepteur 5HT2A somatodendritique provoque l'augmentation de la libération de la DA.

Si la stimulation des récepteurs 5HT2A conduit à une diminution de la libération de la 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 dopaminergiques postsynaptiques ou en bloquant les récepteurs 5HT2A sur les interneurones GABA.

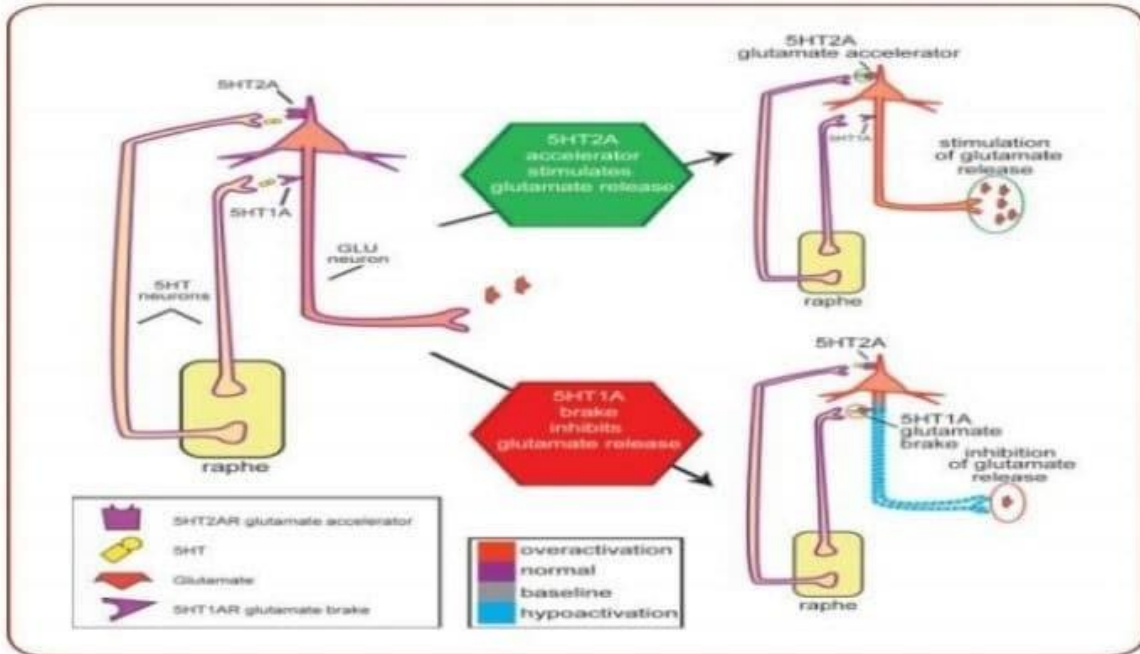


Figure 7 : La sérotonine module aussi la libération corticale du glutamate.

La stimulation des récepteurs 5HT2A et 5HT1A conduit également à une modulation opposée de la libération du glutamate cortical, mais elle est contraire aux actions de ces mêmes récepteurs la de sérotonine lors de la libération de la dopamine. Ici, la stimulation des récepteurs 5HT2A situés sur les corps cellulaires du glutamate induit une augmentation de la libération du glutamate, agissant comme un accélérateur du glutamate. La stimulation des récepteurs 5HT1A situés sur des axones du glutamate inhibe la libération du glutamate, agissant comme un frein du 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.

II.1.3. L'hypothèse glutamatergique :

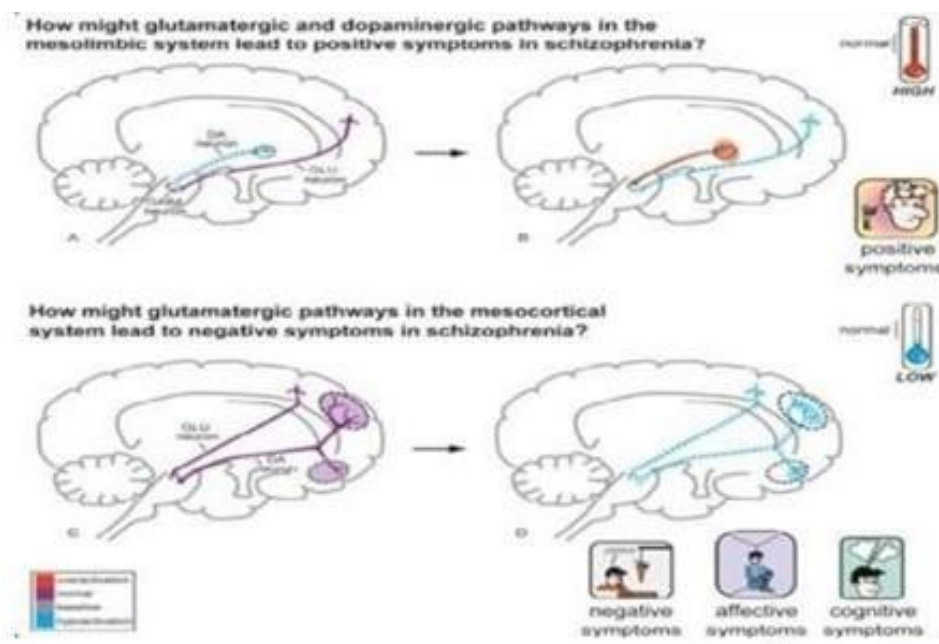


Figure 8 : Rôle du glutamate dans la schizophrénie.

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 l'irritabilité sociale 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 schizophrénie.

II.1.4. L'hypothèse neurodéveloppementale :

Une réponse claire pourrait venir de la mesure de la densité neuronale, notamment dans l'hippocampe, le gyrus para hippocampique 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 nue, 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.

II.2. Les facteurs génétiques :

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 polygénique.

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 schizophrènes.

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 neuroguiline 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 récurrentes.

II.3. Les facteurs socio-environnementales :

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence l'implication de facteurs environnementaux et sociaux (en particulier la vie en milieu urbain) dans l'augmentation du risque de la survenue d'une pathologie schizophrénique chez les sujets vulnérables. Mais l'observation de la présence de la schizophrénie dans toutes les cultures et sous toutes les latitudes fait ombrage à l'émission d'une causalité socio-environnementale universelle.

Les facteurs environnementaux sont classés en facteurs psychosociaux et facteurs non psychosociaux.

II.3.1. Les facteurs psychosociaux :

Traditionnellement pour le psychiatre, l'environnement c'est avant tout le milieu socio familial et les conditions de vie, passées et présentes des patients.

- Les facteurs sociodémographiques :

- Le rôle du sexe.
- L'âge maternel avancé : Au moment de la grossesse, augmente le risque de schizophrénie. Là encore, cela peut signifier soit que la relation mère/enfant est notablement affectée par l'âge maternel, soit que des facteurs biologiques liés à une grossesse.
- Le célibat.
- Un petit nombre d'expériences professionnelles.
- Une domiciliation dans des lieux socialement défavorisés milieu urbain, immigration récente, la pauvreté. le tout étant particulièrement sensible chez les patients du sexe masculin.

- Les facteurs de communication :

- Les interactions précoces parents/enfants : La qualité des communications parents/enfants et inter parentale durant l'enfance des patients, c'est-à-dire 10 ou 20 ans plus tôt. De fait, les parents des enfants qui développent ultérieurement une schizophrénie, présentent d'emblée des caractéristiques psychologiques particulière.
- La survenue d'événement de vie stressante.
- Un degré trop élevé d'exigences sociales. Une hypostimulation sociale et une sur médication semblent à même d'accroître les conséquences de la maladie.

II.3.2. Les facteurs non psychosociaux :

Pour le biologiste, au contraire, l'environnement est constitué de nombreux facteurs exogènes et endogènes, qui peuvent être de nature biologique ou physique.

- Agents infectieux : Le rôle étiologique a été présenté au décours de la terrible pandémie grippale de 1918 « de nombreux individus victimes de la grippe espagnole ont développé des états psychiatriques, et particulièrement des tableaux évoquant la schizophrénie».
- Agents toxiques : Parfois l'origine d'une décompensation psychotique du type schizophrénique, ordinairement les drogues illicites, des amphétamines, voire du l'alcool.

III. Les types de la schizophrénie :

Selon le DSM IV, il existe cinq types de schizophrénie :

III.1. Type paranoïde :

La caractéristique essentielle du type paranoïde de la schizophrénie est la présence d'idées délirantes ou d'hallucinations auditives prononcées dans un contexte de relative préservation du fonctionnement cognitif et de l'affect. Les idées délirantes sont typiquement des idées délirantes de persécution ou mégalomaniaques ou les deux, mais d'autres thèmes délirants peuvent également se rencontrer (p. ex., idées délirantes de jalousie, mystiques, ou somatiques). Les idées délirantes peuvent être multiples, mais s'organisent en général autour d'un thème cohérent. Les hallucinations sont également typiquement reliées au contenu du thème délirant.

Parmi les caractéristiques associées, on peut citer l'anxiété, la colère, une attitude distante, et la quérulence. Le sujet peut avoir une attitude hautaine et condescendante et ses relations interpersonnelles, soit ont un caractère formel et compassé, soit sont d'une extrême intensité. Les thèmes de persécution peuvent prédisposer le sujet à des gestes suicidaires, et des idées délirantes mégalomaniaques accompagnées de colère peuvent prédisposer l'individu à la violence. Le trouble a tendance à débiter plus tard dans la vie que les autres types de schizophrénie, et ses caractéristiques distinctives seraient plus stables dans le temps. Ces sujets présentent habituellement peu ou pas d'altérations aux tests neuropsychologiques ou aux autres tests cognitifs. Certaines données suggèrent que le pronostic du type paranoïde peut être considérablement plus favorable que celui des autres types de schizophrénie, surtout en ce qui concerne le fonctionnement professionnel et la capacité à vivre (la façon indépendante).

III.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. Le discours désorganisé peut s'accompagner d'une niaiserie et de rires qui n'ont pas de relation directe avec le contenu du discours. La désorganisation comportementale (c.à.d. la perte des comportements dirigés vers un but) peut conduire à de sévères perturbations des aptitudes à réaliser les activités de la vie quotidienne (p. ex., prendre une douche, s'habiller, ou préparer un repas). Les critères du type catatonique de la schizophrénie ne sont pas remplis et les idées délirantes ou les hallucinations, si elles sont présentes, sont fragmentaires et ne s'organisent pas en un thème cohérent.

Les caractéristiques associées incluent des grimaces, des maniérismes et d'autres bizarreries du comportement. On peut noter une altération des performances à des tests neuropsychologiques et cognitifs variés.

III.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 une échopraxie. L'immobilité motrice peut se manifester par une catalepsie (flexibilité cireuse) ou une stupeur. L'activité motrice excessive est sans but apparent et n'est pas influencée par les stimulus externes. Il peut y avoir un négativisme extrême se manifestant par le maintien d'une position rigide résistant aux tentatives de mobilisation ou une résistance à toutes les instructions. Les singularités du mouvement volontaire se manifestent par l'adoption volontaire de positions inappropriées ou bizarres ou par des grimaces prononcées.

III.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 catatonique.

III.5. Type résiduel :

Le type résiduel de la schizophrénie doit être utilisé quand il existe au moins un épisode de schizophrénie dans les antécédents, alors que le tableau clinique actuel ne comporte pas de symptômes psychotiques positifs manifestes (par exp, idées délirantes, hallucinations, discours ou comportement désorganisé). On peut mettre en évidence que l'affection est toujours présente d'après l'existence de symptômes négatifs (par exp, affect abasé, pauvreté du discours, ou perte de volonté) ou de deux ou plusieurs symptômes positifs atténués (par exp, comportement excentrique, discours légèrement désorganisé, ou croyances bizarres). S'il existe des idées délirantes ou des hallucinations, celles-ci ne sont pas au premier plan et ne s'accompagnent pas d'une charge affective importante. L'évolution du type résiduel peut être limitée dans le temps et représenter une transition entre un épisode floride et une rémission complète. Cependant, il peut également être présent de façon continue pendant plusieurs années, avec ou sans exacerbations aiguës.

Mais dans le DSM-V, ces types ont été éliminés. Ils sont remplacés par une approche dimensionnelle, qui décrit la sévérité des symptômes du critère A afin de capturer l'hétérogénéité importante dans les types et la sévérité des symptômes.

IV. Les phases de la schizophrénie :

La schizophrénie connaît une évolution variable, selon les individus. Les différentes phases de la maladie sont marquées par des caractéristiques spécifiques :

IV.1. Prodrome ou phase prodromique :

Le premier épisode survient généralement de manière inattendue. Cela ne veut toutefois pas dire qu'il ne s'est pas annoncé, mais les premiers signes sont trop vagues pour que l'on pense d'emblée à la présence d'une psychose, même si rétrospectivement, on a parfois l'impression d'avoir identifié certains signes. On appelle prodrome ou phase prodromique, la période au cours de laquelle les signes avant-coureurs de la maladie se manifestent. Un comportement inhabituel, une tendance à l'isolement, un laisser-aller général, des tendances dépressives, sont évocateurs de perturbations psychiques qui s'installent insidieusement. Le meilleur indice de l'émergence de la maladie, c'est le sentiment partagé par les proches qu'un changement s'opère dans la façon d'être de la personne. Les parents peuvent avoir le sentiment de ne pas reconnaître leur enfant.

Ce changement peut s'accompagner d'autres symptômes, entre autres, une plus grande difficulté à se concentrer sur un travail ou une tâche précise, une plus grande irritabilité lorsque la personne est en société ou lorsqu'elle doit affronter une situation imprévue, une propension plus ou moins grande à être fatiguée, un sentiment de crainte ou d'angoisse que rien ne justifie, des pertes de mémoire, l'impression que son esprit est submergé d'éléments d'information dénués de sens.

La psychose n'est habituellement pas encore présente à ce moment.

IV.2. Phase active ou aiguë :

On appelle phase active de la maladie, les périodes où les symptômes positifs de la maladie se manifestent de façon aiguë. Les délires, les hallucinations, les sentiments d'étrangeté, les comportements bizarres sont, entre autres, des manifestations que l'on retrouve habituellement dans ces périodes pathologiques. On dit alors que la personne est en crise et dans ce cas, elle a absolument besoin d'être soignée. Une hospitalisation est souvent indispensable, car les symptômes peuvent devenir d'une gravité telle que des soins particuliers doivent être prodigués par une équipe médicale spécialement formée.

IV.3. Phase résiduelle :

La phase résiduelle est la période qui suit un épisode aigu de la maladie. Grâce à une médication adéquate, la personne retrouve habituellement un certain équilibre, ne conservant que des signes minimes de la maladie. Les symptômes positifs sont grandement atténués,

sinon complètement disparus, mais des symptômes négatifs peuvent perdurer de façon chronique. À cette étape de la maladie, la personne éprouve surtout des difficultés à vivre pleinement ses engagements habituels : elle a tendance à se tenir à l'écart, éprouve des difficultés à établir des liens affectifs, manifeste une certaine incapacité à s'inscrire dans une démarche de réinsertion socioprofessionnelle et en même temps, elle conserve un rythme de vie acceptable, loin du désarroi affectif qu'elle a connu dans la phase aiguë de sa maladie.

IV.4. Phase de rétablissement :

La personne atteint la phase de rétablissement lorsque son état se stabilise. Les symptômes sont alors contrôlés et la personne peut reprendre son pouvoir d'agir. Cette période de stabilisation est propice, sinon essentielle, à l'élaboration d'un plan global du suivi, de réinsertion sociale et d'aménagement des relations familiales. Les capacités de la personne s'étant améliorées, elle pourra entreprendre un programme de réhabilitation, un programme visant à retrouver son autonomie fonctionnelle, faire un retour aux études ou au travail, être alors en mesure d'avoir une vie la plus satisfaisante possible.

Le rythme de rétablissement varie selon les individus, il est toutefois important de souligner que pour toute personne souffrant de schizophrénie, la prise de médicaments est nécessaire au maintien de sa stabilité, même en l'absence de symptômes.

IV.5. Rechute :

Les actions soignantes, sociales et familiales mises en œuvre lors de la période de stabilisation n'empêchent pas toujours la personne de faire une rechute. Dans la plupart des cas, la réapparition des symptômes est liée à des manquements dans la fidélité au traitement ou à l'abandon de la médication, une rechute peut aussi être due au processus pathologique sous-jacent de la maladie, sans qu'on puisse identifier une cause déclenchante. Parfois, à la suite d'un événement déstabilisant, la personne peut reproduire les mêmes schémas comportementaux et relationnels qu'au début de la maladie, lors de la phase prodromique. Dans d'autres situations, ce sont des symptômes jusqu'alors inexistantes qui apparaissent. Bien que les symptômes varient d'une personne à l'autre, il faut penser à une rechute lorsque la personne est à nouveau préoccupée par des pensées inhabituelles ou bizarres. Les symptômes avant-coureurs d'une rechute sont les mêmes que ceux qui apparaissent pendant la phase prodromique.

La schizophrénie est une maladie épisodique et récurrente et chaque crise engendre une détérioration de l'état de la personne. Il est donc important de prévenir les rechutes par la prise de médicaments de façon continue et les traitements psychosociaux.

V. La clinique :

Le diagnostic de la schizophrénie repose sur l'association de symptômes appartenant à trois grandes dimensions : Positive, négative et désorganisée. Les signes appartenant à une quatrième dimension, dite « neurocognitive », ne contribuent pas à un diagnostic du fait de leur absence de spécificité, mais ils jouent, en revanche, un rôle très marqué dans le handicap psychique et la perte d'autonomie associée à la schizophrénie.

V.1. Les symptômes positifs :

Les symptômes positifs sont des manifestations qui s'ajoutent aux fonctions mentales habituelles d'un individu et à ses pensées. Ils apparaissent au cours de la phase aiguë de la maladie (qu'on appelle parfois la décompensation psychotique) et amènent la personne à avoir des comportements et une conduite parfois incompréhensible aux autres.

Les symptômes les plus fréquents sont :

- Modifications dans les perceptions : Hallucinations psychiques, auditives, visuelles, olfactifs et tactiles.
- Modifications dans la pensée et les croyances : Délire, propos incohérents.
- Modifications du comportement : Désorganisation, bizarrerie.

V.2. Les symptômes négatifs :

Les Symptômes négatifs, plus difficiles à déceler, traduisent des pertes des fonctions normales, une dégradation des aptitudes habituelles. Ils constituent un manque chez la personne, une absence de comportements attendus, comme si un mécanisme central normalement présent faisait défaut. On peut les percevoir comme un « déclin », une dégradation des aptitudes habituelles. Les symptômes négatifs apparentés à la schizophrénie sont souvent confondus avec de la paresse. Ils ont parfois l'apparence, mais ils sont, en fait, une manifestation de la maladie et ils se traduisent par une incapacité de passer à l'action. Les symptômes négatifs apparaissent habituellement avant les symptômes positifs et peuvent persister, même après la phase aiguë de la maladie. Ils ne sont pas souvent reconnus comme des signes avant-coureurs de la maladie et peuvent être confondus avec certains comportements rencontrés à l'adolescence.

Les plus fréquents sont :

- Difficulté à communiquer (alogie).
- Difficulté à ressentir du plaisir (anhédonie).
- Manque d'énergie et de motivation (aboulie).

- Pauvreté de la pensée.
- Retrait social (isolement).
- Diminution dans l'expression des émotions (affect émoussé).
- Un déficit dans la capacité à entreprendre des actions (apragmatisme).

V.3. La désorganisation :

La désorganisation se caractérise par une incapacité à construire un comportement ou un discours cohérent. Elle affecte donc les actes, aussi bien que le langage, et se manifeste par la mise en Œuvre d'actions bizarres ou incohérentes, de propos irrationnels ou n'ayant pas de rapport avec le contexte, l'utilisation de néologismes ainsi que la présence de troubles syntaxiques. Le concept de désorganisation est apparenté à la dissociation de Bleuler et la discordance de Chaslin. La dissociation désigne le trouble des associations, sous-jacent aux anomalies des pensées, du discours, du comportement et des émotions observées dans la schizophrénie. La discordance caractérise la nature contradictoire de certaines émotions, décisions ou actions parfois associées à la schizophrénie. La discordance a été interprétée comme découlant de la dissociation. Pour Bleuler, la dissociation constituait l'un des symptômes fondamentaux de la schizophrénie. Outre le trouble des associations, ils comprennent l'ambivalence, l'autisme et la présence d'affects inappropriés.

V.4. Les troubles cognitifs :

Les troubles cognitifs de la schizophrénie sont aujourd'hui au cœur d'un débat s'interrogeant sur leur possible intégration en tant que critère diagnostique à part entière. Ils concernent essentiellement les fonctions exécutives, la mémoire du travail et l'attention, mais également la cognition sociale. Ces troubles sont très invalidants et ont d'importantes répercussions sur la vie sociale et fonctionnelle des patients. Ils sont d'autant plus conséquents qu'ils sont, à l'instar des symptômes négatifs, très peu améliorés par les traitements médicamenteux actuels. Ainsi, ces symptômes sont depuis quelques années des cibles du choix de la plupart des traitements et nouvelles thérapeutiques de la schizophrénie. Au niveau neurophysiologique, ces troubles sont également associés à une hypo-activation frontale et à des dysfonctionnements des aires fronto-temporales.

Il existe également des troubles cognitifs spécifiques de certains symptômes de la schizophrénie. Par exemple, une perturbation des systèmes de la reconnaissance du soi ou self-monitoring et des actions autogénérées associées aux hallucinations auditives et serait sous-tendue par une dysconnectivité fronto-temporale.

V.5. Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-V :

Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative du temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes.
2. Hallucinations.
3. Discours désorganisé.
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
5. Symptômes négatifs (exp. aboulie, diminution de l'expression émotionnelle).

Durant une proportion significative du temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passée d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible du fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois, les symptômes répondent au critère A (c.-à-d. les symptômes de la phase active) doivent avoir été présent pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

Un trouble schizoaffectif, dépressif ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que :

- Soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes.
- Soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple une drogue donnant lieu à l'abus, ou à une autre pathologie médicale).

S'il existe des antécédents du trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

En conclusion, la schizophrénie se manifeste par des épisodes aigus de psychose, suivis de divers symptômes pouvant perdurer dans le temps. Le diagnostic implique la présence de deux (ou plus) des symptômes suivants (avec au moins un des symptômes négatifs) : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs. Ceux-ci sont associés à une dégradation du fonctionnement

social et/ou professionnel. Les perturbations durent au moins 6 mois. Pendant cette période, les symptômes de la phase active doivent avoir été présents au moins 1 mois. Des signes avant-coureurs peuvent être dépistés avant la phase active et des symptômes résiduels souvent négatifs peuvent la suivre.

V.6. Les modes du début de la schizophrénie :

V.6.1. Débuts aigus :

La maladie commence le plus souvent par un épisode psychotique aigu. Celui-ci est précédé pendant quelques jours ou quelques semaines par une expérience subjective intense. Il s'agit d'un sentiment du malaise grandissant marqué par de la fatigue, des difficultés de concentration, des conduites d'évitement, des angoisses et des moments de détresse avec une peur de perdre le contrôle, des instants de déréalisation ou de dépersonnalisation et parfois des idées suicidaires. Il est fréquent de retrouver des facteurs environnementaux (rupture, examen, incident, problème de santé, consommation du cannabis, etc.). Cependant il n'est pas facile de savoir s'il s'agit de facteurs précipitants ou si ces événements sont déjà symptomatiques du trouble. En effet, le premier épisode est essentiellement dominé par les symptômes positifs et la désorganisation. Les symptômes négatifs présents dans 20% des cas.

V.6.2. Débuts insidieux :

Le caractère insidieux du trouble est en lui-même un obstacle à l'accès aux soins. Il induit chez les proches un phénomène de tolérance émaillé de conflits autour d'événements intercurrents, d'incompréhension et de déceptions. La tolérance de l'entourage, surtout de la famille, peut durer des années jusqu'à une rupture parfois délétère (séparations, rejet, violence, suicide), qui sera l'occasion de porter le diagnostic de schizophrénie.

Le retrait progressif est au premier plan. Il s'exprime sous forme d'un fléchissement de l'activité scolaire ou professionnelle et d'un désintérêt avec désinvestissement des activités habituelles (sports, loisirs, cercle d'amis). Parfois les symptômes seront plus structurés et prendront des allures pseudo-névrotiques pouvant mimer les troubles obsessionnels, anxieux, troubles phobiques. Ce sont les caractéristiques atypiques de ces troubles qui orienteront le diagnostic vers une schizophrénie.

V.7. L'évolution clinique de la schizophrénie :

La schizophrénie est une maladie dont l'évolution est très variable d'un individu à l'autre et d'une forme à l'autre. L'évolution se fait en général par poussées avec des périodes de

rémissions. Les progrès réalisés conjointement dans les prises en charge médicamenteuses, psychothérapeutiques et sociales ont considérablement amélioré le pronostic de cette maladie.

La première manifestation de la schizophrénie peut être une bouffée délirante, mais la maladie peut également se déclarer progressivement sur une période de plusieurs mois. Parfois, en particulier pendant les deux premières années, la schizophrénie peut disparaître spontanément. Avec un traitement adapté mis en place précocement, un patient schizophrène sur trois mène une vie normale. Les effets de ce traitement se maintiennent au cours des années.

Parfois, on observe une amélioration après l'âge de 40 ans qui permet de diminuer le traitement, voire de le supprimer progressivement.

Les signes positifs ne présentent pas d'anomalies anatomiques, seraient du meilleur pronostic, leur évolution se ferait par poussées. Les signes négatifs se manifestent par la disparition de facultés dont l'existence fait partie de l'activité, d'une pensée ou d'une affectivité considérée comme normales.

Aujourd'hui, il est possible dans 20 à 25 % des cas de guérir de cette maladie et dans une majorité des cas, conserver une qualité de vie globalement satisfaisante. Cependant, dans les formes résiduelles de schizophrénie, la symptomatologie négative bien qu'atténuée continue à altérer le fonctionnement social et la qualité de vie. Sans traitement, la maladie s'aggrave souvent. Les épisodes aigus se succèdent et les hospitalisations sont de plus en plus fréquentes, la maladie peut encore évoluer vers un état déficitaire dans 25 % des cas les conséquences sont lourdes. Les personnes atteintes de schizophrénie sans traitement (ou qui le prennent mal) s'exposent à des complications, toxicomanie, alcoolisme et comportements suicidaires. Un schizophrène sur dix fait au moins une tentative de suicide dans sa vie.

V.8. Les comorbidités (troubles associés) :

La comorbidité se définit comme l'existence simultanée d'au moins deux troubles psychiatriques associés à un trouble ou une maladie primaire, ces troubles répondent aux critères du DMS-IV. Il s'agit surtout d'une association temporelle entre deux diagnostics, sans préjuger d'un quelconque lien de causalité.

La schizophrénie est un trouble rarement isolé en clinique. Elle est fréquemment associée soit à d'autres troubles psychiatriques (anxiété, dépression, etc.), soit aux addictions (alcool, tabac, etc.), soit à des troubles somatiques (maladies cardiovasculaires, diabète, etc.). Pour expliquer la fréquence de ces associations, des hypothèses très diverses sont avancées, allant du biais méthodologiques (plus les troubles sont comorbides plus les personnes demandent des soins ...), au phénomène de hasard.

De manière plus générale, si la schizophrénie est fréquemment associée (psychiatriques, addictives et/ou somatiques) sont malheureusement pour la santé des personnes recevant ce diagnostic, peu évaluées et peu prises en charge. Ceci est très préjudiciable pour la santé des

patients et leur espérance de vie, qui reste malgré les progrès accomplis toujours aussi effroyablement réduits.

V.8.1. Les troubles psychiatriques :

1. Les manifestations thymiques chez les patients souffrant de psychose :

Les manifestations dépressives et anxieuses apparaissent souvent avant l'émergence de manifestations psychotiques classiques et peuvent disparaître en même temps que la rémission de l'épisode psychotique aigu. Les manifestations thymiques chez les patients psychotiques en phase aiguë peuvent être regroupées, pour ces auteurs, au sein de 6 domaines distincts « manifestations thymiques, manie, manifestations dépressives, anxiété, dépression ralentie, dysphorie, état mixte ». La présence de manifestations anxieuses est fortement corrélée à l'existence de facteurs de stress lors du déclenchement de l'épisode, à l'importance de manifestations psychotiques et à un pronostic plus favorable à moyen. La dysphorie est associée, de manière significative, avec la présence de comportements violents lors des épisodes de décompensation aiguë et des conduites suicidaires.

2. La dépression post-psychotique :

La prévalence de la dépression post-psychotique est également appréciée de façon très variable suivant les études (22%-75%). Cette dépression secondaire, doit être distinguée des symptômes négatifs, de la dysphorie induite par les neuroleptiques, de l'akinésie du syndrome parkinsonien causé par les neuroleptiques, des fluctuations thymiques associées aux épisodes psychotiques aigus.

L'apparition d'une dépression post-psychotique semble avoir un impact particulier négatif sur l'évolution des troubles schizophréniques. En effet, les patients déprimés présentent plus de rechutes, une mauvaise observance aux soins, une plus grande utilisation des services d'urgence, plus de comportements violents auto- et hétéro-agressifs (suicide ++), un usage plus important de substances psychoactives, un plus faible état de santé physique et psychique, une plus grande morbidité et une mortalité plus élevée.

3. L'état du stress post-traumatique PTSD (Post Traumatic Stress Disorder) :

Très largement sous diagnostiqué chez les patients schizophrènes, d'un point de vue clinique, il n'est toutefois pas toujours facile de distinguer ces deux troubles, les patients souffrant du PTSD ont des manifestations psychotiques et un risque suicidaire plus élevé, une plus mauvaise santé, une moins bonne estime de soi, une qualité de vie subjective faible, un déficit cognitif au niveau de la mémoire et les fonctions exécutives.

4. Les manifestations obsessionnelles et troubles schizophréniques :

La présence d'un trouble obsessionnel compulsif (TOC) chez les schizophrènes a longtemps été considérée comme un phénomène rare, avec une évolution moins détériorante

des troubles. Le recours de plus en plus fréquent aux neuroleptiques de seconde génération oblige à prendre en compte cette comorbidité.

V.8.2. Impact des addictions aux toxiques sur les formes cognitives :

La schizophrénie déclarée peut également se compliquer de toxicomanie, d'alcoolisme, ou d'abus de médicaments. La consommation de drogues ou d'alcool aggrave les symptômes de la schizophrénie, favorise l'expression des idées délirantes et entraîne parfois des actes de violence. La toxicomanie sous toutes ses formes réduit l'efficacité des médicaments antipsychotiques. De plus, la consommation de drogues ou d'alcool nuit à la prise régulière des traitements.

La schizophrénie est fréquemment associée à une consommation du tabac, du cannabis ou d'alcool. Environ 2/3 des patients souffrant de schizophrénie fument du tabac. Près de la moitié d'entre eux consomme du cannabis. Enfin environ un patient sur 13 consomme de l'alcool de manière excessive.

- **Le cannabis :**

Les interactions entre la consommation du cannabis et les symptômes psychotiques sont complexes, les effets hallucinogènes du cannabis sont connus depuis le XIX^{ème} siècle. En outre, une consommation régulière du cannabis à l'âge de 15 ans augmente le risque d'entrée ultérieure dans la schizophrénie.

Parmi les patients psychotiques, il existe une forte prévalence de consommation du cannabis, 23.1% étaient des consommateurs actuels de cannabis, 29.2% au cours de l'année et 42.2 % au cours de leur vie. Par rapport à la population générale, les patients psychotiques ont une prévalence de consommation actuelle 3 fois plus importante. Par rapport aux autres substances psychoactives, hormis le tabac, le cannabis est l'une des plus consommées et abusées.

- **Le tabac :**

La forme de toxicomanie la plus courante chez les schizophrènes est le tabagisme, dont la fréquence est trois fois plus élevée dans cette population que dans la population générale.

La morbidité et la mortalité liée au tabagisme sont plus importantes parmi les personnes souffrant de pathologies psychiatriques, chez lesquelles on retrouve une prévalence du tabagisme particulièrement importante. Une prévalence entre 65 et 90% chez les schizophrènes, la plus élevée parmi les malades mentaux. La schizophrénie cumule des facteurs du risque qui viennent aggraver l'impact du tabagisme. L'évolution de la schizophrénie est impactée par le tabagisme, au moins par son effet sur le métabolisme des médicaments, qui explique une part de la variation interindividuelle de leur efficacité. Certains constituants du tabac accélèrent le métabolisme des antipsychotiques par la voie du cytochrome P450 CYP 1A2. Ainsi, le taux plasmatique des antipsychotiques métabolisés par

ce cytochrome, comme l'halopéridol, la chlorpromazine, la fluphénazine decanoate et la clozapine, sont diminués, parfois sensiblement.

- **L'alcool :**

La schizophrénie est d'origine multifactorielle. L'alcool peut être un des facteurs précipitant l'individu dans l'expression d'une psychose, mais en aucun cas l'alcool n'induirait la psychose, il en facilite l'éclosion sur un cerveau vulnérable. La plupart des études montrent que l'alcoolisme dans la schizophrénie est secondaire au déclenchement de la psychose (pas toujours).

En ce qui concerne l'alcool, lorsque l'on rassemble un certain nombre d'étude, le taux durant toute la vie d'abus et/ou de dépendance à l'alcool chez les schizophrènes est de 12.3% à plus de 50%. Le dépistage d'un abus ou d'une dépendance à l'alcool doit être le plus précoce possible à l'aide de l'interrogatoire, de l'examen clinique ou des examens biologiques, en cas de pathologie psychiatrique, l'alcool a souvent pour effet de majorer les symptômes préexistants (anxieux, dépressifs ou psychotiques). On observe une précocité d'apparition des symptômes psychotiques chez les abuseurs d'alcool, l'alcool aggrave les symptômes positifs en phase aiguë.

V.8.3. Les troubles somatiques :

Les patients souffrant de schizophrénie présentent une prévalence des maladies somatiques plus élevée que la population générale. Plus de 50% des patients schizophrènes présentent un autre diagnostic de pathologie médicale avec en premier lieu, les pathologies cardiovasculaires et le diabète.

1. Le diabète :

La relation entre la schizophrénie et le diabète est connue depuis longtemps, avant même l'avènement des neuroleptiques, avec une prévalence de 9%-14%. Il s'agit essentiellement du diabète du type II, dont les complications à terme sont sévères, par exemple, coronopathies, néphropathies, neuropathies ou accident vasculaire cérébral.

2. Les maladies cardiovasculaires :

Les traitements antipsychotiques ont une action directe sur l'électrophysiologie cardiaque. Un des facteurs les plus importants contribuant aux arythmies cardiaques et à la mort subite est l'allongement de l'espace QT sous antipsychotiques.

3. Les maladies infectieuses :

- SIDA : Les traitements antirétroviraux peuvent augmenter le risque d'apparition de complications métaboliques, risque déjà augmenté avec les antipsychotiques.
- HEPATITE C : L'interféron alpha et la ribavirine induisent des complications psychiatriques.

Il existe des autres maladies somatiques comme ‘ l’hyperprolactinémie, les troubles neurologiques, les troubles digestifs ‘.

V.9. Les tentatives de la schizophrénie :

V.9.1. Le suicide :

Le suicide est fréquent dans la schizophrénie, Bleuler écrivait que « le plus sérieux symptôme de la schizophrénie est le suicide ».

Sur 100 suicides, 3 à 10 suicides surviennent chez les personnes qui souffraient de la schizophrénie. La prévalence est de 40%. Cette maladie induit la désespérance, également une démoralisation dévastatrice, consécutive à des années de souffrance, de frustration et de mésestime personnelle. La schizophrénie entraîne un sentiment de perte du contrôle interne et prive également le patient de toute rêverie qui motive chacun d'entre nous.

Selon l’OMS, la désespérance peut être amplifiée par la composante dépressive associée à la schizophrénie ou induite par elle comme le syndrome de dépression post schizophrénique. Cette comorbidité est à prendre en compte d'autant plus que les patients peuvent se montrer peu habiles à exprimer et à transmettre ce vécu dépressif. La prise de conscience de la maladie est un facteur souvent invoqué avec un rôle bivalent « augmentant le risque de suicide avant le traitement et le réduisant après ».

Les autres facteurs du risque du suicide, non spécifiques à la schizophrénie, viennent se surajouter, dont l'abus d'alcool et de substances non licites, qui favorisent l'émergence des processus psychotiques.

V.9.2. La violence et les homicides :

1. Le lien entre la violence et les comorbidités :

La violence des malades mentaux a longtemps été un sujet de fascination, de stigmatisation et de controverse. De nombreuses études sont venues renforcer cette opinion publique.

La première étude vraiment importante sur le lien entre la violence et les troubles mentaux a été réalisée par l'équipe de Swanson en 1990. Cette étude mettait en évidence une prévalence d'actes de violence envers autrui dans l'année passée de 8.4% en cas de trouble schizophrénique, en absence d'abus d'alcool ou autre substance psychoactives contre 2% dans la population générale.

Ils ont mis en évidence une prévalence de 6.6% de condamnation pour des infractions avec violence (homicides, tentatives d'homicide, agressions avec circonstances aggravantes, crimes sexuels), avec une augmentation du risque de condamnation pour infractions violentes par 2 chez les sujets souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale.

Les dictionnaires et le code criminel s'entendent pour définir l'homicide comme l'action de tuer un être humain, qu'elle soit volontaire ou non.

L'homicide franchement pathologique est réalisé par un agresseur unique, sans signes de participation de complices éventuels. La scène du crime témoigne d'un comportement désorganisé et violent, le mobile paraissant inexistant ou illogique. Des actes sexuels ante et post mortem sont possibles. Une arme d'opportunité est en général utilisée, « pieds, mains, objet contondant, arme blanche ou à feu ».

Fazel et Al, recensant 261 cas d'homicides commis par des personnes souffrant de schizophrénie ou autres psychoses contre 2999 auteurs d'homicide ne présentant pas de troubles psychotiques, l'OR est de 19.5. Néanmoins, le risque de passage à l'acte homicide, s'il est augmenté en cas de troubles schizophrénique, l'est moins qu'en cas d'abus /dépendance d'alcool et qu'en cas de trouble de la personnalité antisociale.

Si la grande majorité des schizophrènes n'est pas violente, il existe une petite frange de malades susceptibles de passer à l'acte. Il est important de connaître les facteurs du risque qui jouent un rôle dans l'augmentation de la violence.

2. Les facteurs du risque de violence chez les personnes souffrant de troubles schizophréniques :

Parmi ces facteurs de risque, certains sont communs aux sujets présentant des troubles mentaux et à la population générale sont appelés " facteurs généraux " et d'autres sont spécifiques aux individus souffrant d'un trouble mental, sont les " facteurs spécifiques ".

- **Les facteurs de risque généraux :**

- Des facteurs sociodémographiques et historiques : Le sexe masculin, l'âge jeune \leq 30 ans et le faible niveau socio-économique (l'absence de domicile, la précarité.)
- L'abus /dépendance d'alcool et d'autres substances psychoactives.

- **Des facteurs de risque spécifiques :**

- Les facteurs cliniques :

Les symptômes psychotiques positifs, dont la forme paranoïde est la plus fréquente chez les patients qui ont été violents, avec plus de 50% de forme paranoïde chez les auteurs d'homicide souffrant de schizophrénie.

La comorbidité d'un trouble de la personnalité antisociale ou psychopathique.

- L'absence d'adhésion aux soins et la mauvaise observance thérapeutique :

La période suivant la sortie de l'hospitalisation constitue une période à risque, où se jouent l'observance et l'adhésion à la prise en charge.

- Des facteurs contextuels :

Le contexte est souvent mal pris en compte alors qu'il est important dans l'émergence du comportement violent. En effet, les schizophrènes sont sensibles aux modifications de leur environnement et peuvent être déstabilisés par un changement. Les facteurs du stress, les situations conflictuelles majorent le risque.

Ce n'est qu'aucun de ces facteurs ne peut être pris isolément et que l'émergence d'un acte violent est plurifactorielle.

V.10. Le diagnostic de la schizophrénie :

V.10.1. Le diagnostic positif de la schizophrénie :

Le diagnostic de la schizophrénie est clinique. Il n'y a pas d'examen biologique permettant de confirmer le diagnostic de schizophrénie. Certains examens psychologiques peuvent aider à évaluer le fonctionnement de la personnalité et orienter le diagnostic vers une schizophrénie.

Le suivi médical est indispensable et il est assuré conjointement par le psychiatre et le médecin généraliste. Lorsqu'un patient est pris en charge en psychiatrie, il est recommandé de réaliser certains examens complémentaires pour éliminer une autre cause de maladie qui pourrait mimer une schizophrénie.

Les critères de la classification internationale des maladies 10 (CIM-10) et du DSM IV-TR (texte révisé) permettent ainsi d'envisager les troubles psychiatriques de manière homogène d'un praticien à l'autre et d'un centre à l'autre. Les manifestations de la schizophrénie varient beaucoup selon les personnes atteintes. Pour qu'un médecin porte avec certitude un diagnostic de schizophrénie, les symptômes doivent être présents de façon quasi permanente pendant une période d'au moins six mois, avec des répercussions négatives sur la vie familiale, sociale, scolaire ou professionnelle.

1. Le diagnostic selon la dixième édition de la classification internationale des maladies CIM10 :

Le diagnostic de schizophrénie selon la CIM10 requiert la présence de certains symptômes pendant plus d'un mois. Les formes cliniques retenues par cette classification sont la schizophrénie paranoïde, la schizophrénie hébéphrénique (se rapprochant de la forme désorganisée du DSM IV-TR), la schizophrénie catatonique et la schizophrénie indifférenciée.

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins l'un des symptômes suivants :

- Écho de la pensée, pensées imposées, retrait de la pensée ou sa diffusion.
- Syndrome d'influence ou perception délirante.
- Hallucinations verbales en 2ème ou en 3ème personne ou autres types de voix hallucinations provenant du corps du patient.

- Délire persistant culturellement inapproprié et rationnellement impossible.
- Hallucinations persistantes quelle qu'en soit la modalité, présentes tous les jours pendant au moins 1 mois, lorsqu'elles sont accompagnées d'un délire sans contenu affectif patent.
- Comportement catatonique, tel qu'une excitation, une flexibilité cireuse, un négativisme, un mutisme ou une stupeur.
- Symptômes négatifs (non consécutifs à une dépression ou au traitement par neuroleptique), tels qu'une apathie, une pauvreté du discours, un émoussement ou une incongruité des réponses émotionnelles.

2. Le diagnostic selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorder IV Texte Révisé (DSM IV-TR) :

Parmi les classifications actuelles, le DSM IV-TR est la plus utilisée. Elle prend en compte non seulement l'expression clinique de la maladie (les symptômes, mais pas les troubles neurocognitifs), une fois que les diagnostics différentiels ont été écartés, mais également la chronicité du trouble et son retentissement (ce qui conduit à ne pas considérer comme souffrant de schizophrénie les personnes atteintes de symptômes psychotiques en population générale). Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM IV-TR sont :

A. Symptômes caractéristiques :

Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes pendant une période d'au moins 1 mois (ou moins, si elles ont répondu favorablement au traitement) :

- Idées délirantes.
- Hallucinations.
- Discours désorganisé, fréquents ou incohérence.
- Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
- Symptômes négatifs, (par exemples émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté.).

B. Dysfonction sociale des activités :

Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation.

C. Durée :

Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement), qui répondent au critère A, (de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels.

D. Exclusion d'un trouble schizoaffectif et d'un trouble de l'humeur :

Un trouble schizoaffectif et un trouble de l'humeur avec caractéristique 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 brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

- E. Exclusion d'une affection médicale générale due à une substance.
- F. Relation avec un trouble envahissant du développement.

3. Le diagnostic selon le DSM V :

Les critères diagnostiques de la schizophrénie devraient peu évoluer avec le DSM V, qui sera publié en mai 2013. Selon le site Web de l'American psychiatric Association (www.dsm5.org), les critères B à F ne devraient pas être modifiés. Le critère A devrait être légèrement modifié. De plus, les sous-types de schizophrénie ne devraient plus faire partie du DSM V, du fait de leur peu d'utilité diagnostique et de leur instabilité temporelle. Il devrait être recommandé de se référer plutôt aux dimensions schizophréniques.

Le critère A devrait être formulé de la sorte dans le DSM V :

A. Symptômes caractéristiques :

Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes pendant une période d'au moins 1 mois (ou moins, si elles ont répondu favorablement au traitement). Au moins l'une d'entre elles devrait inclure (1), (2) ou (3) :

- 1- idées délirantes.
- 2- Hallucinations.
- 3- Discours désorganisé.
- 4- Comportement psychomoteur grossièrement perturbé, tel qu'une catatonie.
- 5- Les symptômes négatifs, par exemple, diminution des affects, alogie, ou retrait social.

V.10.2. Le diagnostic différentiel de la schizophrénie :

Lorsque c'est possible, on peut réaliser un électroencéphalogramme (EEG) pour éliminer une épilepsie temporale complexe et un scanner cérébral pour éliminer certaines maladies neurologiques. Un bilan biologique sanguin avec (glycémie, calcémie, ionogramme, numération formule sanguine (FNS), bilan hépatique, thyroïdien, contrôle des sérologies virales), et urinaire (à la recherche de toxiques) permettront d'éliminer la plupart des autres causes organiques.

1. Lors d'un épisode aigu :

Face à un tableau psychotique aigu, il est indispensable d'éliminer systématiquement une cause organique, iatrogène ou toxique. La présence de symptômes confusionnels (désorientation temporo spatiale et trouble de la vigilance) et d'hallucinations visuelles est en faveur d'une telle étiologie, mais elle ne n'est pas systématique. Le bilan paraclinique

comprend une numération formule sanguine, un dosage de la thyroïd stimulating hormone ultrasensible (TSHus), un ionogramme, une glycémie, une calcémie, un électrocardiogramme (ECG), une recherche de toxiques et un examen d'imagerie cérébrale "tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM)".

Un diagnostic de schizophrénie ne peut être retenu qu'après la recherche infructueuse de certaines affections organiques et de complications iatrogènes ou toxiques. En outre, la schizophrénie est un trouble chronique. En l'absence de cause organique ou iatrogène, un épisode psychotique aigu doit faire évoquer, durant les premières semaines d'évolution, un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques (ou manie délirante, dans laquelle les manifestations thymiques sont au premier plan, évoluant vers une rémission puis une récurrence), un trouble schizophréniforme (évoluant favorablement en moins de 6 mois), un trouble psychotique bref (évoluant favorablement en moins de 1 mois), ainsi qu'un deuil pathologique et une psychose puerpérale (l'origine de ces deux dernières causes est aisée à identifier d'après l'histoire récente du patient).

2. Face à un tableau chronique

La schizophrénie doit être distinguée du trouble délirant, du trouble bipolaire, ainsi que d'une personnalité schizotypique ou schizoïde. Contrairement à la schizophrénie, le délire est systématisé et il n'y a ni symptômes négatifs, ni désorganisation dans le trouble délirant. Un trouble bipolaire dont les épisodes thymiques se caractérisent par la présence de symptômes psychotiques peut certes s'exprimer temporairement comme une schizophrénie, mais l'évolution et les antécédents sont différents.

Certains troubles de personnalité adoptent à minima certaines caractéristiques de la schizophrénie. Il s'agit du retrait social et de froideur pour la personnalité schizoïde, ainsi que des idées non délirantes de références, de la bizarrerie et de la méfiance pour la personnalité schizotypique. Néanmoins, ces troubles de personnalité ne sont pas associés aux symptômes caractéristiques de la schizophrénie que sont le délire, les hallucinations, la désorganisation et les symptômes négatifs.

3. L'imagerie cérébrale des psychoses schizophréniques :

A côté de facteurs psychologiques, sociaux ou génétiques, des particularités du fonctionnement cérébral ont été invoquées, par Kraepelin, Bleuler, dans le déterminisme des comportements et des signes de souffrance psychique, constituant au plan nosologique le groupe des schizophrénies.

L'imagerie cérébrale n'a d'intérêt dans la pratique clinique que pour le diagnostic différentiel, c'est-à-dire pour éliminer une pathologie neurologique à l'origine des symptômes psychotiques. La connaissance de ces anomalies de la structure cérébrale modifie forcément la représentation de la maladie et de son évolution.

La tomodensitométrie (CT scanner) et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) sont utilisées quotidiennement pour le diagnostic d'affections cérébrales organiques se révélant par un trouble psychiatrique.

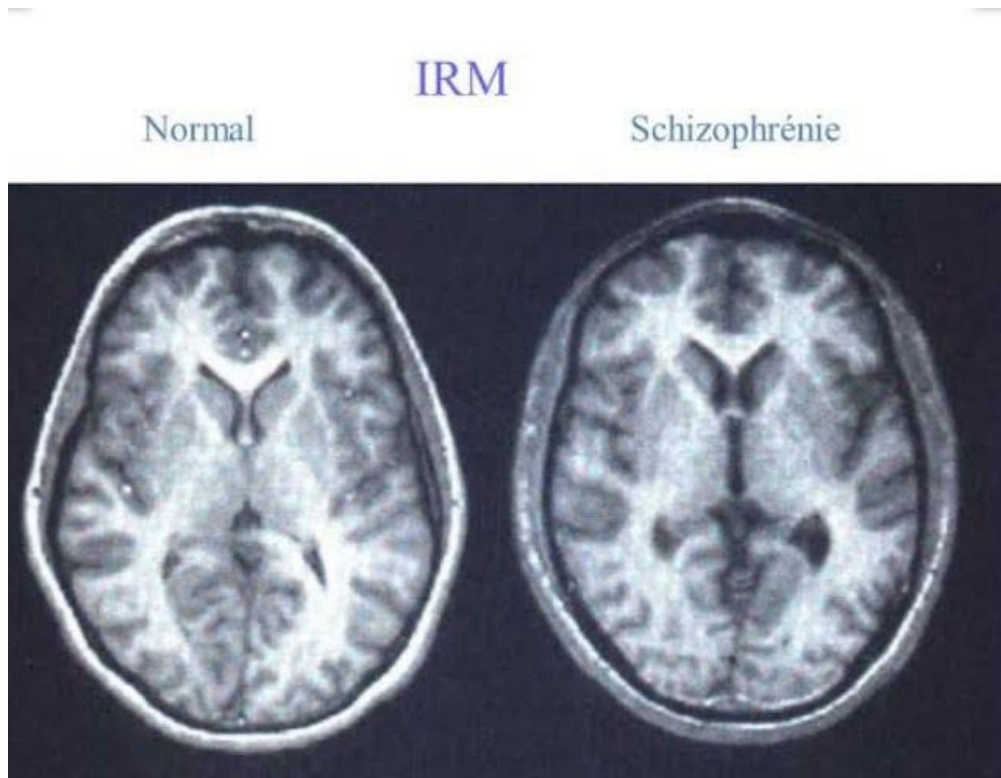


Figure 9 : Coupe axiale en IRM d'un sujet schizophrène et un sujet normal.

- **Imagerie par la tomодensitométrie (CT scanner) :**

Des élargissements ventriculaires ont été objectivés chez de nombreux schizophrènes, par tomодensitométrie rapportant une occurrence élevée d'élargissements ventriculaires chez les schizophrènes chroniques. Le plus souvent sont signalés des élargissements du troisième ventricule et des ventricules latéraux, la magnitude de l'élargissement semble variable, allant de quelques pourcents jusqu'à 40% (Figure 10). L'élargissement ventriculaire n'est pas spécifique des troubles schizophréniques puisqu'il peut être observé au cours du vieillissement, anorexie mentale, les démences dégénératives et la maladie de Parkinson. Mais lorsqu'il est présent chez les schizophrènes, cet élargissement est objectivé dès le début de la maladie et ne semble pas plus fréquent chez des schizophrènes chroniques, ce qui éliminerait des artefacts liés aux traitements et aux conditions de vie.



Figure 10 : Coupe axiale tomodensitométrie (Scanner) obtenue chez un sujet schizophrène, montrant une importante dilatation des ventricules latéraux. Le plus souvent, celle-ci n'est objectivée que par des comparaisons statistiques entre groupes de patients et de témoins.

- **Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

- **Régions Temporales :** Des diminutions du volume dans les régions temporales ont d'abord été objectivées par des études planimétriques (la mesure des surfaces) ou par l'inspection visuelle de clichés obtenus chez des jumeaux monozygotes, dont un seul était schizophrène. L'atrophie portait sur la matière grise du lobe temporal gauche et sur une région temporale interne, l'hippocampe gauche. Ces modifications s'associaient à une augmentation des volumes du troisième ventriculaire et des ventricules latéraux, à des réductions du volume des lobes temporaux et du complexe amygdalo-hippocampique.

- **Régions frontales :** Les résultats sont moins constants, les aspects d'atrophie n'ayant pas été régulièrement observés.

- **Modifications corticales diffuses :** Une réduction du volume de matière grise dans six régions corticales, réduction ne portant pas sur la matière blanche et s'accompagnant d'une augmentation correspondante du volume de liquide présent dans les scissures. Cette atrophie corticale serait plus marquée lorsque les symptômes déficitaires sont importants.

Introduction :

Aujourd'hui, la prise en charge des personnes schizophrènes a fait d'énormes progrès. Des traitements médicamenteux associés aux psychothérapies permettent un retour à une vie quasiment normale.

Pour le moment, il est impossible de « guérir » la schizophrénie. En revanche, des médicaments existent pour réduire l'intensité des symptômes. Ces traitements doivent être pris durant une période assez longue après une crise aiguë, sous peine de rechute.

Les patients doivent également suivre une psychothérapie adaptée à leurs troubles. Complémentaire à l'approche médicamenteuse, elle vise à soutenir les malades dans leur quotidien et à mieux gérer leurs symptômes.

A l'heure actuelle, il existe la nouvelle notion de développer des marqueurs qui permettraient de dépister la maladie avant ses premiers symptômes, pour une prise en charge plus rapide. La recherche s'attelle également à mettre au point des antipsychotiques plus performants et mieux tolérés, améliorer la prise en charge permettrait aux malades de les prendre avec plus de régularité, ce qui empêcherait les rechutes.

Comment Soigner la schizophrénie ?

L'idée reçue dans nos sociétés que la schizophrénie serait une maladie « incurable », bien que la schizophrénie soit une maladie qui peut être sévère, il est possible à l'heure actuelle de la prendre en charge, pour beaucoup patients, ils vont s'avérer très satisfaisants. Nous savons qu'environ 2/3 des patients vont avoir une évolution positive voire très positive. Chez environ un tiers des patients, l'évolution sera cependant marquée par toute la sévérité de cette psychose. Chez eux la maladie évoluera de manière chronique avec des récurrences. Mais pour ces malades également, les prises en charge diminueront les symptômes.

La prise en charge de la schizophrénie va devoir être individualisée pour s'adapter à chaque patient et les résultats seront d'autant meilleurs que la prise en charge sera précoce par rapport au déclenchement de la pathologie, il s'écoule souvent des années entre les premiers symptômes encore prodromiques et la prise en charge elle-même. 15 à 20 % des schizophrénies débutantes évoluent favorablement lorsqu'elles sont prises en charge rapidement. La schizophrénie dans 35 % à 40 % des cas se manifeste par des débuts aigus, avec des bouffées délirantes. Une hospitalisation est souvent nécessaire lors du premier épisode.

La prise en charge de la schizophrénie :

La prise en charge de la schizophrénie repose sur trois piliers « Le traitement médicamenteux, le traitement non médicamenteux (la psychothérapie dans ses différentes formes y compris les moyens d'éducation thérapeutique, la réinsertion et la réhabilitations thérapeutique) et l'observance du traitement ».

I. La prise en charge médicamenteuse :

La chimiothérapie reste la pierre angulaire du traitement d'attaque et d'entretien mais ne peut et ne doit pas être dissociée des autres thérapies. Le traitement médicamenteux est indispensable dans tout les stades mais surtout dans la phase aiguë de la maladie dont il repose essentiellement sur des traitements dits « antipsychotiques », ces médicaments qui vont libérer le malade de ses angoisses intenses, de sa peur d'être poursuivi ou intoxiqué (par exemple) et qui vont permettre de réorganiser peu à peu la pensée brouillée.

La pharmacothérapie est donc un acte volontaire et demande une prise de décision partagée entre le thérapeute et son patient. Pour la bonne réussite du traitement, l'engagement doit être double et la confiance aussi. La difficulté des traitements médicamenteux réside dans le fait qu'il doit être suivi à la lettre, et ce pendant plusieurs années, voire toute une vie, car l'arrêt entraîne généralement des crises ou des rechutes. Beaucoup des patients sont dans le déni, ou interrompent leur traitement après quelques mois, dès qu'ils se sentent mieux ou en raison d'effets indésirables (en particulier la prise de poids), déclare l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) dans un article consacré à la maladie. Le suivi au long cours en consultation est donc indispensable. Les traitements ne se prennent pas seuls. Dans aucun cas d'ailleurs, il ne faut avoir recours à l'automédication.

- Trouver le médicament approprié

Il est impossible aujourd'hui de fournir des critères de choix, basés sur des preuves pour la mise en œuvre des traitements médicamenteux dans la schizophrénie car tous les antipsychotiques n'ont pas le même profil pharmacologique, ils ne vont pas non plus avoir tous les mêmes effets indésirables. Les expertes s'accordent pour dire que tous les antipsychotiques existants ont une efficacité similaires lorsqu'ils sont prescrits à la posologie optimale, et donc les effets indésirables vont fortement orienter le choix lors de la première prescription, de plus, il ne faut pas perdre espoir si les symptômes ne se sont pas complètement résorbés après un premier essai et donc il est encore difficile de prédire avec exactitude quel antipsychotique parmi les différents produits disponibles va avoir les effets recherchés pour la personne à qui ils sont prescrits. Souvent le médecin doit essayer plusieurs traitements avant de trouver celui qui agit le mieux. D'une part, parce qu'il existe un grand nombre d'antipsychotiques, et d'autre part, parce que chaque personne est différente et qu'elle peut donc réagir différemment aux médicaments. Il faut également un certain temps pour que l'on puisse observer la pleine efficacité des médicaments employés.

Afin d'augmenter son efficacité, il est important d'adapter le traitement pharmacologique aux besoins du patient et au stade d'évolution de la maladie, ainsi que de le combiner aux diverses approches psychosociales. Le dosage du médicament prescrit doit être adapté à la nature et à l'intensité des symptômes ressentis. Il peut donc varier en fonction de la phase de la maladie, de la gravité des signes cliniques que présente la personne et de sa réaction individuelle au médicament. Lorsque le médecin a trouvé le bon médicament et la bonne posologie, c'est-à-dire la bonne dose du médicament utilisé, un contrôle régulier permettra de s'assurer que le traitement agit correctement.

I.1. Les antipsychotiques :

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, etc.).

Leur 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 chimique.
- Classification basée sur la durée d'action.

I.1.1. Classification basée sur l'effet thérapeutique :

On distingue trois effets : sédatifs, anti productifs et anti déficitaires (désinhibiteurs).

1. 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).

2. L'effet anti productif :

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

3. L'effet anti déficitaire :

Les antipsychotiques typiques et atypiques montrent une efficacité mitigée sur ces symptômes négatifs.

I.1.2. Classification basée sur la structure chimique :

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

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

Les médicaments plus anciens, dits traditionnels ou classiques, sont appelés antipsychotiques typiques parce que l'action de ces médicaments est similaire, quel que soit le

médicament administré. Ces antipsychotiques agissent en bloquant la dopamine. Ils sont efficaces pour contrôler les symptômes positifs de la schizophrénie comme les hallucinations et les idées délirantes. Ils sont rarement efficaces pour traiter les symptômes négatifs de la maladie.

- **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.

Dénomination Commune Internationale / les génériques	Produits disponibles
Cyamémazine	Tercian
Propériciazine	Neuleptil
Pipothiazine	Piportil
Chlorpromazine	Largactil
Lévopromazine	Nozinan
Fluphénazine	Modecate

Tableau 1 : Phénothiazines : Dénomination commune internationale et produits disponibles.

- **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), d'autres

sont 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.

Dénomination Commune Internationale / les génériques	Produits disponibles
Dropéridol	Droleptan
Pipampérone	Dipipéron
Flupentixol	Fluanxol
Halopéridol (seul qui est disponible en Algérie)	Haldol
Penfluridol	Sémap

Tableau 2 : Butyrophénones : Dénomination commune internationale et produits disponibles.

- **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.

Dénomination Commune Internationale / les génériques	Produits disponibles
Triapide	Tiapridal
Amisulpride	Solian
Sulpiride	Synédil – Dogmatil

(L'amisulpride et le sulpiride existent en Algérie).

Tableau 3 : Benzamides : Dénomination commune internationale et produits disponibles.

- **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 zuclopenthixol), les dibenzoxazépines (loxapine ou carpipramine).

• **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.

• **Mécanisme d'action des antipsychotiques classiques :**

- **A L'échelle cellulaire :**

La propriété clef de la pharmacologie de l'antipsychotique est l'antagonisme D2 sur la voie dopaminergique mésolimbique. Cependant, cet antagonisme n'est pas sélectif de la voie mésolimbique. L'action est retrouvée sur les voies nigro-striée, méso-corticale et tubéro-infundibulaire. 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 mésolimbique. La difficulté pharmacologique est de savoir comment faire pour simultanément diminuer la dopamine au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique dans le but de traiter les symptômes psychotiques positifs en lien théoriquement avec une hyperactivité des neurones dopaminergiques mésolimbiques et en même temps augmenter la dopamine au niveau de la voie dopaminergique méso-corticale afin de traiter les symptômes négatifs 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 secondaires.

• **Le profil d'action des neuroleptiques :**

La plupart des recommandations de pratique clinique soulignent l'intérêt dans les épisodes aigus et dans le traitement au long cours des neuroleptiques et de leur chef de file (la chlorpromazine), en a longtemps été le chef de file avant l'arrivée sur le marché de l'halopéridol, considéré pendant longtemps comme la référence (le gold standard), en matière d'efficacité antipsychotique.

Plusieurs aspects essentiels dans le profil d'action des neuroleptiques :

- L'action prépondérante sur la symptomatologie positive de la schizophrénie.
- Le délai d'action qui reste à préciser.
- Les conséquences fonctionnelles de l'effet clinique.
- Création d'un état d'indifférence psychomotrice.
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation.
- Réduction des psychoses.
- Production d'effets neurologiques et végétatifs.
- Action sous corticale dominante.

- **Effets indésirables des antipsychotiques de la 1ere génération :**

Ce qui n'est pas résolu avec les antipsychotiques conventionnels, c'est :

- La présence de syndromes extrapyramidaux.
- L'existence de résistances, c'est à dire d'inefficacité chez certains sujets.
- Le traitement des signes négatifs, qui reste difficile.

En outre, on remarque souvent avec les neuroleptiques comme effet indésirables :

- 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 mésolimbique sont censés d'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 mésolimbique, 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 mésocorticale 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-striée sont boqués de manière chronique, ils peuvent entraîner 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 les femmes ménopausées qui ne prennent pas du 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.

- Effets antihistaminiques H1 et anti-adrénérgiques $\alpha 1$:

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

2. Antipsychotique de deuxième génération ou atypiques :

À la suite de la démonstration de l'action de la clozapine dans la schizophrénie résistante une nouvelle catégorie « les antipsychotiques atypiques », ou de seconde génération (APIIG) est apparue. Ce sont les médicaments plus récents, et ils sont appelés antipsychotiques atypiques parce que leur mode d'action est différent de celui des antipsychotiques typiques. La plupart des recommandations professionnelles préconisent d'utiliser les antipsychotiques de seconde génération en première intention, reléguant les neuroleptiques comme produits de seconde ligne, notamment, du fait de l'efficacité antipsychotique considérée comme supérieure et surtout de la meilleure tolérance neurologique. Les trois neuroleptiques atypiques les plus prescrits sont dans l'ordre le zyprexa, le risperdal et le leponex.

Une monothérapie est toujours privilégiée, si possible sous forme orale. Une association d'antipsychotiques peut être instaurée après échec de la monothérapie, notamment à l'occasion de la substitution d'un antipsychotique par un autre, ou en cas de résistance.

Les antipsychotiques de deuxième génération sont aussi efficaces que les antipsychotiques conventionnels sur les symptômes positifs (délire, hallucinations, excitation) lors d'une phase aiguë et semblent un peu plus efficaces sur les symptômes négatifs (ralentissement, retrait affectif), sur 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 (en période de rémission), donc, ils sont essentiels au rétablissement de la personne.

C'est un groupe hétérogène de molécules possédant ces caractéristiques :

- Une action pharmacodynamique sur la neurotransmission différente de celle des neuroleptiques avec une implication d'autres systèmes de neurotransmission.
- Des effets extrapyramidaux induits rares ou absents.
- Une activité plus marquée sur la symptomatologie négative.

• **Classification chimique :**

Les antipsychotiques de seconde génération appartiennent aux classes principales suivantes :

- **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 heptagonal.

- **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-classe.

Dénomination Commune Internationale / les génériques	Produits disponibles
Loxapine	Loxapac
Palmitate	Xeplion – Trivecta
Quétiapine	Xeroquel

Olanzapine	Zalasta– Zyprexa
Rispéridone	Risperdal
Clozapine	Léponex
Zuclopthixol	Clopixo

(Loxapine et Clozapine sont les seuls qui existent en Algérie)

Tableau 4 : Benzisoxazoles : Dénomination commune internationale et produits disponibles.

- **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 postsynaptique 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.

***D'autres récepteurs 5HT2A :** Sont retrouvés dans la voie mésolimbique 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 transmet, 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 postsynaptique 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 5HT2A présents sur les neurones striataux. Ainsi cela permet l'activation des neurones dopaminergiques et l'augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum. 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 extrapyramidaux.

- **Effets indésirables des antipsychotiques de la 2eme génération :**

Les antipsychotiques peuvent causer des effets secondaires variant selon les personnes et le type de médicaments reçus. Certains peuvent être plus sévères en début de traitement et s'améliorer après quelques semaines, tandis que, d'autres nécessiteront des ajustements.

- La prise de poids :

L'antagonisme des récepteurs H1 et 5HT2C 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 alimentaire.

- Le 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 du 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.

- La dyslipidémie :

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. L'olanzapine provoquerait une augmentation du taux de triglycérides de 22%, la clozapine peut provoquer une agranulocytose, ce qui a engendré la suspension de son autorisation de mise sur le marché pendant plusieurs années et donc sa prescription est limitée aux schizophrénies chroniques sévères avec résistance majeure aux antipsychotiques classiques.

- 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 antipsychotique. 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, 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).

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 :

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 génération.

- **Mécanisme d'action :**

La molécule présente trois propriétés pharmacologiques principales, un antagonisme sérotoninergique 5HT2A, un agonisme partiel D2 et un agonisme partiel 5HT1A.

Contrairement aux autres molécules atypiques, l'aripiprazole a moins d'affinité pour les récepteurs 5HT2A que pour le récepteur D2. Un autre argument en faveur de la distinction et la création d'une troisième génération. L'antagonisme 5HT2A et l'agonisme partiel 5HT1A, en plus de l'action antipsychotique, permettent de diminuer l'incidence du syndrome extrapyramidal. De plus, l'affinité pour les récepteurs 5HT1A pourrait engendrer un effet antidépresseur et anxiolytique. L'aripiprazole a la faculté de se comporter comme un antagoniste dopaminergique dans la voie mésolimbique 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 cognitifs. La faible action antagoniste D2 limite le blocage des récepteurs D2 au long cours.

- **Effets indésirables des antipsychotiques de la 3eme génération :**

Les effets indésirables sont « variations de poids, diabète, troubles extrapyramidaux, insomnie, anxiété, agitation, dyskinésies, akathisie, sédation, céphalées, sécheresse buccale, troubles de l'érection ».

I.1.3. 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 ».

1. 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®).

2. 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 l'antipsychotique peut parfois être retrouvé dans le sang 9 à 12 mois après la dernière injection.

I.2. Autres médicaments :

D'autres symptômes accompagnent souvent la schizophrénie, dans des épisodes où l'angoisse, la tension et l'excitation sont intenses, des anxiolytiques peuvent être utilisés, ils n'agissent pas sur la psychose mais procurent un peu de répit en attendant que les antipsychotiques agissent pleinement. Pendant et surtout après un épisode psychotique, les personnes se sentent souvent dépressives, c'est pourquoi des antidépresseurs peuvent également être prescrits. On donne aussi généralement des médicaments dits « Antiparkinsoniens » aux personnes qui sont traitées avec des antipsychotiques de première

génération, souffrent de tremblements ou de raideurs. S'il y a manifestation de troubles de l'humeur, des stabilisateurs de l'humeur peuvent être prescrits.

I.2.1. Les 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. L'adaptation se fera en fonction des risques d'interaction avec le traitement antipsychotique, de la tolérance et du profil clinique.

I.2.2. Les 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.

I.2.3. Les 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.

I.2.4. Les Normothymiques :

Les traitements normothymiques sont classiquement réservés aux formes présentant une symptomatologie thymique associée et aux troubles schizo-affectif. 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.

I.2.5. Les antiépileptiques et les régulateurs de l'humeur :

Les antiépileptiques peuvent avoir une action positive à eux seuls, mais sont plus utile en générale en cas de résistance thérapeutique :

- **La carbamazépine, l'acide valproïque** sont indiqués en présence de symptômes dépressifs et de comportements violents et ou d'opposition, mais il n'y a pas de consensus quant à leur utilisation systémique dans le traitement de la schizophrénie.

- **La lamotrigine** joue sur les symptômes positifs, négatifs, affectifs et cognitifs des schizophrénies. L'association à la clozapine semble être particulièrement efficace en cas de résistance.
- **La gabapentine** peut être associée à un antipsychotique atypique (AA) pour un meilleur contrôle de l'agitation.
- **Le lithium** potentialise l'effet des antipsychotiques chez les patients souffrant des troubles de l'humeur associés et en cas de résistance thérapeutiques.

I.3. Voies d'administration du médicament :

I.3.1. Préparations orales :

Ces divers médicaments se présentent sous forme de comprimés ou de liquides. Ils doivent se prendre tous les jours, une ou plusieurs fois par jour en comprimés ou sous forme liquide.

I.3.2. Préparations injectables :

Les antipsychotiques injectables peuvent être à action brève ou à action prolongée. Tous sont administrés par injections intramusculaires.

1. Injectables à action brève :

Les antipsychotiques injectables à action brève agissent rapidement. Ils sont le plus souvent utilisés en situation d'urgence, quand le médecin veut que le médicament fasse rapidement son effet, par exemple, lors d'un épisode aigu ou si la personne est en crise. Il y a sur le marché des préparations injectables à action brève, tant parmi les antipsychotiques classiques que parmi les antipsychotiques atypiques.

2. Injectables à action prolongée :

Les antipsychotiques injectables à action prolongée sont utiles pour un traitement d'entretien de longue durée. Dans le cas des injectables à action prolongée, l'antipsychotique est libéré lentement et de façon continue sur une période de quelques semaines, il permet le maintien de la concentration du médicament dans le sang pendant plusieurs semaines, ainsi, la personne n'a pas besoin de prendre le médicament tous les jours. La fréquence d'administration varie selon le médicament prescrit, habituellement, le patient reçoit ses injections à la clinique, à l'hôpital ou au cabinet du médecin, à une fréquence allant d'une fois par semaine à une fois par trois mois. Des préparations injectables à action prolongée sont elles aussi disponibles au tant parmi les antipsychotiques classiques que parmi les antipsychotiques atypiques. Les préparations classiques sont habituellement à base d'huile (exemple : Halopéridol) alors qu'une préparation atypique est à base d'eau.

I.4. Les modalités de prise en charge en psychiatrie :

Trois grands modes de prise en charge en psychiatrie peuvent être distingués :

I.4.1. L'ambulatoire :

Définit l'ensemble des prises en charge qui ne font pas intervenir d'hospitalisation. Le plus souvent, les malades sont vus dans le cadre de consultations en Centre médico-psychologique (CMP). Les CMP sont des unités d'accueil et de coordination des soins. Ils organisent toutes les actions extrahospitalières des équipes soignantes en les articulant avec les unités d'hospitalisation, en termes de prévention, du diagnostic, des soins et d'interventions à domicile ou en institutions substitutives au domicile. La psychiatrie de liaison, c'est-à-dire les soins ou interventions en unités d'hospitalisation somatique, constitue la seconde grande modalité de prise en charge ambulatoire.

I.4.2. La prise en charge à temps complet :

Se compose quasi-exclusivement de l'hospitalisation à temps plein, elle s'effectue dans des lieux de soins où les patients sont placés sous surveillance 24 heures sur 24 heures, elle est réservée aux situations aiguës et aux malades les plus atteints, qui requièrent des soins intensifs.

I.4.3. Les prises en charge à temps partiel :

Se font au sein de structures hospitalières, plus ou moins médicalisées, ne donnant pas lieu à un hébergement, à l'exception de l'hôpital de nuit, parmi elles, (L'hôpital du jour : Prodigue des soins polyvalents et intensifs durant la journée, (L'hôpital de nuit : Consiste en une prise en charge thérapeutique de fin de journée et une surveillance médicale de nuit ayant pour but de favoriser la reconstruction de l'autonomie et la réadaptation sociale).

I.5. Le choix thérapeutique :

Le choix des thérapeutiques repose sur des critères pragmatiques :

- La réponse lors d'un épisode antérieur : L'effet observé lors de l'épisode précédent prédit efficacement la réponse ultérieure.
- La tolérance lors d'un épisode antérieur : Les effets indésirables déjà présentés doivent être évités (en utilisant un autre composé ou une dose plus faible).
- La prise en compte du profil général de tolérance de la molécule choisie (par exemple : éviter une molécule à risque élevé du syndrome métabolique chez un sujet présentant un surpoids ou des facteurs de risque cardiovasculaire).
- Les faibles différences dans le domaine de l'action antipsychotique qui semblent exister (Supériorité de la clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone).

- Les choix éventuels en ce qui concerne le traitement de maintenance (en particulier, lorsqu'on veut utiliser une forme galénique particulière comme une forme dépôt).
- Les préférences du patient : Leur prise en compte est soulignée par les recommandations les plus récentes, elle permet d'améliorer l'observance.
- C'est le traitement qui a été efficace lors de la phase aiguë qui doit être maintenu, car il est impossible sur les données de la littérature, de définir un composé unique à employer en première ligne. Le choix du meilleur rapport bénéfice/risque reste très sujet-dépendant.

Les antipsychotiques atypiques semblent posséder une supériorité sur les neuroleptiques pour :

- La prévention des rechutes : Dans les différentes études contrôlées, seules l'olanzapine et la rispéridone confirment dans plusieurs études cet effet.
- Sa supériorité qui peut être imputable à leur tolérance neurologique (aussi, notamment le moindre risque de dyskinésies tardives). Toutefois, il ne faut méconnaître leurs risques propres (notamment, métaboliques pour certains).
- Pour les antipsychotiques atypiques, c'est le profil métabolique (principalement, les risques de syndrome métabolique) qui est le facteur le plus péjoratif.
- La clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone semblent avoir une supériorité en termes d'efficacité globale sur les autres antipsychotiques atypiques et sur les neuroleptiques. La clozapine est réservée aux formes résistantes ou chez lesquelles soit la tolérance est mauvaise, soit la suicidalité est intense. Sur le plan de la tolérance, les neuroleptiques et notamment l'halopéridol sont associés à un risque de manifestations extrapyramidales plus élevé ainsi qu'au risque de dyskinésies tardives.
- Parmi les antipsychotiques atypiques, c'est la quétiapine qui aurait la meilleure tolérance neurologique et la rispéridone la plus médiocre, en particulier lorsqu'on augmente les posologies. L'olanzapine et la clozapine sont les plus mal tolérés sur ce plan, certaines recommandations préconisent de les éviter en première intention lors des premiers épisodes. L'utilisation de la clozapine en raison de ses effets indésirables hématologiques rares mais potentiellement sévères, la clozapine est réservée aux patients schizophrènes ayant eu un échec à au moins deux traitements neuroleptiques bien conduits, dont au moins un antipsychotique atypique. Une surveillance hématologique stricte est nécessaire.
- L'halopéridol mais également la perphénazine pour les neuroleptiques et l'aripiprazole pour les antipsychotiques atypiques seraient les mieux tolérés sur le plan métabolique.
- La rispéridone et amisulpride entraînent des élévations de prolactine plus importantes que les autres composés, (y compris l'halopéridol). La Clozapine, l'aripiprazole et quétiapine à l'inverse ont peu d'effet à ce niveau, mais, la clozapine possède des effets hématologiques qu'il convient de surveiller par une FNS régulière.

I.5.1. La stratégie du traitement :

Précocement, au stade des signes éventuellement annonciateurs tels que l'anxiété, la dépression, la modification notable du comportement à l'adolescence ou l'âge adulte jeune, le repli sur soi, l'inversion du rythme de vie, il faut :

- L'évaluation clinique aboutissant à retenir ou écarter le diagnostic de trouble schizophrénique.
- La mise en place d'un accompagnement, y compris accompagnement psychothérapique et aide à l'orientation scolaire, universitaire ou professionnelle.

À ce stade, lorsque le diagnostic est posé, c'est-à-dire à l'étape du premier épisode psychotique avéré :

- La chimiothérapie antipsychotique est mise en route, ses effets étant évalués « Après 10 à 15 jours pour l'angoisse, 6 semaines pour les hallucinations et la désorganisation, 3 mois pour le délire et l'autisme ».
- En cas d'échec de la chimiothérapie, on discute soit une autre médication antipsychotique qui pourra être efficace, soit un traitement par électroconvulsivothérapie (12 à 15 séances).
- Maintien d'une chimiothérapie antipsychotique pendant 1 à 3 ans minimum.
- Définition des modalités psychothérapiques et sociales susceptibles d'aider.
- En cas de nouvelle phase processuelle, une stratégie identique à celle qui avait été mise en place pour un premier épisode.

En dehors des phases processuelles, se pose la question du choix des traitements les plus stimulants et préventifs d'une éventuelle rechute « Psycho et sociothérapie avec ajustement des choix et posologies de médicament ».

Certains neuroleptiques et antipsychotiques sont disponibles en forme dite retard « 1 à 2 injections intramusculaires par mois sont équivalentes à une prise quotidienne per os ». Ceci peut faciliter la gestion du traitement de patients ambivalents dans leur adhésion aux soins.

- Les troubles schizophréniques nécessitent des soins prolongés sur plusieurs années.
- Une cicatrice fréquente est la persistance d'une ambivalence face aux soins (à l'extrême), ceci peut être une cause de non stabilité pendant plusieurs années, le patient interrompant son traitement avec une rechute dans les 3 mois qui suivent.

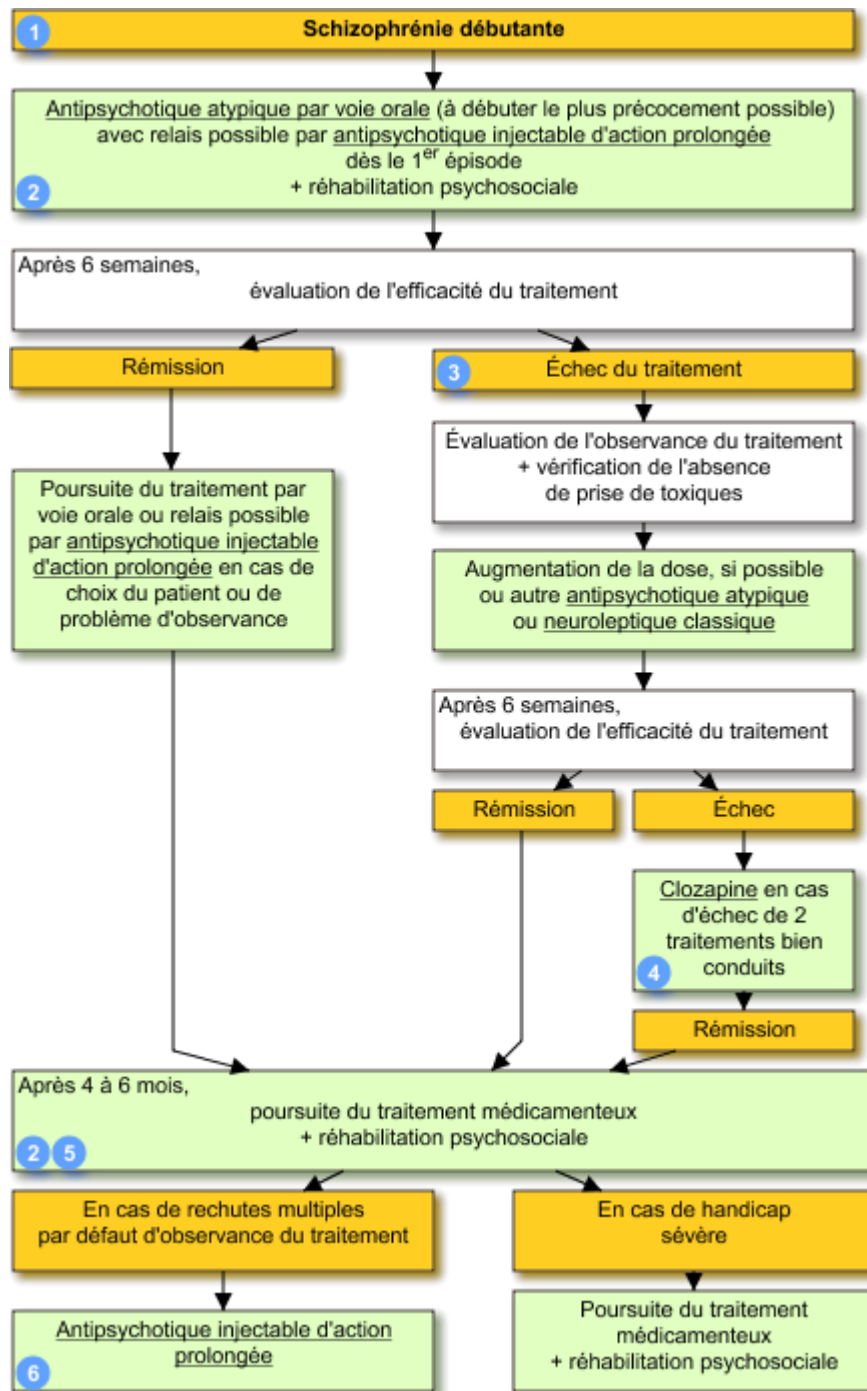


Figure : Schéma de la stratégie du traitement en cas de schizophrénie.

- **Le choix de Posologie :**

La posologie est celle recommandée par l'industrie. Les experts s'accordent pour débiter le traitement d'un premier épisode par les doses minimales, alors qu'elles pourront être plus fortes lors des épisodes suivants. Cependant, 40% des patients ne répondent pas à la dose standard, obligeant à la prescription de doses plus élevées.

La posologie optimale dépend en effet de nombreux facteurs comme la présence de tels ou tels symptômes, les traitements antérieurs, la sensibilité médicamenteuse, la comorbidité, elle dépend aussi de la capacité métabolique du chaque patient par de nombreux facteurs. La posologie massive de charge doit être évitée même lors d'épisodes nécessitant une sédation rapide.

- **La durée et prescription et sevrage :**

Un antipsychotique doit être essayé pendant trois à six semaines (voire huit semaines) avant de pouvoir juger de son inefficacité. En raison du risque de rechutes après un épisode aigu, la poursuite du traitement médicamenteux doit être d'un à deux ans après la fin de l'épisode. L'absence du traitement d'entretien s'accompagne dans 60% des cas de rechutes dans l'année qui suit l'épisode aigu. Le sevrage médicamenteux doit être progressif sous une étroite surveillance clinique à la recherche de signes d'une éventuelle rechute. Cette surveillance devrait durer encore deux ans après l'arrêt de la thérapeutique médicamenteuse.

- **Les modalités de changement d'antipsychotique :**

Plusieurs stratégies de changement d'un antipsychotique pour un autre sont proposées, depuis celle de l'arrêt brutal ou progressif de la première molécule, alliée à la prescription graduelle ou brutale de la nouvelle molécule.

Par prudence, afin d'éviter un possible rebond des symptômes lors de changement d'un antipsychotique pour une molécule, dont l'affinité pour les récepteurs et la demi-vie sont différentes, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie du premier antipsychotique tout en commençant le second à la posologie minimale. En réalité, plus le profil pharmacodynamique de la deuxième molécule est différent de celui de la première, plus le passage de l'une à l'autre doit être lent. Par exemple, dans le cas du changement de la clozapine, en raison d'effets indésirables majeurs. Pour l'aripiprazole, le changement doit être très lent et peut parfois prendre plusieurs mois. Il semble que l'arrêt total de la clozapine soit en pratique très difficile, et une réduction de dose de 50%, avec l'association d'un antipsychotique atypique peut être la solution.

- **L'association d'antipsychotiques :**

Il s'agit également d'une pratique fréquente. Elle se justifie par la nécessité de renforcer l'action obtenue avec la première molécule. Les données contrôlées permettant de confirmer ce type d'association manquent.

Pour éviter des prescriptions totalement erratiques dans ce cas, il convient de n'associer que des molécules possédant des profils réceptoriels différents, comme l'aripiprazole avec la clozapine qui semblent en association présenter un intérêt synergique sur les symptômes négatifs. Ce type d'association est donc peu recommandé et ne doit se pratiquer que de façon contrôlée, limitée dans le temps.

I.5.2. Les thérapeutiques médicamenteuses du premier épisode aigu :

Le but recherché est d'abord symptomatique (calmer le patient, réduire le risque de violence d'agressivité et de souffrance du patient avant d'être curatif d'une pathologie). Il est également de préparer le patient au traitement au long cours en ménageant une alliance thérapeutique. Dans la mesure du possible une période d'observation et d'évaluation est nécessaire sans antipsychotique mais avec anxiolytique si besoin.

1. Le traitement lors du premier épisode :

• Traitement en urgence :

C'est lors du premier épisode, que l'attitude vis-à-vis de la chimiothérapie d'emblée est la plus discutée, elle permet d'éviter d'une part les traumatismes entraînés par la situation d'urgence, aussi bien pour la famille, l'équipe soignante, pour le patient, surtout s'il est en ambulatoire.

Les méthodes chimiothérapeutiques de sédation d'urgence suivant l'existence ou non d'agressivité peuvent être nécessaires, même lors d'un premier épisode aigu et sont les mêmes que chez un patient ayant déjà présente des épisodes aigus, mais avec encore plus de retenue et de prudence. En cas de non agressivité, l'administration de benzodiazépines, voire d'olanzapine, se fait par per os, en cas d'agressivité, c'est la voie parentérale qui est privilégiée (Midazolam ou antipsychotique atypique en intramusculaire).

Enfin, il faut être formé et équipe pour éviter de traiter en cas du risque de sédation d'urgence « Réanimation cardiovasculaire, flumazénil (antagoniste des benzodiazépines) ».

• Traitement hors urgence :

Seuls les antipsychotiques atypiques sont recommandés lors d'un premier épisode et à la posologie la plus basse de la fourchette recommandée. La posologie est ensuite augmentée progressivement si la réponse est insatisfaisante.

2. Le choix de la molécule :

• Avec signes positifs prédominants :

La rispéridone serait le traitement de choix. Les autres antipsychotiques atypiques (AA) arrivent grouper en deuxième position. En cas du choix d'un antipsychotique non sédatifs, une association d'anxiolytique est conseillée.

• Avec des signes négatifs prédominants :

Deux AA arrivent en tête (Rispéridone et aripiprazole). Comme précédemment les autres AA regroupent dans la deuxième position.

• Avec interaction de signes positifs et négatifs :

Le choix est le même qu'en présence de signes positifs prédominants. C'est la Rispéridone qui est choisie en premier. Il n'y a pas de consensus sur l'utilisation d'un AA retard pour un

premier épisode et la prescription d'un antipsychotique typique (AT) par voie orale ou retard n'est pas recommandée.

3. Le choix de la posologie :

D'abord une augmentation très progressive des doses pendant les sept premiers jours jusqu'à une posologie de Risperidone 100 mg, olanzapine orodispersible 100 mg, ces posologies seront maintenues pendant 3 semaines. En cas de réponse insatisfaisante, les posologies seront encore argumentées progressivement pendant 4 semaines (respectivement, 200mg, 600mg, 800mg).

I.5.3. Le traitement de maintenance :

1. Indication :

Dès le premier épisode, la mise en place d'un traitement de maintenance continu par antipsychotique permet une diminution du nombre de rechutes, comparativement à un traitement intermittent ciblé mis en place lors de l'apparition de manifestations prodromales. Ceci se retrouve également chez les patients lors de l'évolution au long cours.

Il n'y a pas d'indicateur fiable permettant de prédire le risque de rechute. La mise en place d'un traitement antipsychotique continu a un effet marqué sur tous les aspects cliniques et l'évolution des patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes schizophréniques.

2. Le rôle des traitements dits « retards » :

Globalement, il n'existait pas de différence sur le taux de rechute, les effets indésirables entre formes retards et formes orales. Seule la mesure globale de l'amélioration montrait une légère supériorité des formes retard sur les formes orales. Mais ce travail ne prenait pas en compte les antipsychotiques atypiques dits à longue action, classe particulière qui comprend deux molécules (rispéridone microsphère et pamoate d'olanzapine). Il existe un risque d'hospitalisation pour les sujets traités par forme retardée, qui n'est que d'un tiers de celui observé chez les patients recevant une forme orale.

Les formes à action prolongée sont une option du choix pour le traitement de maintenance dans la schizophrénie (En particulier, les antipsychotiques atypiques dits à longue action).

3. La durée du traitement de maintenance :

Dans les différentes recommandations professionnelles, on trouve classiquement qu'un premier épisode doit être traité pendant 1 à 2 ans, qu'un sujet présentant plusieurs rechutes doit être traité au moins 5 ans et qu'en cas de problèmes comportementaux (Auto ou hétéro-agressivité) il faut envisager un traitement à vie.

4. La posologie optimale du traitement de maintenance :

Une revue systématique incluant neuroleptique et antipsychotique atypiques montre que les doses moyennes sont plus efficaces dans la prévention de la rechute que les doses faibles. À côté de l'efficacité, il faut également mettre en balance les effets indésirables (dont certains

sont dose dépendant) et les préférences du patient (une dose non acceptée favorise la mauvaise observance).

Pour le traitement de maintenance, une posologie proche de celle employée lors de la phase aiguë en tenant compte du profil d'effets indésirables est probablement l'attitude la plus appropriée.

I.5.4. Situations cliniques particulières :

. Patient agité :

L'agitation est un symptôme fréquent de la schizophrénie, (en particulier dans les formes productives), elle est habituellement contrôlée par les antipsychotiques. En cas d'agitation aiguë ne répondant pas à une augmentation du traitement habituel, et en cas d'urgence, des formes pharmaceutiques à action rapide (injectables, buvables ou inhalables) sont disponibles. Quatre études naturalistes montrent l'intérêt de la combinaison halopéridol/prométhazine (Phénergan®) par rapport aux autres stratégies dans la gestion de l'agitation.

Les antipsychotiques atypiques ayant une forme avec administration parentérale (olanzapine, aripiprazole) possèdent un meilleur profil neurologique. Leur efficacité est parfois discutée. Les études de mise sur le marché ont été menées dans des populations probablement moins sévères (pour des raisons de faisabilité) que celles rencontrées en pratique d'urgence.

Si les formes parentérales des antipsychotiques (première et deuxième générations) sont à réserver aux cas les plus sévères, l'halopéridol seul ou en association reste un produit de référence. Les antipsychotiques atypiques peuvent être privilégiés lorsqu'on souhaite prendre un relais rapide avec les formes orales. Les benzodiazépines sont également utilisées en situation d'urgence du fait de leur action sédatrice et de l'absence de risque neurologique.

. Schizophrénies chez l'enfant et l'adolescent

Si les troubles schizophréniques débutent en moyenne entre 18 et 28 ans, il existe des formes précoces avant l'âge de 15 ans, dont certaines apparaissent même chez l'enfant pré-pubère (formes ultra-précoces). Ces formes de début précoce ou ultra-précoce sont considérées comme étant de mauvais pronostic, avec une plus grande sévérité des symptômes, une résistance plus fréquente au traitement et une évolution souvent déficitaire. La schizophrénie de début précoce devrait donc systématiquement justifier un bilan d'organicité extensif, (IRM cérébrale, EEG, bilan biologique et métabolique complet, caryotype, etc.), ainsi qu'un bilan neuropsychologique, orthophonique et psychomoteur.

En termes de stratégie thérapeutique, outre que le traitement multimodal (la prise en charge psychologique, sociale, familiale et institutionnelle), il convient d'instaurer un traitement antipsychotique atypique au long cours, à la dose minimale efficace, en surveillant les effets indésirables, notamment la survenue d'un syndrome métabolique (Prise du poids, diabète, dyslipidémie etc.).

Une méta-analyse récente du type analyse multivariée montre que dans cette population à début précoce, seuls l'olanzapine, la rispéridone et l'halopéridol (qui est définitivement déconseillé en

ière intention) présentent une efficacité sur les symptômes positifs mais pas d'efficacité sur les symptômes négatifs.

La rispéridone a une AMM (Autorisation de mise sur le marché) à partir de 6 ans uniquement pour le trouble des conduites et à partir de 18 ans pour la schizophrénie, l'aripiprazole a une AMM à partir de 13 ans pour les troubles bipolaires et à partir de 15 ans pour la schizophrénie. En revanche, l'olanzapine n'a pas d'AMM chez l'enfant.

Il n'y a donc bien souvent pas d'autre choix que de prescrire hors AMM en étant particulièrement vigilant quant au respect des règles légales encadrant ces prescriptions et en veillant au recueil écrit de l'autorisation parentale avec une remise d'information détaillée sur les effets indésirables et le rapport bénéfice-risque.

. Antipsychotique et sexe :

La pharmacodynamique et la pharmacocinétique des antipsychotiques varieraient en fonction de sexe. Ce sont des facteurs liés au sexe comme le régime, le tabac (plus fréquent chez l'homme), les médicaments associés (plus fréquentes chez la femme), variations hormonales qui feraient la différence. Dans cette étude, la posologie efficace est en général plus faible (deux fois moins forte) chez la femme que chez l'homme. De plus, la tolérance serait différente, certains effets indésirables comme (prise du poids, passivités, hypotension, allongement de QT, hyperprolactinémie) seraient plus marqués et moins bien supportés chez la femme.

. Antipsychotiques et grossesse :

Il existe deux périodes à risque « Le premier trimestre, avec risques de malformations et la naissance avec risque de syndrome de sevrage ». Il est bien sûr conseillé de choisir toutes les options thérapeutiques non médicamenteuses et particulièrement pendant les semaines six à dix (périodes sensibles pour les risques de tératogénèse), tous les antipsychotiques passant le placenta et dans le lait.

Pendant la grossesse, l'utilisation d'antipsychotiques est classiquement indiquée lorsque pour le fœtus le risque encouru par la mère si la maladie n'est pas traitée. Il est conseillé d'utiliser les posologies les plus basses avant l'accouchement (risque du syndrome du sevrage du nouveau-né) et d'augmenter immédiatement les doses pendant le post-partum en raison du risque de décompensation.

Les antipsychotiques n'entraînent pas ou peu de risque de malformations chez le fœtus. Les régulateurs de l'humeur et benzodiazépines ont un plus fort risque de tératogénèse. Cependant, les données manquent en ce qui concerne les études comparatives d'antipsychotiques ainsi que leur influence sur le développement plus tardif des enfants.

. Suivi et adaptation du traitement :

1. Suivi du patient :

Une bonne relation médecin-patient doit être instaurée de manière notamment à optimiser l'observance. Il convient de prendre en charge les comorbidités fréquentes.

En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux, une diminution de dose (si elle est possible) est préférable à la prescription de correcteurs antiparkinsoniens.

2. Suivi cardiométabolique :

Les données suggèrent que les patients recevant certains antipsychotiques dits atypiques, (En particulier, olanzapine et clozapine) sont exposés à un risque plus important du diabète que les patients traités par antipsychotiques classiques.

➤ Avant le traitement:

Rechercher les facteurs de risque du patient (antécédents médicaux, traitements en cours, hygiène de vie). Mesurer l'indice de masse corporel, le périmètre ombilical, la pression artérielle, la glycémie à jeun, le cholestérol (Total, HDL, LDL) et les triglycérides.

Informers les patients et leur entourage de la nécessité de consulter rapidement en cas de survenue de symptômes évocateurs d'un diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids).

➤ Pendant le traitement :

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

I.5.4. Évaluation de la réponse incomplète au traitement instauré ou en cas d'échec :

Il peut être défini par l'absence de réponse thérapeutique, par une réponse incomplète ou par une mauvaise tolérance du médicament. Lors de la mise en place d'un traitement en phase aiguë, les cliniciens sont souvent gênés par l'obtention d'une réponse partielle ou ne correspondant pas aux objectifs attendus. Cette situation, relativement fréquente, soulève des problèmes cliniques et de gestion pharmacologique. Il convient de confirmer le diagnostic et en particulier l'intrication avec un trouble de l'humeur (comme une dépression psychotique ou une manie délirante), qui peut moins bien répondre à un traitement antipsychotique (en particulier, neuroleptique).

La symptomatologie neurologique, telle que l'akathésie ou le parkinsonisme, conséquence des traitements neuroleptiques, peut mimer respectivement une agitation anxieuse ou des symptômes négatifs. Dans ce cas, c'est le passage à un traitement par antipsychotique atypique qui constitue la réponse adéquate.

1. Stratégie en cas de réponse incomplète au traitement ou en cas d'échec :

Les stratégies de changement du traitement (Switch) et d'augmentation de la dose sont des attitudes fréquentes. Les motifs du changement dépendent du traitement initial et de la nouvelle molécule. Il peut s'agir de la recherche d'une meilleure efficacité et/ou d'une meilleure tolérance. Parfois, la modification a pour objectif d'avoir une amélioration de l'observance ou même elle peut se faire suite à des demandes du patient ou de la famille.

Mais lors du Switch de nombreux effets indésirables peuvent survenir. Il a été décrit des rebonds psychotiques lors de l'arrêt de la clozapine probablement dus à un rebond cholinergique.

Parfois, lors du recouvrement d'une molécule par une autre, on peut observer une potentialisation des effets indésirables des deux antipsychotiques.

Ceci justifie un choix minutieux du traitement et de la dose, avec des temps de titration et de diminution adaptés. Le patient doit être informé et éduqué quant aux éventuels effets attendus.

L'utilisation d'un traitement adjuvant était réservée aux patients n'ayant pas changé de psychiatre depuis plus de deux ans. On peut inférer que les professionnels répugnent à changer de molécule chez les sujets suivis au long cours même si cette option est la plus efficace. Ceci témoigne de la participation subjective importante aux processus décisionnels de prescription.

Le Switch est donc une option envisageable en cas de réponse insuffisante au traitement, il est préférable de changer de profil pharmacologique, elle nécessite des précautions particulières pour éviter les effets indésirables.

2. L'ajustement de dose dans la schizophrénie :

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ajustement de la dose doit être fait de façon individualisée. Certains patients nécessitent des doses soit plus faibles soit beaucoup plus élevées que celles préconisées pour l'ensemble de la population. Le repère essentiel de la dose à employer est l'équilibre entre efficacité et tolérance pour un sujet donné. Pour chacune des molécules disponibles, issues notamment des études d'enregistrement, des gammes de doses sont proposées.

Il existe une importante variabilité individuelle en termes pharmacocinétiques (et donc de taux plasmatique observé), mais également pharmacodynamiques. La fixation aux récepteurs D2, censée sous-tendre l'activité antipsychotique, varie de façon importante d'un sujet à un autre pour une dose donnée.

Pour les neuroleptiques, certains considèrent que l'halopéridol perd son rapport bénéfique/risque positif à partir d'une dose de 7,5 mg/j, les effets indésirables neurologiques devenant trop importants.

La détermination de la dose efficace nécessite un ajustement individuel basé sur :

- L'efficacité clinique observée en fonction de l'objectif initial fixé.
- La tolérance neurologique.

Utiliser des doses plus faibles ou plus importantes que celles recommandées ne doit pas être un obstacle pour le clinicien, mais ce choix est d'abord dicté par la clinique. Le but est d'éviter soit la survenue d'effets indésirables, soit le risque d'un diagnostic erroné de résistance au traitement qui altère le pronostic de la maladie pour un patient donné. Le dosage plasmatique, même si cela ne peut pas être une technique de routine, prend tout son intérêt dans cette situation.

3. Durée avant réévaluation

L'idée d'un délai avant réponse est classique en psychiatrie. Pour les antipsychotiques, plusieurs ont proposé de ne considérer un traitement comme inefficace qu'après une période d'exposition de 3 à 6 semaines.

Plusieurs travaux montrent que l'essentiel de la réponse est observé durant les deux premières semaines (voire durant la première semaine du traitement). L'évaluation à deux semaines prédit avec une bonne sensibilité et spécificité la réponse à quatre semaines.

Il s'agit d'une modification de perspective majeure. Chez un sujet pour lequel les différents facteurs de confusion évoqués précédemment ont été écartés, (diagnostic, observance, dose), une réévaluation de l'effet des thérapeutiques antipsychotiques doit être envisagée dès la deuxième semaine, elle permettra la mise en place soit d'une stratégie d'augmentation soit d'un changement de thérapeutique. Attendre 4 à 6 semaines n'est pas une stratégie pertinente.

4. Les patients en rémission durable après un traitement :

Environ un tiers des patients sont en rémission durable après quelques années de traitement (reprise de la vie sociale, professionnelle et affective). Chez les autres, la maladie persiste dans le temps avec des symptômes à peu près contrôlés grâce à un suivi médical, mais avec des rechutes possibles. Restent malheureusement 20 à 30 % de sujets peu répondeurs aux traitements.

Le pronostic varie en fonction des caractéristiques de la maladie. Il dépend aussi de plusieurs critères (l'accès au soin, La qualité du soutien psychosocial, les facteurs du bon pronostic et les facteurs du mauvais pronostic, dont la situation sociale et familiale est mise en jeu).

5. Résistance au traitement :

La définition de la résistance a fait l'objet de multiples tentatives. Sur le plan pharmacologique, c'est l'emploi d'au moins deux antipsychotiques à dose pendant une durée de 6 semaines qui peut être considérée comme la plus consensuelle.

Seule la clozapine a démontré dans de nombreuses études sa supériorité dans cette indication sur les autres antipsychotiques atypiques et neuroleptiques. Aucun des autres antipsychotiques atypiques n'a démontré un effet comparable en termes d'intensité et de constance chez les sujets résistants.

La clozapine est insuffisamment employée, mais reste le produit de référence (le gold standard) chez les sujets résistants aux neuroleptiques et antipsychotiques de seconde génération après deux essais de deux molécules distinctes pour une durée suffisante (6 semaines) et à dose efficace. Ce traitement impose une surveillance hématologique.

I.6. Traitement des comorbidités schizophréniques :

I.6.1. Traitement des troubles thymiques :

Dans le cas de troubles thymiques secondaires à la prescription de neuroleptiques, la conduite à tenir sera le plus souvent de changer de neuroleptique en préférant un neuroleptique atypique ou de seconde génération. Lors des phases processuelles de la maladie, certains neuroleptiques atypiques (clozapine, olanzapine, etc.) ont démontré un effet particulier sur la composante thymique de la maladie, cet effet initial étant responsable d'une part importante de l'effet thérapeutique. Concernant les états dépressifs post-psychotiques, il est possible de prescrire des antidépresseurs sans danger de rechute. Le recours à certaines formes de psychothérapie comme le mindfulness semble également indiqué. Enfin, l'association d'antidépresseurs au traitement neuroleptique a montré son efficacité à la fois sur les manifestations dépressives et la qualité de vie de patients, mais également sur le risque de rechute des troubles, soulignant le rôle majeur joué par les troubles dépressifs dans le processus de chronicité des troubles schizophréniques.

I.6.2. Traitement de la symptomatologie dépressive :

Les symptômes dépressifs sont fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie, leur présence est associée à un pronostic plus péjoratif. Le suicide étant une des causes de mortalité majeure chez les patients souffrant de schizophrénie, ils sont très fréquents lors des phases aiguës de la maladie et ne justifient pas forcément une thérapeutique durant cette période. Les antipsychotiques atypiques, mieux tolérés sur le plan neurologique, induiraient moins de manifestations dépressives chez ces patients. L'utilisation des antidépresseurs en association aux antipsychotiques dans la dépression post psychotique n'entraîne pas de réactivation délirante et permet de traiter ces manifestations.

Mais il faut évaluer la nécessité de traiter les manifestations dépressives lors d'un épisode aigu, la première option étant de remplacer si nécessaire la thérapeutique en cours par un antipsychotique atypique. Si les manifestations persistent durant l'épisode ou si une dépression post-psychotique apparaît, il faut associer un antidépresseur à dose habituelle au traitement antipsychotique.

I.6.3. Traitement des troubles addictifs :

Globalement, les prises en charge des patients schizophrènes ayant des conduites addictives sont de deux sortes « psychosociales et médicamenteuses ». Un troisième type de pratique alternatif est « la gestion des contingences ».

1. Traitement des patients schizophrènes consommateurs de cannabis :

Les antipsychotiques sont associés à des diminutions des cravings du cannabis, ainsi qu'à des diminutions variables au niveau de la prise des substances. En fait, les interventions psychosociales comme l'entretien motivationnel sont efficaces dans le traitement des patients comorbides. Même une intervention brève peut aboutir à des diminutions significatives des

consommations. Le traitement pharmacologique par les antipsychotiques aurait l'avantage d'améliorer les signes positifs de la schizophrénie et d'atténuer le craving pour le cannabis donc il est important de les prendre en charge.

2. Traitement des fumeurs schizophrènes :

Contrairement à ce qui est souvent pensé, il semble bien que les schizophrènes fumeurs soient intéressés par une réduction ou un arrêt de leur tabagisme, ils sont volontaires pour participer à un groupe d'aide à l'arrêt du tabac s'il leur est proposé. Il n'existe pas de contre-indication à l'arrêt du tabac, il existe trois options pharmacologiques dans l'aide à l'arrêt du tabac « les traitements de substitution nicotinique, le bupropion et la varénicline ». Ils sont tous trois recommandés chez les fumeurs schizophrènes, sans restriction particulière, aussi le soutien psychologique a démontré son efficacité dans le sevrage tabagique.

3. Traitement des patients schizophrènes alcool-dépendants :

Les patients schizophrènes alcool-dépendants sont moins bien acceptés dans les structures de soins par leur double diagnostic qui interagit sur les prises en charge. L'approche doit associer la prise en charge de la santé physique et psychique du trouble addictologique et schizophrénique, de la motivation, des ressources cognitives et psychosociales, tout en prenant en compte la biographie du sujet et les événements de vie. L'hypothèse neurobiologique suggère d'avoir une attention particulière vis-à-vis de cette susceptibilité à la dépendance. Les antipsychotiques atypiques (aripiprazol, clozapine, quétiapine, rispéridone) et notamment d'action prolongée sont le traitement de choix aux doses habituelles.

Pour le sevrage, le traitement habituel à base de benzodiazépines est à préconiser, tout en surveillant le risque de dépendance. Les traitements indiqués pour diminuer l'appétence à l'alcool en milieu hospitalier sont aussi conseillés comme adjuvant, comme la naltrexone, qui diminuerait la consommation d'alcool.

I.7. Prévenir le suicide et le risque de violence des personnes souffrant de schizophrénie (les tentatives) :

I.7.1. Prévenir le suicide :

1. Les composantes de la prévention du suicide :

Le classement des actions visant à réduire le suicide est assez complexe. Nous prendrons comme l'architecture générale de la prévention du suicide les niveaux suivants :

- La promotion de la santé : Tout ce qui permet de façon non spécifique de répondre aux besoins des individus en termes de bien-être physique, psychique et social.
- La prévention du suicide : Toutes les actions individuelles et collectives qui agissent sur les principaux déterminants du suicide, comprenant l'identification des personnes à risque, le diagnostic et le traitement des troubles psychiques susceptibles de créer une

souffrance majeure, ainsi que toutes les mesures générales qui limitent l'accès aux moyens du suicide.

- L'intervention en cas de crise suicidaire comprenant : Les phases d'idéation, d'intention, de programmation et de mise en œuvre de l'acte suicidaire.
- La postvention suite à un suicide : Ensemble des actions pour la prise en charge des personnes qui ont vu la scène, assuré les secours, ceux qui avaient noué une relation d'attachement avec cette personne et sont endeuillés (l'entourage proche) et les professionnels et bénévoles en relation d'aide, et pour limiter le phénomène de contagion et d'imitation par suicide auprès des personnes vulnérables. En fait, la postvention comprend le soutien aux survivants.

2. Prévenir le suicide au décours des hospitalisations :

Chez les patients en ambulatoire, le taux de suicide le plus élevé a été enregistré dans la première semaine suivant la sortie de l'hôpital, souvent avant le premier rendez-vous en consultation. Les suicides avaient tendance à être plus fréquents suite à des admissions de courte durée et dans les cas où les patients avaient quitté l'hôpital contre de l'avis des médecins. Le fait de recevoir des soins psychiatriques, d'être en hôpital de jour ne protège pas toujours des idées de suicide. Les idéations suicidaires sont à explorer très régulièrement par les cliniciens en charge des patients. Le risque de ne pas détecter cette crise est important car il est possible de la prendre pour une amélioration transitoire. Lorsque la personne a décidé la date de son suicide, sa souffrance qui était perçue comme infinie devient finie, et une amélioration clinique est habituelle. Dans le cas de patients schizophrènes, certains événements d'apparence positive pour l'équipe de soins peuvent être perçus très négativement. C'est ainsi qu'une sortie future peut paraître insurmontable, tout comme la reconnaissance du handicap qui peut représenter la certification de l'échec dans la vie et la fin de l'espoir d'une guérison.

I.7.2. Prévenir le risque de violence :

La famille est en première ligne face à la violence commise par un proche malade et il est important de pouvoir prendre en compte les signaux d'alerte qu'elle lance lors des modifications de comportement de celui-ci.

Repérer les signes d'alerte permettant d'anticiper la violence de sujets souffrant de schizophrénie et un certain nombre de signaux doit alerter les soignants sur le risque de décompensation et l'émergence d'un risque de violence. Il peut s'agir d'une rupture de suivi ou de passages répétés aux urgences pour des plaintes diverses, d'augmentations des consommations de substances psychoactives, de verbalisations d'idées. Tous ces signes devront être pris en compte afin de pouvoir proposer une réponse adaptée à la personne en termes de prise en charge et de soins.

I.8. La difficulté de la prise en charge face à la complexité de la pathologie confériencière :

Selon un article publié en Avril 2019, les cabinards constatent une recrudescence des cas de la drogue est malheureusement à la portée de tout le monde, particulièrement dans le milieu des adolescents. Ce produit illicite franchit même le seuil des établissements scolaires et devient d'un accès facile, sous forme de comprimés, alerte le praticien qui tire la sonnette d'alarme et demande aux parents de surveiller leurs enfants tout en revenant à l'éducation primaire. Tout en précisant que la tendance universelle de l'évolution de la schizophrénie est de 1 % de la population globale. Le Pr Mohamed Chakkali, sous-directeur de la promotion de la santé mentale au ministère de la Santé, a révélé, qu'en Algérie, seulement un millier de psychiatres et autant de psychologues sont chargés du suivi de près de 42.000 malades, à l'échelle nationale. Par ailleurs, un "déficit" est ressenti en termes de lits, le nombre de 5000 actuellement disponibles au niveau des structures de soins étant en-déjà des besoins. Seulement deux centres de réhabilitation existent, soulignant l'importance de la formation spécialisée, face à une maladie nécessitant une "continuité et un rééquilibrage" en soins, aussi bien en hospitalisation qu'en ambulatoire. A ce propos, le même responsable a plaidé pour "une normalisation" du recours à l'électrochoc, tout en insistant sur la notion du respect des droits de l'homme, dans la mesure où il est établi que celle-ci est souvent bafouée dans les services de santé mentale, de par le monde. Le Pr Chakkali a également évoqué conclut que "c'est une maladie très lourde et très invalidante et la seule ou le malade n'a pas envie de se soigner, ce qui rend la tâche très difficile".

II- La prise en charge non médicamenteuse :

Les médicaments seuls ne suffisent pas et doivent être accompagnés d'un soutien psychologique. Il est basé sur plusieurs approches.

II.1. L'approche cognitive et/ou comportementale :

Les thérapies cognitives et comportementales, initialement développées pour traiter certains formes de dépression et de troubles anxieux, ont été adaptées au traitement dont il existe deux principales techniques cognitivo-comportementales destinés à prendre en charge les patients souffrant de schizophrénie qui sont les méthodes comportementales d'apprentissage « d'où sont issus les programmes d'entraînement aux habiletés sociales (EHS) ou entraînement aux compétences sociales (ECS) » et la psychothérapie cognitive, elles sont successivement abordées. Elle vise à Rétablir le contact avec la réalité, restaurer les capacités de fonctionnement mental, favoriser les processus de pensée et d'expression verbale des émotions.

II.1.1. Thérapie comportementale :

Il s'agit d'une technique de thérapie institutionnelle visant à traiter les patients selon le principe du conditionnement opérant. On appelle conditionnement opérant une situation d'apprentissage dans laquelle le type de réponse comportementale fournie par le sujet détermine son renforcement positif ou négatif. En pratique, les sujets sont renforcés positivement (récompensés) lorsqu'ils agissent de manière adéquate.

A l'heure actuelle, le traitement comportemental de la schizophrénie repose essentiellement sur l'entraînement des compétences sociales.

- **Principe de l'entraînement des compétences sociales (ECS) :**

Les patients souffrant de schizophrénie présentant fréquemment un déficit en compétence sociales (CS) ou habilité sociales (HS) entravant leur insertion dans la société.

L'ECS (ou EHS) est une technique comportementale, utilisée individuellement ou en groupe, ayant pour objectif la correction de déficits spécifiques des CS (HS) et la réalisation d'objectifs thérapeutique plus généraux, tels qu'une diminution de l'anxiété sociale, le développement de l'empathie vis-à-vis des autres, la reconnaissance de ses propres besoins et émotions et création d'une relation thérapeutique positive. On recherche finalement la création d'un cercle bénéfique, rompant avec la spirale d'échecs, de retrait et de confirmation des croyances dysfonctionnelles que le patient souffrant de schizophrénie.

L'ECS apprend aux patients à faire face aux situations interpersonnelles de la vie courante, à sortir de l'isolement en trouvant les moyens nécessaires à la création de liens sociaux. Il vise à diminuer leur manque de savoir-faire social, leur absence de confiance en eux et le défaut de conscience de certaines conséquences sociales de leur comportement. Il contribue à réduire leurs sentiments subjectifs d'impuissance, à leur permettre de pour s'exprimer par les voies

consensuelles et socialement acceptées, et à remettre en cause, par l'expérience, la certitude d'être des individus à part, des sous-êtres ou au contraire des êtres surhumains.

De plus la notion de travailler est non seulement un droit, mais aussi une dimension fondamentale de l'identité personnelle. Plusieurs personnes atteintes bénéficient d'une vie active et satisfaisante. Le travail permet d'améliorer l'estime de soi et de conserver ou rebâtir une identité personnelle autre que celle de malade, de gérer le temps de façon productive et diminuer les rechutes, en même temps qu'il améliore leur savoir-faire social et leur confiance en eux, il diminue également leur sentiment d'incapacité et peut favoriser une critique de leur vécu paranoïde.

II.1.2. Remédiation cognitive :

1. Principe :

Les troubles cognitifs associés à la schizophrénie sont à la fois très peu accessibles aux traitements usuels (médicaments psychotropes et psychothérapies) et à l'origine d'un handicap sévère. Les troubles cognitifs regroupent un ensemble hétérogène de déficits pouvant affecter la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et la cognition sociale. Ces troubles du traitement de l'information altèrent non seulement très sévèrement les compétences relationnelles et professionnelles des personnes présentant une pathologie psychotique chronique, mais également, de manière parfois moins intense, celles des patients en début de maladie. Ces méthodes, qui favorisent une amélioration des performances cognitives, ont été appelées « remédiation cognitive ».

La remédiation cognitive joue un rôle important dans le traitement des psychoses, du fait d'une efficacité démontrée et de l'absence d'autre moyen thérapeutique efficace sur les déficits visés. Les conditions d'utilisation optimales impliquent que les patients soient stabilisés (en dehors de la phase aiguë et en post-crise) et traités à dose minimale efficace, c'est-à-dire après réduction du traitement neuroleptique à la posologie minimale efficace, afin de ne pas consacrer la rééducation à lutter contre des déficits cognitifs secondaires aux symptômes psychotiques ou d'origine iatrogène, afin de n'agir que sur les troubles cognitifs en rapport avec la pathologie et non sur des effets indésirables des psychotropes ou sur des altérations cognitives secondaires aux symptômes. En pratique, Soit les fonctions déficitaires sont directement entraînées (approche par stimulation), soit des fonctions préservées sont développées afin de pallier les déficits (approche par compensation).

2. Principaux programmes de remédiation cognitive :

➤ **Integrated Psychological treatment (IPT) :**

Ce programme est mis en œuvre sous forme groupale, au rythme d'une à trois séances de 45 à 90 minutes par semaine, il favorise l'imitation et l'identification entre participants. Cette particularité le rend utilisable non seulement chez certains patients en début de maladie (en particulier ceux qui souffrent des troubles les plus sévères, avec un déficit marqué des interactions sociales), mais également chez des patients plus régressés, mais elle implique

également de veiller à l'homogénéité des groupes. Le fait que l'IPT intègre plusieurs outils (remédiation cognitive, entraînement des compétences sociales et résolution de problèmes), distingue cet outil d'autres programmes plus focalisés et spécifiques.

➤ **Cognitive remediationtherapy (CRT) :**

La CRT est un programme de remédiation cognitive, qui se déroule sous forme de séances individuelles impliquant la réalisation d'exercices papier-crayon. Au moins trois séances par semaine d'une heure chacune sont préconisées. La CRT permet, en particulier, d'entraîner la flexibilité mentale, les capacités d'inhibition, les processus d'organisation, la planification, la mémoire de travail ainsi que d'autres modalités attentionnelles ou motrices.

➤ **Remédiation cognitive pour patients présentant une schizophrénie ou un trouble associé (RECOS) :**

Le RECOS est un programme qui a pour particularité d'agir de manière ciblée sur les déficits cognitifs des patients, il est mis en œuvre au cours de séances individuelles bihebdomadaires d'une heure, il est précédé d'une évaluation neuropsychologique qui permet de déterminer quelles sont les fonctions cognitives altérées, seules lesdites fonctions étant ensuite entraînées à l'aide d'exercices papier-crayon et informatisés. C'est, à l'heure actuelle, le seul programme proposant un entraînement adapté spécifiquement au bilan de chaque patient.

➤ **Remédiation cognitive à visée symptomatique :**

Certains outils de remédiation cognitive sont directement efficaces sur le cortège des symptômes positifs et hallucinatoires. Ils doivent être distingués des thérapies cognitives, qui s'intéressent au contenu dysfonctionnel des pensées du patient et non aux processus neurocognitifs qui sous-tendent les dites pensées. Les mécanismes neurocognitifs des hallucinations verbales mettent en jeu une anomalie de la mémoire. Cette anomalie pourrait favoriser le processus hallucinatoire de la manière suivante « Les sujets schizophrènes auraient le souvenir d'avoir agi alors qu'ils n'auraient fait que penser à quelque chose. Des exercices destinés à permettre aux patients de repérer de quelle manière ils ont été confrontés à un mot (vu, lu ou écouté) pourraient permettre de diminuer l'importance des hallucinations ».

➤ **Remédiation cognitive des troubles de la théorie de l'esprit :**

La théorie de l'esprit est la capacité à comprendre les états mentaux d'autrui, c'est-à-dire leurs intentions, leurs désirs et leurs émotions. Les troubles de la théorie de l'esprit jouent d'ailleurs un rôle central dans la schizophrénie et peuvent expliquer non seulement l'altération des interactions sociales, mais également certaines idées délirantes des patients. L'équipe de Versailles a mis au point une technique destinée à développer les capacités en théorie de l'esprit s'appuyant sur la projection de séquences courtes de films cinématographiques dans

lesquelles les patients doivent déterminer les intentions de certains personnages. Les patients interpréteraient en effet ces situations de manière erronée car ils seraient incapables de sélectionner les hypothèses les plus appropriées pour les expliquer. La forme groupale de cette technique implique que les patients souscrivent à une logique partagée plutôt qu'à une logique personnelle. Dans une seconde partie, les patients doivent rapporter des expériences dans lesquelles ils ont eu l'impression du mal comprendre le comportement d'autrui.

II.1.3. La psychothérapie :

La psychoéducation permet aux patients de mieux comprendre leur maladie et ses symptômes et de mieux vivre avec eux, elle sensibilise également les patients au risque de rechutes et à la nécessité de les prévenir. Elle peut ainsi jouer un rôle positif sur l'observance médicamenteuse.

1. La psychothérapie individuelle :

Elle permet au patient de parler de ses pensées, sentiments, craintes et problèmes à un professionnel formé à l'écoute de personnes qui communiquent difficilement. Dans un cadre rassurant, le schizophrène peut ainsi acquérir une certaine capacité à analyser et exprimer ses expériences et à faire le tri entre la réalité et l'interprétation qu'il a tendance à en faire.

2. La psychothérapie en groupe :

La plupart des patients acceptent ce type de travail qu'ils aiment nommer d'emblée « psychothérapique », dont le premier objectif de l'entretien psychothérapique est de s'atteler à réduire la tension interne, contenir l'anxiété et/ou la désorganisation, redémarrer un fonctionnement psychique plus souple, donc plus efficace.

➤ La notion de Soutien du pair aidant « une main tendue » :

« Partager avec mes pairs m'a beaucoup aidé. C'est maintenant à mon tour de te tendre la main ». Le Pair aidant est une personne vivant avec un trouble mental qui partage son histoire de rétablissement pour donner de l'espoir, de l'inspiration, du soutien et de l'information aux personnes qui vivent des situations similaires à celles qu'il a vécues.

II.1.4. L'entraînement des compétences sociales, la psychoéducation et la remédiation cognitive :

L'entraînement des compétences sociales, la psychoéducation et la remédiation cognitive tous les trois ont un rôle central dans le processus de réhabilitation des patients souffrant de troubles psychotiques. Toutefois, la remédiation favorisant l'investissement dans l'entraînement des compétences sociales et dans la psychothérapie, la mise en œuvre de cet outil paraît devoir les précéder afin de permettre aux patients de bénéficier pleinement de ces soins. La psychoéducation, quant à elle, peut être introduite antérieurement ou conjointement car elle favorise l'investissement des patients dans la remédiation cognitive. Il est donc

plausible d'introduire précocement la remédiation cognitive dans le traitement des troubles psychotiques, immédiatement après la résolution de la crise. Chez les patients dont l'entrée dans la psychose est progressive, la remédiation cognitive doit également être introduite au plus tôt, afin de prévenir la détérioration cognitive.

II.2. Autres approches utilisées :

II.2.1. Psychothérapies d'inspiration analytique :

Les psychothérapies verbales, également dites d'inspiration analytique, sont très fréquentes. La psychothérapie des psychoses nécessite la demande du patient, ce qui implique un sujet qui est, du moins en partie, conscient que les différentes manifestations symptomatiques qui affectent son existence et pourraient être maîtrisées par lui. Elles se produisent le plus souvent soit au cours d'un traitement psychiatrique soit à son décours, à savoir lorsque le traitement psychiatrique a développé ses effets les plus bénéfiques, la médication est acquise, mais néanmoins le patient reste avec des interrogations auxquelles les réponses apportées ne lui semblent pas satisfaisantes. Dans ce contexte, les modalités de traitement sont variées, de la consultation psychiatrique plus ou moins régulière avec un psychiatre d'orientation psychanalytique, qui évolue progressivement vers un travail psychothérapeutique, jusqu'à la cure codifiée à raison d'une ou de plusieurs fois par semaine, à jour et heures fixes.

II.2.2. L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie :

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.

Les indications de l'ECT dans la schizophrénie sont les suivantes :

- État aigu (agitation, hallucination, angoisse), résistant aux chimiothérapies.
- État aigu avec risque d'agressivité (suicide ou hétéro-agressivité).
- Résistance aux chimiothérapies.
- Elle peut être utilisée en cas d'intolérance aux antipsychotiques ou de contre-indication de ceux-ci dans certains états de schizophrénie aiguë, ou s'il y a une persistance de symptômes psychotiques sévères.

II.2.3. Intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) dans le traitement des troubles schizophréniques :

Afin d'améliorer la prise en charge des patients schizophrènes, il semble aujourd'hui essentiel de développer de nouvelles thérapies complémentaires ciblant les dimensions

symptomatologiques réfractaires aux traitements médicamenteux. Parmi les différentes techniques thérapeutiques complémentaires aux antipsychotiques envisagées, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), une technique non invasive de neurostimulation, utilisée en premier lieu comme technique d'investigation en neurologie, elle est dorénavant envisagée en tant qu'outil thérapeutique potentiel pour le traitement des symptômes réfractaires, dont le principe est l'application d'une impulsion magnétique à la surface du crâne. La TMS peut être appliquée en stimulation unique ou une utilisation courante, de manière dite répétée (rTMS), qui consiste à émettre une série d'impulsions pendant un intervalle de temps donné de façon à modifier sensiblement l'activité de la région visée.

III- L'observance du traitement :

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 rechutes.

III.1. Définitions :

III.1.1. L'observance thérapeutique :

L'OMS a défini 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 » :

- De manière qualitative :

Il s'agit de la mesure de l'adéquation existant entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin. 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 prévus.

- 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 traitement ». Surtout après la phase aiguë quand tout semble revenir à la normale et aller de nouveau plus ou moins bien. La personne souffrant d'une schizophrénie est comme tout le monde, elle a envie d'arrêter, et pourtant, il est souvent indiqué de poursuivre encore le traitement. Il est facilement compréhensible que pour une personne jeune, cette contrainte soit dure à supporter. Et même pour les moins jeunes, il faut reconnaître qu'il est dur de se motiver à prendre des médicaments tous les jours et en plus à heures précises.

Chaque prise rappelle la maladie, la conséquence de toutes ses contraintes subies et difficiles à assumer est que souvent on a tendance à vouloir les oublier et qu'effectivement on y arrive. Les prises peuvent devenir irrégulières, ou alors, excédé, on finit vraiment par décider d'arrêter. C'est ce que les médecins appellent la « non-observance » du traitement. La non-observance est un vrai problème.

De plus, il n'est pas rare non plus que cette prise quotidienne et la « non-observance » ou l'observance partielle deviennent source de tension entre le jeune patient et ses parents ou ses proches.

➤ L'observance en Algérie :

Selon un article publié dans « Le Quotidien d'Oran », en juillet 2017, seulement deux centres de réhabilitation existent, plus de 400.000 personnes souffrent de schizophrénie en Algérie et les cas augmentent. Pour le Professeur en psychiatrie (Farid Kacha), la complexité

de la maladie réside dans "la difficulté d'identification" de ses symptômes par le praticien, dès lors que le malade fait face à un désordre de la perception de la réalité, explicite-t-il, notant l'impératif de lui administrer un traitement pour rééquilibrer celui-ci. A ce sujet, il évoquera l'importance pour les parents d'être proches de leurs enfants, dès leur jeune âge afin de détecter les symptômes révélateurs de troubles mentaux, faisant savoir que les médicaments destinés à la schizophrénie ne font pas partie de ceux pour lesquels les toxicomanes observent une addiction. Malheureusement, deux centres seulement ont vu le jour, celui de Cheraga à Alger et un autre dans la wilaya d'Oran, a-t-elle regretté.

III.1.2. L'adhésion thérapeutique :

Le terme « adhésion thérapeutique » met, en effet, l'accent sur un accord actif du patient vis-à-vis des recommandations thérapeutiques prodiguées par son médecin. Elle rend le praticien responsable de la prise ou non du traitement ainsi que de l'éducation du patient.

III.1.3. L'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.

III.2. Les facteurs influençant l'observance :

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

III.2.1. Facteurs liés au patient :

Les principaux facteurs sont :

- Changement des comportements dans le temps.
- Croyances et attitudes vis-à-vis de la maladie.
- Perception du risque et de la gravité de la pathologie traitée.
- Perception et identification des besoins personnels.
- Représentations mentales sur le médicament.
- Facteurs sociodémographiques et culturels, notamment âge et conditions de vie.
- Facteurs psychosociologiques et anthropologiques.
- Prix du médicament et remboursement.

III.2.2. Facteurs liés au traitement :

1. Effets secondaires :

- Les effets extrapyramidaux : Dans une étude incluant patients, Van Putten a mis en évidence que 89% des patients souffrant de syndrome extrapyramidal n'étaient pas observant.
- L'akinésie : Dans une étude incluant 61 patients souffrant de schizophrénie et suivis durant deux ans, Buchnan a trouvé que parmi les manifestations extrapyramidales l'akinésie est un facteur spécifique de mauvaise observance.
- L'akathisie : Également source de mauvaise observance. Elle peut parfois alimenter certains délires chez les patients atteints de schizophrénie Paranoïde.
- La prise de poids : 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'asthénie.

2. Type de molécule :

➤ Les antipsychotiques d'action prolongée :

Les antipsychotiques d'action prolongée diminuent le taux de rechute. Le fait que les injectables à action prolongée libèrent le patient de l'obligation de prendre son médicament tous les jours pourrait être particulièrement avantageux dans certains cas, entre autres, pour les personnes ayant des difficultés à accepter leur maladie et ne voulant pas se voir rappeler leur état par la prise orale d'un médicament deux à trois fois par jour. On a alors l'assurance que la personne a reçu la dose de médicament dont elle a besoin, ce qui n'est pas toujours le cas avec un comprimé que l'on peut recracher ou dissimuler sous la langue, donc pour améliorer l'observance, certains arguments sont en faveur de l'utilisation d'un antipsychotiques d'action prolongée

➤ Les antipsychotiques 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.

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

III.2.3. 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 complexe et comme conséquence, un refus actif de la stratégie thérapeutique proposée si la compréhension n'est pas bonne.

III.3. Conséquences de l'inobservance :

III.3.1. 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 du suicide par intoxication médicamenteuse volontaire «10% des schizophrènes meurent par suicide (Franck, 1999) », l'autre conséquence est bien évidemment l'impact sur la morbidité. 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.

Le stockage des médicaments non consommés favorise l'automédication, qui est une source du suicide par intoxication médicamenteuse volontaire 10%. Aussi l'impact sur la morbidité.

III.3.2. Pour l'entourage et pour l'organisation :

La non-observance thérapeutique a des répercussions majeures en termes de santé publique. Elle 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.

III.4. 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.

III.4.1. Éléments liés à la médication :

- La simplification du schéma thérapeutique et 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.

- La 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.

- Effets secondaires.
- Utilisation des formes retardes.

III.4.2. Éléments non liés à la médication :

➤ **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. 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, 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.

Définir un plan de traitement et les objectifs attendus devrait se faire en accord avec le patient. 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.

Une bonne relation patient-clinicien, fondée sur l'échange et l'interaction, est cruciale si l'on veut améliorer l'adhésion thérapeutique, on doit lui donner un minimum d'informations afin de l'amener vers le stade de contemplation. Définir un plan de traitement et les objectifs attendus devrait se faire en accord avec le patient, qui l'encourage de poursuivre le traitement.

➤ **La 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 médicamenteuse. Kemp et al ont montré chez des patients schizophrènes qu'un programme éducatif améliore de façon significative l'adhésion thérapeutique, la conscience morbide et le fonctionnement social.

Chapitre II

Partie pratique

Etude statistique

I. Problématique :

Aujourd'hui, la prise en charge des personnes schizophrènes a fait d'énormes progrès. Des traitements médicamenteux "antipsychotiques" et d'autres médicaments associés permettent un retour à une vie quasiment normale.

Quels traitements médicamenteux utilisés ? Et quels sont ceux utilisés en Algérie ? Leurs efficacités ?

Dans une perspective d'apporter des éléments de réponse à toutes ces questions, notre étude sera menée au niveau du service de psychiatrie Ibn Badis femmes de C.H.U Frantz Fanon de Blida.

II. Objectif de l'étude:

- **Objectif principal:**

Objectif principal de l'étude réalisée dans le cadre de cette mémoire est de mettre en évidence la prise en charge médicamenteuse chez une population de schizophrènes au service de psychiatrie Ibn Badis femmes de Frantz Fanon Blida.

- **Objectifs secondaires:**

- Etudier la prescription médicamenteuse chez les sujets déments dans le service de psychiatrie femmes.
- Déterminer les modalités de prescriptions des antipsychotiques : Les molécules, la posologie, la dose efficace, les formes galéniques, la durée de traitement.
- Etudier les traitements prescrits pour la prise en charge des comorbidités secondaires à la schizophrénie.

III. Méthodologie de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les dossiers d'une série de malades schizophrènes au niveau du service de psychiatrie "Ibn Badis femmes" de CHU Frantz fanon Blida, où on a étudié 06 schizophrènes, dont l'objectif de ce travail étant d'obtenir des données descriptives sur ces 06 cas.

IV. Résultats :

IV.1. Répartition des cas selon les caractéristiques sociodémographiques :

➤ IV.1.1. Selon l'âge :

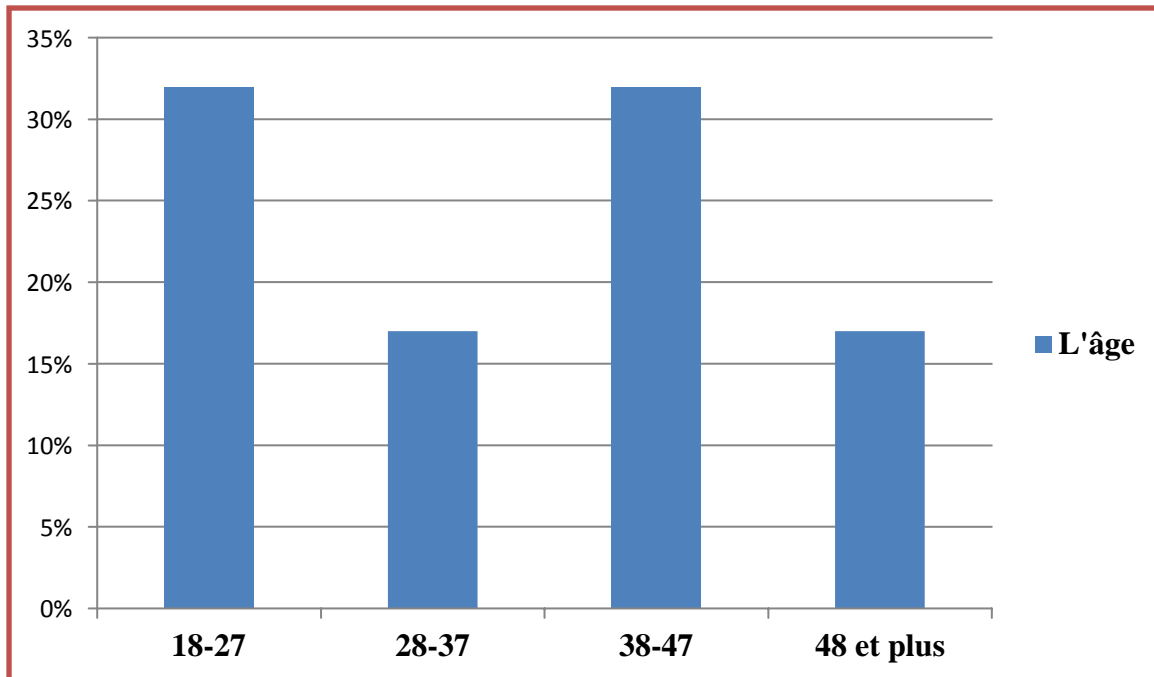


Figure 12 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis
E.H.S Frantz Fanon-Blida- 2020 étudiées selon l'âge.

Interprétation :

L'âge moyen pour lequel les gens sont plus exposés au risque d'avoir une schizophrénie est partagé principalement entre deux intervalles, l'un signifie le début précoce entre (18-27) et l'autre le début tardif entre (38-47), dont le pourcentage est de 33% pour chacun.

Analyse :

L'âge est l'un des principaux facteurs de détermination du type et l'évolution de la maladie et notre étude a inclus les deux types du début de la maladie, surtout chez la femme dont le début est bien déterminé que ce soit précoce ou bien tardif, cette étude est faite sur six patientes dans le service, dont 2 patientes ont le début précoce entre l'âge (18-27), car c'est principalement une pathologie de l'adulte jeune et vers la fin de l'adolescence. Deux patientes ont le début tardif entre l'âge (38-47), tandis que, une patiente avait le début à l'âge 30 ans et la dernière après l'âge de 50 ans.

➤ **IV.1.2. Selon la situation matrimoniale :**

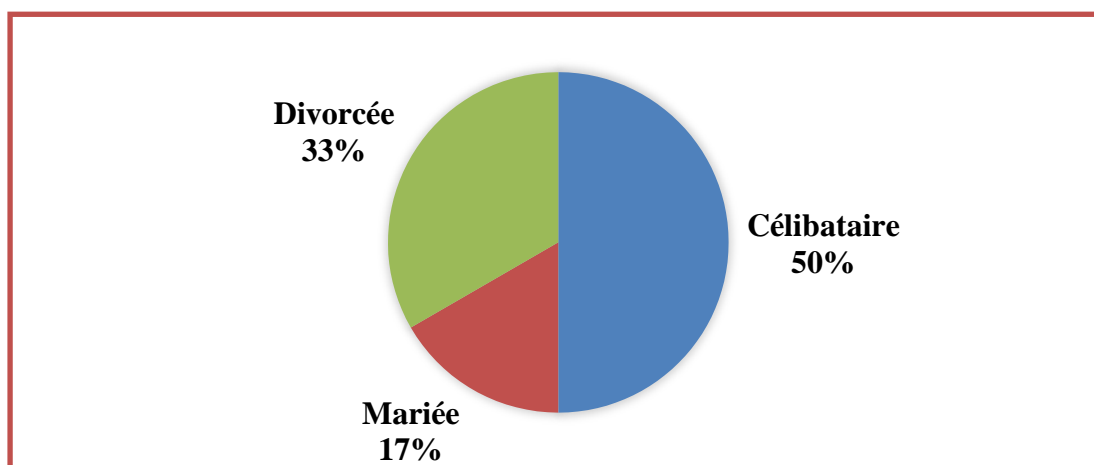


Figure 13 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida- 2020 étudiées selon la situation matrimoniale.

Interprétation :

Dans notre échantillon, les célibataires étaient majoritaires 50% des patientes (03 patientes), 33 % sont divorcées (02 patientes) et 17% sont mariées (une patiente).

Analyse :

D'après les résultats obtenus on constate deux situations :

- Cette psychose mentale « la schizophrénie » et surtout, celle qui apparaît à l'âge adulte, empêche les femmes de se marier :

Ce qui explique le grand pourcentage des patientes célibataires, même celles qui se sont mariées sont divorcées à cause des symptômes graves qui arrivent aux malades et l'empêchent de rester en relation à long terme, surtout, car c'est une maladie chronique.

- Le soutien émotionnel et la stabilité des patientes schizophrènes :

Les psychiatres considèrent la famille comme une source privilégiée du soutien émotionnel et social, ainsi que la place du choix pour relocaliser le patient, ils ajoutent aussi que la famille est à la fois le problème et la solution et donc, elle est la base de la psychothérapie non médicamenteuse. Notre étude a prouvé que pour les patientes qui sont encouragées et soutenues par la famille, l'état des patientes évolue favorablement et pour celles divorcées, des crises, une instabilité et un passage par des états de dépression et d'anxiété sont remarqués, en revanche une stabilité des patientes qui sont mariées et qui trouvent la stabilité psychique et le soutien d'après ses maries et ses familles.

➤ **IV.1.3. Selon le milieu de vie :**

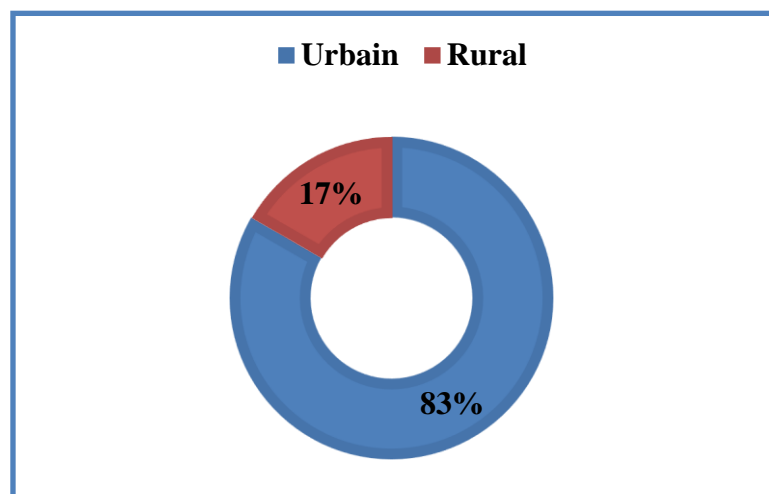


Figure 14 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida- 2020 étudiées selon le milieu de vie.

Interprétation :

Notre étude sur un échantillon de 06 patientes schizophrènes montre que 83% vivent dans la ville et seulement 17% vivent dans un milieu de vie rural.

Analyse :

Alors qu'on a longtemps affirmé que la prévalence de la schizophrénie est la même dans toutes les régions du monde mais réellement elle présente des variations géographiques et qu'elle est pratiquement plus élevée dans les centres urbains donc contrairement à la théorie devenue dominante d'une répartition globalement homogène de la schizophrénie à travers le monde, la prévalence de cette maladie est effectivement plus élevée en milieu urbain et que le niveau d'urbanisation est corrélé au risque de la développer.

Considérant à la fois que ce sont vers les centres urbains que les populations précarisées tendent à converger et que ceux qui y vivent ont une probabilité plus élevée d'être exposés à plusieurs des autres facteurs de risque identifiés pour la schizophrénie, il est important de s'assurer que l'urbanité en soi joue bien un rôle dans ce phénomène, et que ce dernier ne s'explique pas plutôt par d'autres facteurs qui peuvent être liés au fait de vivre en ville. Divers travaux bien conduits ont cependant mis en évidence la persistance d'un degré de risque significativement plus élevé de développer une schizophrénie pour les personnes ayant grandi en zone urbaine, ceci même après avoir contrôlé l'impact potentiel d'autres facteurs de risque connus tels que les facteurs liés à la naissance (saison de la naissance, facteurs obstétricaux, âge de la mère, allaitement maternel, déficience neurologique), à la personne (sexe, état marital), aux caractéristiques sociales et/ou économiques (histoire familiale, statut de l'emploi, statut d'immigration, niveau d'éducation, facteurs socio-économiques, position sociale pendant l'enfance, perte d'un parent), ou à l'environnement (utilisation de cannabis, pollution de l'air, exposition au trafic). Sur cette base, il semble donc bien établi que le fait de vivre en milieu urbain augmente le risque de développer une schizophrénie.

IV.2. Répartition des cas selon les données cliniques :

➤ IV.2.1. Selon le mode de début :

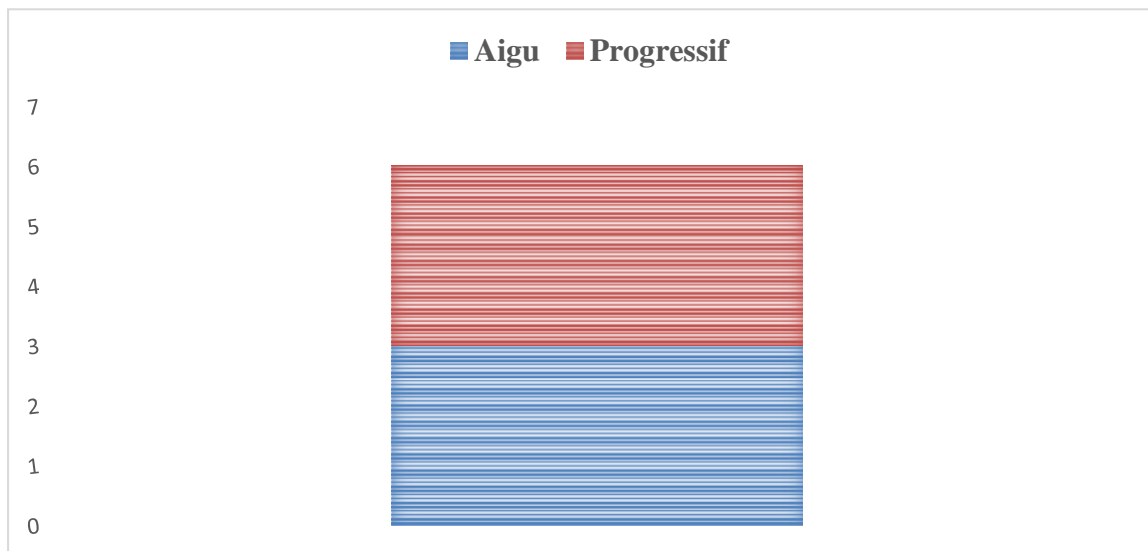


Figure 15 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida- 2020 étudiées selon le mode de début.

Interprétation :

Dans cet échantillon de 06 patientes, 50% des cas qui correspond à 3 patientes, le début de la maladie est progressif, s'étalant sur quelques semaines ou quelques mois et dans l'autre 50% des cas (03 patientes), le début est brutal (aigu).

Analyse :

La schizophrénie se manifeste par des épisodes aigus de psychose, suivis de divers symptômes chroniques. Dans le premier type des cas, la schizophrénie apparaît de façon tellement insidieuse et graduelle que ses patientes, ainsi que leur famille, prennent beaucoup de temps à s'en rendre compte. Elle peut aussi apparaître très soudainement dans l'autre type des cas, le début de la maladie est brutal, les patientes ne passent pas par les phases préliminaires mais elles sont plongées dans une indifférence absolue et éprouver l'impression d'être dédoublée. La bouffée délirante aiguë est un mode d'entrée dans la maladie particulièrement brutale : Elle s'installe en quelques heures, chez ces trois patientes, qui n'ont pas d'antécédents psychiatriques en dehors parfois d'épisodes similaires. D'emblée le délire est constitué et elles agissent en fonction des derniers éléments mentionnés, ce qui explique les conduites bizarres souvent observées chez eux (fugues, bagarres, actes médico-légaux). A certains moments on constate que les patientes peuvent avoir conscience de leur maladie, ce qui majore leur angoisse.

➤ **IV.2.2. Selon les troubles comportementaux :**

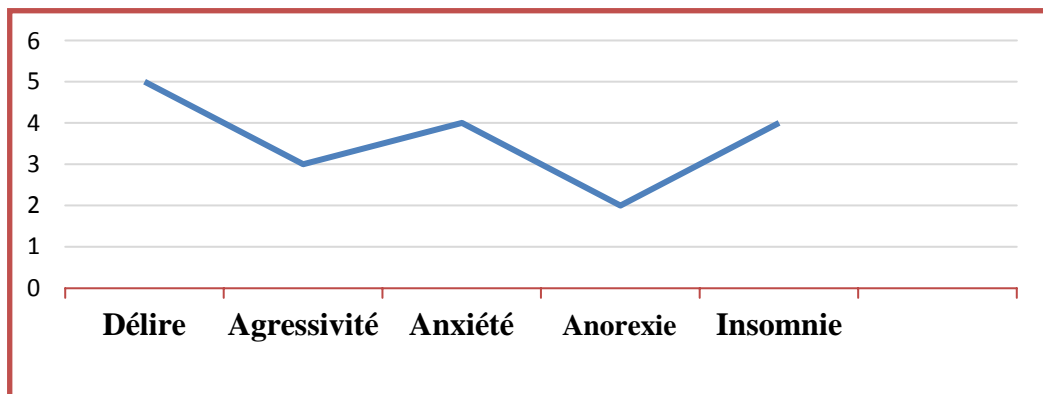


Figure 16 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida- 2020 étudiées selon les troubles comportementaux.

➤ **IV.2.3. Selon le type de l'insomnie :**

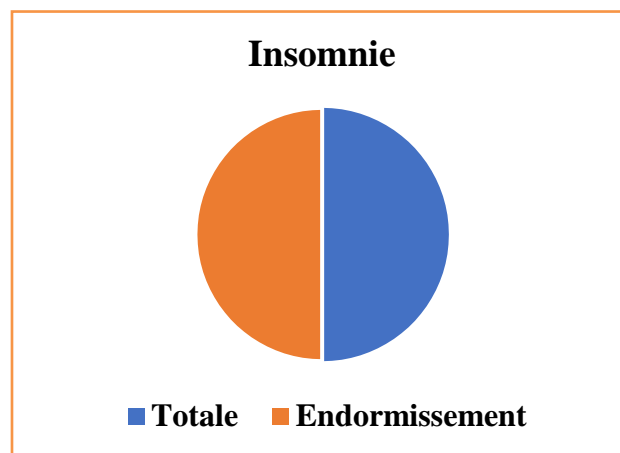


Figure 17 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida- 2020 étudiées selon le type de l'insomnie.

➤ **IV.2.4. Selon le type de délire :**

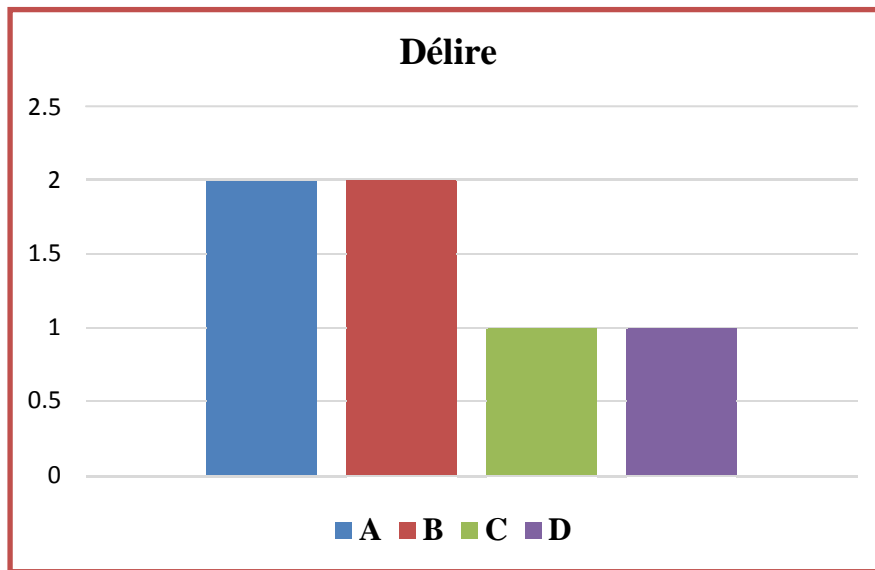


Figure 18 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida- 2020 étudiées selon les délires.

A : Une activité délirante poly-thématique à thème mystique grandeur persécution mécanisme hallucinatoire imaginaire.

B : Un délire à thème de persécution à mécanisme hallucinatoire (auditive et visuelle) / un délire à thème de persécution à mécanisme imaginaire.

C : Délire de persécution à mécanisme hallucinatoire.

D : Ni délirante ni hallucinatoire.

Interprétation :

Cette étude faite sur 6 patientes schizophrènes dans le service de psychiatrie est pour étudier : Les troubles comportementaux que présentent ces malades, le type du trouble du sommeil et enfin le délire qui est marqué pour la majorité.

- 05 sur les 06 patientes ont une activité délirante.
- 03 seulement sont agressives.
- 04 patientes sont anxieuses.
- 02 ont une perte d'appétit.
- 04 ont un problème d'insomnie qui été signalé chez ses patientes, dont la moitié a une insomnie totale et l'autre moitié a une insomnie d'endormissement.

Tous ses problèmes comportementaux précédents sont présentés des fois chez la même patiente ou bien sur des périodes différentes lors de ses phases aiguës ou ses états de crise. Ce qui concerne le délire :

- 02 patientes ont une activité délirante poly-thématique à thème mystique grandeur de persécution à mécanisme hallucinatoire imaginatif.
- 02 ont un délire à thème de persécution à mécanisme hallucinatoire (auditive et visuelle) », puis après une certaine période elles présentent un délire à thème de persécution à mécanisme imaginatif, donc ses deux schizophrènes ont switcher le type de délire depuis qu'elles sont malades.
- Une (01) avec un délire de persécution à mécanisme hallucinatoire.
- Une (01) n'est pas délirante et ne présente pas une activité hallucinatoire.

➤ **IV.2.5. Selon les maladies associées :**

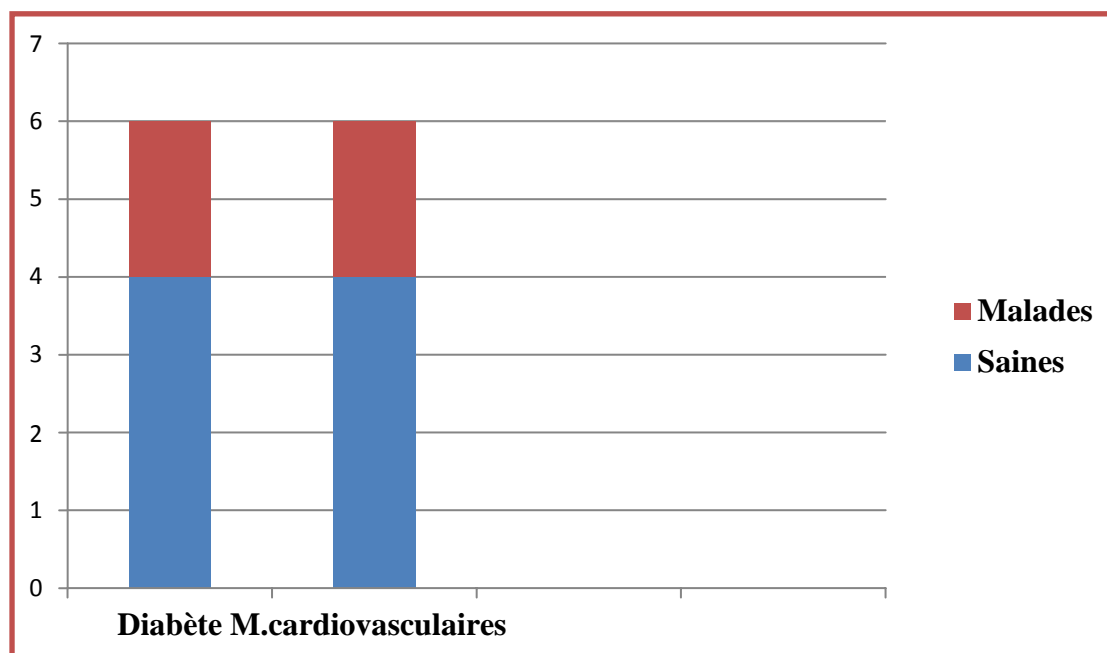


Figure 19 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S FRANTZ Fanon-Blida- 2020 étudiées selon les maladies associées.

Interprétation :

Dans notre échantillon composé de 6 patientes schizophrènes, 02 sont diabétiques et 02 ont un problème cardiovasculaire.

Analyse :

Tous ces quatre ont développé ses pathologies après l'atteinte mentale à cause de sa chronicité et à cause du traitement par les antipsychotiques qui développe à long terme ces deux pathologies graves.

En générale, plus de 50 % des patients schizophrènes présentent un autre diagnostic de pathologie médicale. Les maladies mentales sévères, plus particulièrement la schizophrénie

s'accompagnent souvent de pathologies somatiques chroniques, avec en premier lieu les pathologies cardiovasculaires et le diabète.

La schizophrénie est considérée comme un facteur de diminution de l'espérance de vie, les patients présentent une prévalence des maladies somatiques et une mortalité précoce plus élevées que la population générale. Il existe quatre causes d'augmentation de la fréquence des comorbidités somatiques chez les patients schizophrènes : Les facteurs se rapportant à la maladie elle-même « les facteurs secondaires aux traitements, les facteurs inhérents à la perception de la maladie, incluant la stigmatisation de la maladie mentale et enfin les facteurs physiques ». Ces comorbidités péjorent le pronostic de la schizophrénie, réduisent la qualité de vie de ces patients et augmentent leur mortalité précoce.

Une prise en charge adaptée de ces comorbidités permettrait donc, d'obtenir une amélioration significative de la santé des patients schizophrènes et de leurs espérances de vie. Dans l'autre côté, certains antipsychotiques ont également des effets sur la conduction cardiaque et peuvent entraîner des morts subites, raison pour laquelle ces traitements sont beaucoup mieux surveillés à l'heure actuelle au plan cardiaque.

IV.3. Répartition des cas selon la prise en charge médicamenteuse :

a. Les antipsychotiques :

➤ IV.3.1. Classification des antipsychotiques selon les générations :

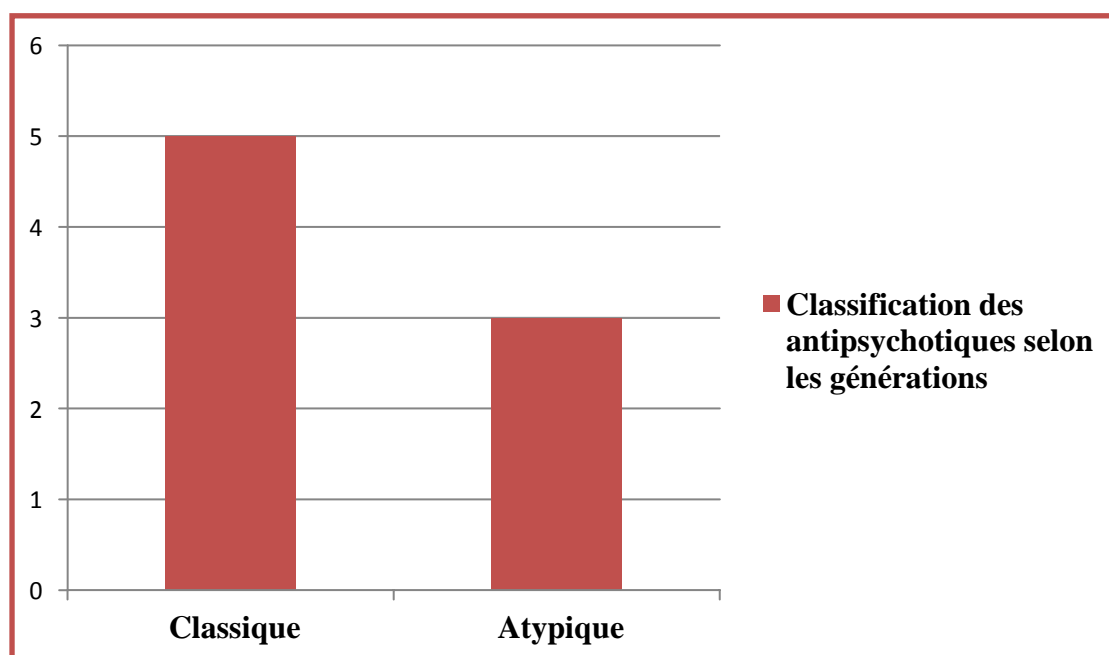


Figure 20 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida- 2020 étudiées selon la classification des antipsychotiques selon les générations.

Interprétation :

Les antipsychotiques atypiques ont été prescrits chez 01 patiente (17% du notre échantillon), les antipsychotiques classiques ont été prescrits chez 05 patientes (83% des cas), 02 parmi ces dernières sont traitées par les deux générations à la fois.

Analyse :

Les patientes traitées par les deux générations (un cas particulier parce que ces deux patientes nécessitent un schéma thérapeutique spécifique et elles sont traitées par une bithérapie ou trithérapie où les deux générations sont incluses).

Les antipsychotiques de deuxième génération sont aussi efficaces que les antipsychotiques conventionnels sur les symptômes positifs (les délires, les hallucinations, l'excitation) lors d'une phase aiguë, et semblent un peu plus efficaces sur les symptômes négatifs (ralentissement, retrait affectif), sur la désorganisation et les troubles cognitifs. Ils présentent en général moins d'effets indésirables neurologiques et par conséquent, réduisant le risque de rechute (en période de rémission), donc ils sont essentiels au rétablissement de la personne ainsi que son utilisation en cas de résistance à la première génération.

➤ **IV.3.2. Classification des antipsychotiques selon le mode d'action :**

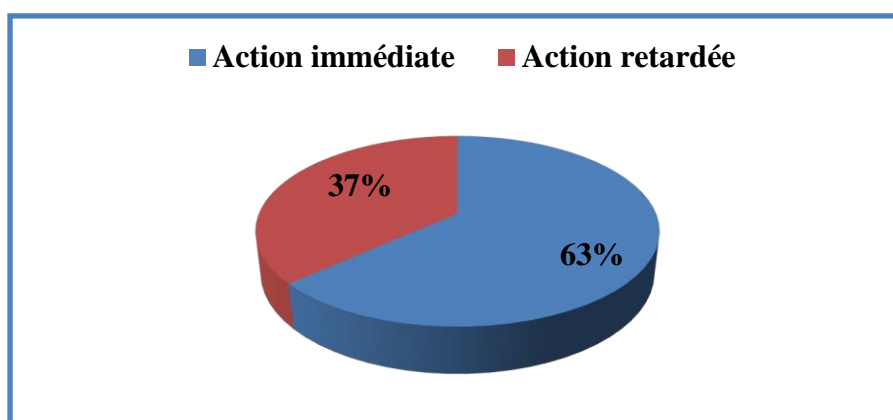


Figure 21: Données relatifs de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida-2020 étudiées selon la classification des antipsychotiques selon le mode d'action.

Interprétation :

Le mode d'action immédiate est le mode le plus fréquemment rencontré (63% des patientes), puis le mode retardé (37% des patientes).

Analyse :

Le mode d'action des antipsychotique se diffère d'un antipsychotique a un autre et se divise en deux modes d'action « immédiate et retardé », cette étude montre que 37% sont traités par des antipsychotiques dont l'action est retardée, cas antipsychotiques se présentent pour la plupart sous forme d'une prodrogue qui libère progressivement le principe actif. Ce pourcentage 37% correspond à 2 patientes avec un état stable et qui ne présentent pas des

états de crise, là où elles nécessitent un antipsychotique immédiat, mais les 04 autres patientes présentent un état instable et qui nécessite un antipsychotique qui agit immédiatement et donc il est important d'adapter le traitement pharmacologique aux besoins de patiente et au stade d'évolution de la maladie ainsi que son état mental.

➤ **IV.3.3. Classification selon les voies d'administrations :**

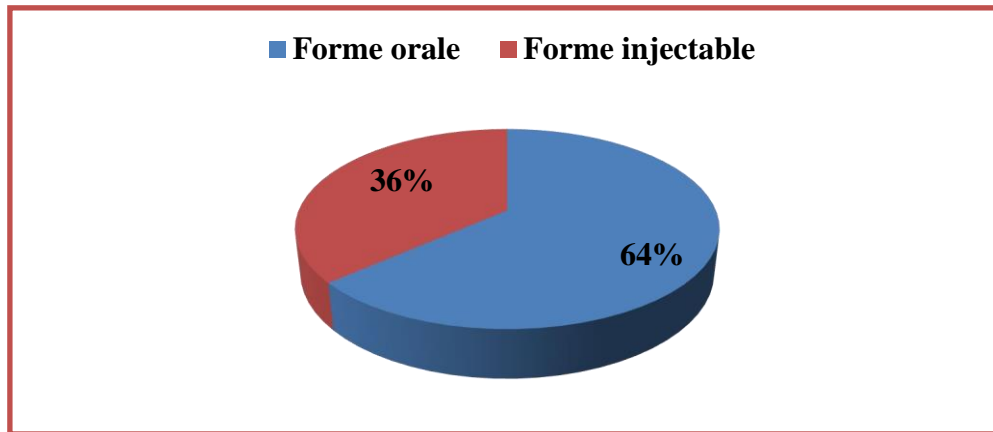


Figure 22: Données relatifs de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida-2020 étudiées selon la classification selon les voies d'administrations.

Interprétation :

La forme orale est la forme la plus fréquemment rencontrée (64% des patientes), puis la forme injectable (36% des patientes).

Analyse :

Cette étude est reliée à l'étude précédente dont la forme orale correspond à l'action retardée et la forme injectable correspond à la forme immédiate. Les antipsychotiques injectables agissent rapidement, dont l'action est immédiate et sous le pourcentage de 36%. Ils sont le plus souvent utilisés en situation d'urgence lors d'un épisode aigu ou en cas de crise et du même, ils existent des antipsychotiques injectables à action prolongée qui sont utiles pour un traitement d'entretien de longue durée.

Dans le cas des antipsychotiques injectables à action prolongée, l'antipsychotique est libéré lentement et de façon continue sur une période de quelques semaines. Il permet le maintien de la concentration du médicament dans le sang pendant plusieurs semaines, c'est le cas des deux patientes précédentes traitées par les antipsychotiques immédiates, alors que les quatre patientes schizophrènes traitées par les antipsychotiques retardés sont sous forme orales et dont le pourcentage est 64%.

➤ **IV.3.4. Nombre des antipsychotiques pris par jours :**

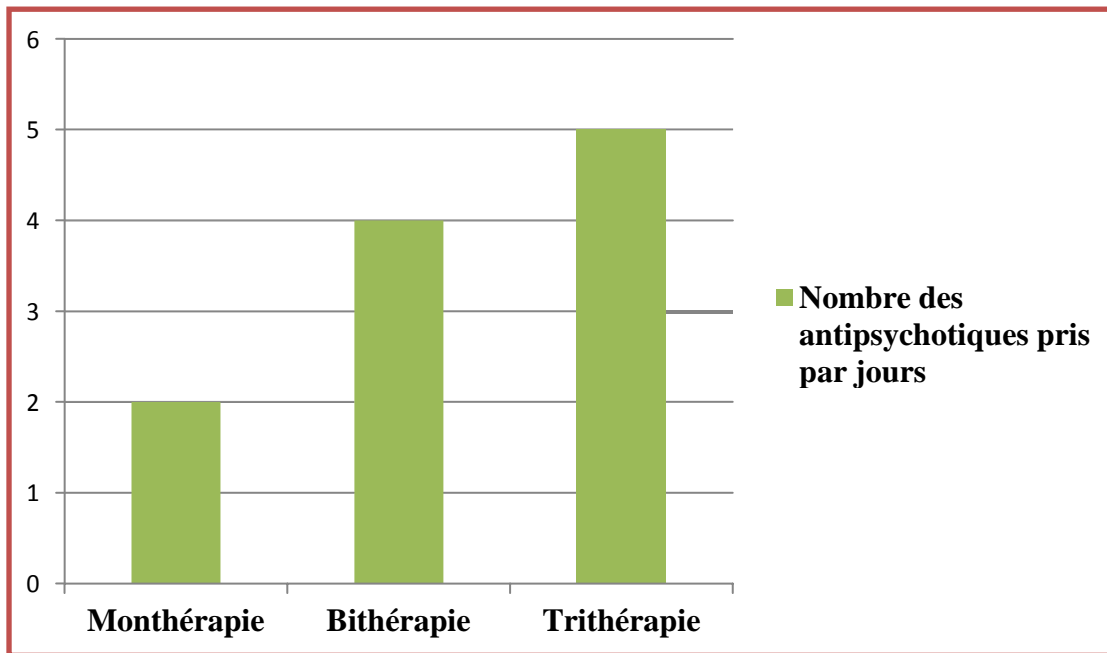


Figure 23 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon- Blida- 2020 étudiées selon le nombre des antipsychotiques pris par jours.

Interprétation :

Cette étude faite sur notre échantillon de 06 patientes schizophrènes, dès leurs entrées elles sont traitées par les antipsychotiques soit de la première génération ou bien de la deuxième, en monothérapie, bithérapie ou trithérapie durant leurs hospitalisations.

Les 06 sont passées par différents schémas thérapeutiques, chez 02 patientes, le schéma monothérapie est prédominant, celle de la bithérapie est dominants chez 4 patientes, alors que tous ces patientes sur des périodes différentes ont passé par la trithérapie sauf une.

➤ **IV.3.5. Fréquence d'administration des antipsychotiques :**

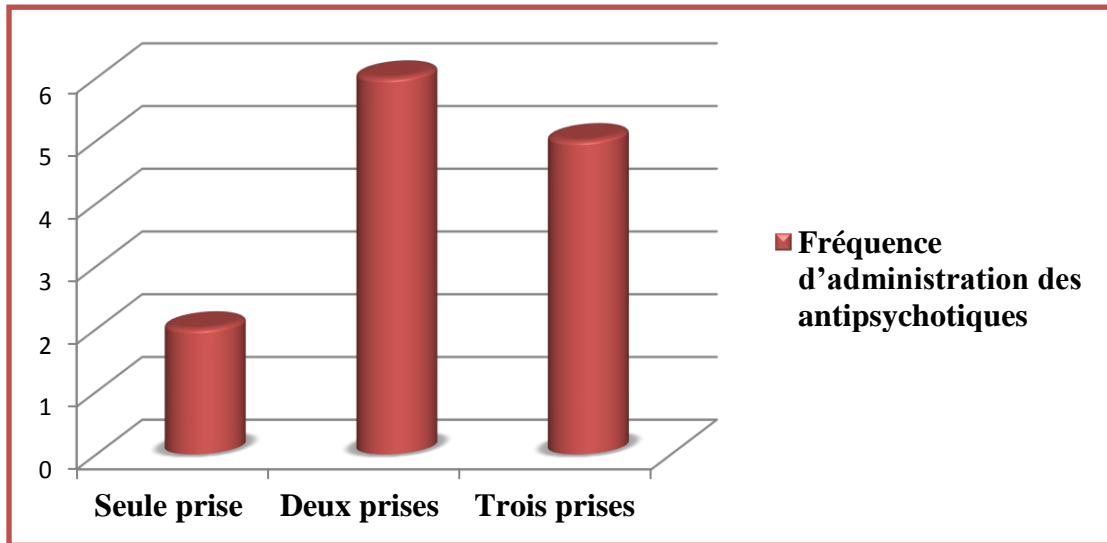


Figure 24 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon- Blida- 2020 étudiées selon la fréquence d'administration des antipsychotiques.

Interprétation :

Dans notre échantillon, 06 patientes prenaient deux prises par jour, 05 patientes prenaient trois prises par jour et 02 patientes prenaient une seule prise.

Analyse :

La fréquence de prises des antipsychotique est reliée avec le dosage du médicament prescrit, qui doit être adapté à la nature et à l'intensité des symptômes ressentis. Il peut donc varier en fonction de la phase de la maladie, de la gravité des signes cliniques quels présente la personne et de sa réaction individuelle au médicament qui permet de s'assurer que le traitement agit correctement. La fréquence d'administration est donc variée selon le médicament prescrit et son dosage de prescription.

b. Médicaments associés :

➤ **IV.3.6. Selon le type des médicaments associés :**

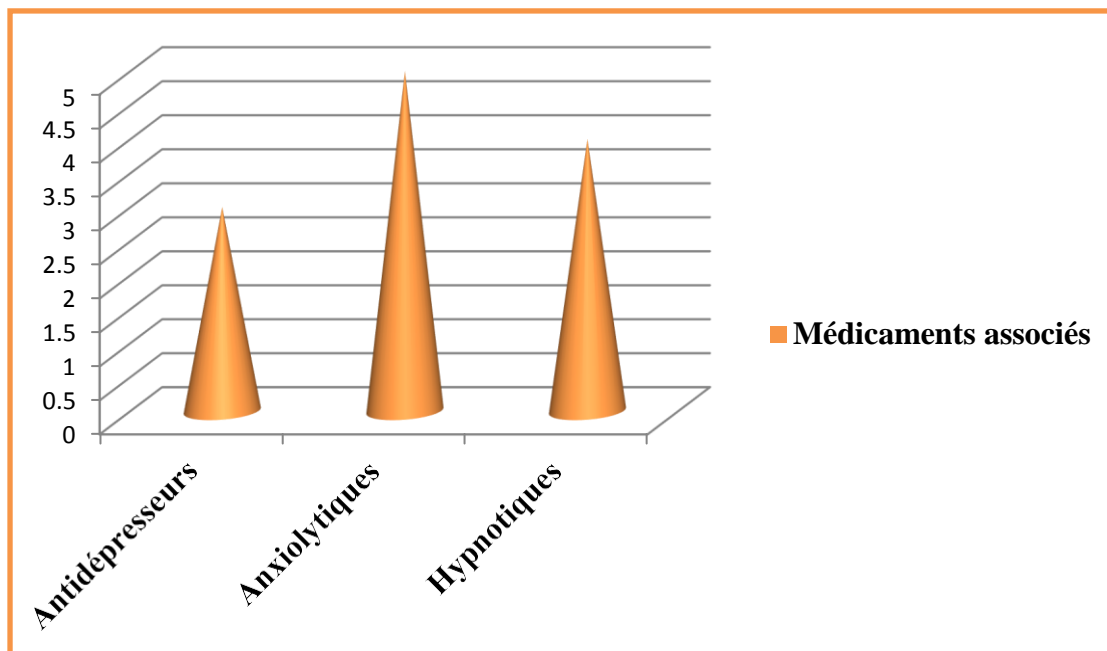


Figure 25 : Données relatives de 06 schizophrènes -unité Ibn Badis E.H.S Frantz Fanon-Blida- 2020 étudiées selon les médicaments associés.

Interprétation :

Dans notre échantillon, Les anxiolytiques ont été prescrits chez 05 patientes, les hypnotiques chez 04 patientes et les antidépresseurs chez 03 patientes.

Analyse :

Cette étude montre les différents médicaments psychotropes utilisés en association avec le traitement de base (les antipsychotiques) pour traiter les troubles associés à la schizophrénie, dont les plus marqués sont « la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil », cet échantillon de 06 schizophrènes qui présentent ces troubles qui sont eux même parfois présentés chez la même patiente. Les antidépresseurs pour traiter la dépression signalée chez trois patientes, les anxiolytiques pour l'anxiété chez 05 patientes et les hypnotiques chez 04 patientes. Ces troubles sont le résultat, soit de la pathologie elle-même (les épisodes aigus et les états de crise où l'angoisse, la tension et l'excitation qui sont très intenses), soit le résultat des effets secondaires du traitement à long cours par les antipsychotiques (les neuroleptiques).

Cas cliniques

I. Nature de l'étude:

C'est une étude descriptive et analytique type cas cliniques, faite sur deux dossiers de deux malades qui ont été prises en charge pour la schizophrénie au niveau du service de psychiatrie Ibn Badis femmes de CHU Frantz Fanon Blida.

II. Objectif de l'étude:

- Décrire le tableau clinique de la schizophrénie.
- Décrire le diagnostic.
- L'évaluation des malades sur le plan cognitif et comportemental.
- Evaluer la qualité de prise en charge.

III. Cas clinique (01):

III.1. Description du cas :

Il s'agit de patiente L.B âgée de 56 ans mariée sans enfants, admise au service de psychiatrie "Ibn Badis femmes de Frantz Fanon Blida", pour des troubles du comportement, munie d'un arrêté du Wali de Tipaza le 24 août 2005, leur premier contact avec le milieu psychiatrique était en 1997 au CHU de Bab el Ouad, centre de psychiatrie pour 3 mois pour des troubles du comportement. Puis elle est transférée au CHU Cheraga pour une durée de 3 mois. En 2003, elle a été hospitalisée pour une durée de 04 mois, sans autres antécédents.

En 2005, la patiente avec des propos incohérents, elle est anosognosique, sa mimique est anxieuse, dans son discours émerge un délire à un mécanisme hallucinatoire, elle dit que « Dieu me parle, m'a dit que je suis la reine L.B et c'est moi qui gère le monde entier » et à la fin de l'entretien, elle nous a dit « Dieu me parle aussi que les anges ». En 2006, elle a tenté de fuir du service deux fois à la suite.

En 2007, elle est de présentation propre et connecte, calme sur le plan du comportement, dans son discours émerge un délire à thème mystique et de persécution, son discours est centré sur la sortie qu'elle réclame avec insistance, elle est toujours délirante.

En 2012, elle est stabilisée sur le plan mental, aucune agressivité, elle est sortie et accompagnée par ambulance vers le centre de Dely Brahim. Une lettre de liaison avec le centre a été posée pour continuer le traitement de patiente et échanger les informations sur l'évolution du cas.

Au niveau du centre de Dely Brahim la patiente était calme, avec une humeur adaptée à ses propos, un contact bon, son discours était fluide, cohérent, elle n'est ni délirante ni hallucinée, le sommeil et l'appétit étaient conservés.

En 2013, il s'agit d'une patiente réadmise dans le service de psychiatrie Ibn Badiss le 12 août 2012, pour une rechute psychotique, elle est calme, aucune agressivité est signalée, dans son discours émerge un délire à thème de grandeur à mécanisme imaginatif, aucun trouble perceptif a été signalé.

En février 2018, sa mimique est anxieuse, elle se plaint des effets extrapyramidaux, dans son discours émerge un délire enkysté à thème de grandeur à mécanisme imaginatif et hallucinatoire, le sommeil et l'appétit sont toujours conservés.

III.2 Diagnostics et examens associés :

Dès leur rentrée en avril 2005, un bilan biologique complet a été fait, associé à un test de grossesses et un bilan sérologique « HIV, Hbs, Hbc, BW » qui étaient négatifs et la sérologie de la syphilis qui était positive, test syphilitique TPHA (Treponema pallidum hemagglutination assay) positif, d'où la nécessité d'utilisation de l'antibiothérapie. En 19 février 2006, la sérologie de la syphilis est toujours positive, jusqu'au 04 juin 2006, la sérologie revient négative.

En 2007, une fibroscopie OGD (Fibroscopie Oeso-gastroduodénale) a été pratiquée, aucune anomalie n'a été déclarée. En avril 2008, la patiente est signalée pour une sensation d'oppression thoracique en rapport avec un état anxieux, puis en juin 2008, une autre fibroscopie pratiquée a relevé une bulbite érosive modérée.

En juin 2009, un régime hypoglycémique, hypocalorique, hypo lipidique a été conseillé.

En 2015, la patiente a été signalée pour un frisson et une température de 35.9°C, une FNS est demandée, qui était normale. En 2016, elle a été signalée par un état subfébrile, avec une arthralgie et une myalgie, (FNS était toujours normale). Une bonne amélioration du cas quelques jours après.

En 21 décembre 2019, la patiente est signalée pour un malaise avec des tremblements des extrémités, puis en 24 décembre, elle est signalée aussi par une crise convulsive tonico-clonique. La patiente a présenté cette crise à deux reprises. Elle est signalée aussi par une occlusion oculaire.

Le 25 du même mois, un TDM (tomodensitométrie) cervical et un EEG (électroencéphalogramme) avec un bilan complet est demandé, le bilan a donné ce résultat « tracé mal organisé caractérisé par une activité thêta diffuse, pas de figures paroxystiques, avec un tracé d'anomalie épileptique ».

Au-delà de cette date aucun problème n'a été signalé.

III3. Discussions diagnostiques :

Devant ce tableau clinique présenté par notre patiente, évoluant depuis 15 ans de manière progressive, les examens complémentaires sont concordants avec la clinique, le tout est en faveur d'une schizophrénie paranoïde, le diagnostic qui était confirmé le 2015 par les médecins psychiatriques.

III4. Conduite à tenir :

1. Prise en charge médicamenteuse de la schizophrénie :

La patiente lors du premier contact en 1997 au CHU de Bab el Ouad (le centre de psychiatrie) et pour 3 mois a été mise sous les neuroleptiques classiques suivants (Largactil, Haldol).

En 17 septembre 2005, 1 mois après leur rentrée au service, une trithérapie par voie orale des antipsychotiques « Nozinan cp 100mg, Haldol gtte 2%, Largactil gtte » a été prescrite. Puis par voie injectable en IM (Intramusculaire). Puis une autre fois par voie orale (traitement alternative pendant 1 mois entre la voie injectable et l'orale).

En Juin 2006, l'utilisation du Modecate amp inj 25mg, 3 amp par mois en IM, en trithérapie avec le Melleril cp et l'Haldol gtte 2%, puis en bithérapie avec Largactil 100mg cp. En novembre de la même année, le passage au traitement injectable en IM pendant 3 jours d'haldol 5mg et Largactil 25mg, puis le retour vers le traitement oral.

En 2009, toujours, le Modecate amp inj 25mg 4 amp par mois en IM est administré à la patiente, mais cette fois en association avec le Seroplex 10 mg cp, Nozinan cp 25mg et l'antipsychotique atypique de 3^{ème} génération Abilify cp 15mg.

En février 2012, l'utilisation de l'olanzapine cp 5mg, en association avec l'Abilify cp 15mg, le reste de médicaments est identique.

En aout 2012, la patiente a été sortie du service et elle a été accompagnée par ambulance vers le centre de Dely Brahim.

Traitement de sortie : La trithérapie, Modecate amp inj 25mg à titre du 4 amp par mois en IM le 17 de chaque mois, Nozinan cp, Abilify cp 15 mg, (le tous pendant 2 mois).

En septembre 2012 et au niveau du centre de Dely Brahim, l'utilisation de la trithérapie des antipsychotiques « Nozinan cp 25mg, Respirox cp 4mg et l'haldol gtte 20% ». Dans le même mois le traitement que le traitement de la sortie a été utilisé.

En 2013 et au niveau du service Ibn Badis cette fois, l'utilisation des antipsychotiques atypiques de deuxième génération, « Nozinan cp 25mg, Respirox cp 2mg et le Modecate amp inj 1 amp en IM le 3 du chaque mois », en association avec l'atypique de troisième génération, l'Abilify cp 15mg.

La même trithérapie des antipsychotiques a été administré à la patiente pendant les quatre ans 2015, 2016, 2017, 2018 « Nozinan cp 25mg, Respirox cp 4mg et Modecate amp inj 25mg en IM tous les 21 jours, avec le réajustement de la fréquence d'administration ».

2. Prise en charge médicamenteuse de manifestations associées :

En 2005, la sérologie syphilitique TPHA était positif, d'où la nécessité de l'utilisation de l'antibiothérapie « Extencilline 1.2 M injectable en IM ».

En 2006, la sérologie de la syphilis est toujours positive, d'où l'utilisation du « Extencilline 1.2 M en IM à raison de 2 inj par jour en 48h ».

En 2008, les antiulcéreux, anti-H2 « Omed (Omeprazole) 20mg et ranitidine 150mg », un traitement de la bulbite érosive modérée.

En 2011, l'utilisation du l'antidépresseur Escitol gte pour traiter la dépression associée.

En 2019, la patiente a été signalée pour un malaise avec des tremblements des extrémités, l'antihistaminique Phénergan (Prométhazine) 50mg, injectable en IM a été utilisé pour un but de sédation.

L'utilisation des antipsychotiques à vise anxiolytique (pour traiter l'anxiété associée).

III.5. Evolution :

La patiente est toujours suivie au service avec des consultations régulières. Une nette amélioration a été constatée sur le plan comportemental et notamment sur les manifestations psychotiques, sur le plan cognitif, patiente plus au moins stable sans aggravation notée des symptômes. Aucune trouble associée n'a été signalée à partir cette année (2019), soit par rapport à la maladie de schizophrénie, soit par rapports aux maladies associées. L'évolution donc est du bon pronostic.

IV. Cas clinique (02):

IV.1. Description du cas :

La patiente B F/Z a été admise le 1/4/1996 au service de psychiatrie "Ibn Badis femmes de Frantz Fanon Blida", à la demande du représentant du l'état, suite à une décompensation psychotique aigüe. Il s'agit d'une patiente de 45 ans, célibataire, qui vive avec sa grande mère paternelle, il n'existe pas une hérédité psycho-pathologique

chez notre patiente « pas d'antécédents psychiatriques addictologiques et familiales et du même, pas d'antécédents non psychiatriques », elle n'est ni hypertendue ni diabétique, elle ne bénéficiait pas du traitement à domicile avant son hospitalisation.

Le début de troubles semble remonté à l'année 1995, marqué par un premier épisode, caractérisé par « un délire enkysté, un trouble de l'activité hallucinatoire visuelle et auditive, une perturbation des fonctions instinctuelles, notamment le sommeil », d'où sa première consultation en psychiatrie, alors qu'elle est de présentation propre, connecte, l'hygiène coprovestimentaire est bien entretenue, elle est mise sous traitement antipsychotique de deuxième génération et autre de première génération, avec légère amélioration sur le plan thymique et comportemental, elle est devenue calme et stable. Elle est sortie chez sa grand-mère paternelle à Blida.

En novembre 2002, elle est calme sur le plan comportemental, elle rapporte une diminution de l'activité hallucinatoire visuelle et auditive, le sommeil est conservé.

Un mois après, elle est hospitalisée pour un état de crise, après un certain temps elle revient à l'état stable et calme sur le plan comportemental, cependant ses propos sont incohérents, elle est toujours délirante.

En 2003, elle a eu une réémergence des symptômes marqués essentiellement par des délires enkystés, avec des propos incohérents, elle nous a dit « je refuse venue de ces deux infirmières, cet hôpital m'appartient, j'ai un document qui provoque que cet hôpital le mien, je m'appelle khan Elisabeth B/FZ », l'appétit et le sommeil sont toujours conservés. Elle est signalée pour une hypersomnie et elle se plaint d'asthénie, du ce fait elle a eu un changement des antipsychotiques.

En 2005, la patiente est avec une mimique légèrement anxieuse, ses propos sont plaintifs, elle est délirante, « j'ai construit cet hôpital avec le président anglais Carlos Emmanuel, mais je n'ai plus besoin de cet hôpital, je le laisse à ceux qui ont eu besoin », elle se plaint de troubles du sommeil à type d'insomnie d'endormissement.

En 2006, sa mimique est devenue très anxieuse, son discours est centré, le facteur déclenchant était (les conflits entre son père et son oncle), elle est toujours délirante et le sommeil est aussi toujours conservé, elle rapporte des troubles perspectifs, elle nous a dit : « qu'un ange lui parle et la conseille », après 3 mois du traitement elle est stable et calme sur le plan du comportement.

En 2007, elle a eu une réémergence après un facteur déclenchant possiblement en lien avec la symptomatologie dépressive de la patiente, qui avaient perturbée son rythme de vie, en effet, son père lui a rendu visite et lui a dit la part du décès de sa grand-mère, du ce fait elle est devenue très anxieuse, délirante et déprimée, d'où la prescription d'un antidépresseur, un anxiolytique et un hypnotique en association avec le traitement initial.

En 2010, elle est de présentation propre et correcte, calme sur le plan du comportement, sa mimique est triste et de son discours émerge un délire à thème de

grandeur enkysté, son humeur tend vers le pôle dépressif avec des pleurs faciles, dit que son père et sa mère lui manquent.

En 2011, elle est très instable, elle est vociférée, de son discours émerge un délire à thème de persécution à l'encarte d'une infirmière, elle est signalée pour un état d'agitation psychomotrice, sous tendiez par un délire à thème de persécution, sa mimique est anxieuse, elle revendique la sortie, se plainte de sa famille qui lui rend très rarement la visite.

En 2012, elle est calme sur le plan du comportement, une patiente vêtue d'une tenue propre, correcte, elle porte un foulard, avec une bonne hygiène coprovestimentaire, un regard direct, une humeur et mimique adaptée à son propos calme, elle est verbale à une voix audible sur un rythme légèrement lent, ses propos sont cohérents, on observe une activité délirante poly thématique à thème mystique, un grandeur de persécution à mécanisme hallucinatoire, intuitif, imaginatif « je viens du ciel, je suis la fille du prophète Mohamed. Le bon Dieu me parle chaque nuit, la raison pour laquelle des hommes de petite taille me harcelé, me servaient, ils voulaient me tuer ».

La patiente est orientée dans le temps et dans l'espace, l'attention et la concentration sont soutenues, la mémoire est bien intégrée, les fonctions intellectuelles sont conservées, la patiente reconnaît les caractères morbides de ses troubles.

En 2019, elle est de présentation propre et correcte, l'hygiène coprovestimentaire est bien entretenue, elle est calme sur le plan du comportement, sa mimique est anxieuse, elle se plainte de troubles perceptifs, elle rapporte des hallucinations visuelles et auditives, qui l'empêchent certains soir de dormir.

IV2 Examen mentale du patient :

L'examen mental retrouve une patiente instable sur le plan psychomoteur, sa symptomatologie était marquée par des éléments délirants, une bizarrerie du contact et un émoussement des affects (émotions). Le temps de latence aux réponses était long. La patiente ne critiquait que très partiellement ses passages à l'acte auto et hétéro-agressifs.

Les mécanismes étaient principalement hallucinatoires, « des hallucinations acoustico-verbales, visuelles et imaginative » et de son discours émerge des délires enkysté poly thématique. Il présentait une désorganisation de la pensée et une désorganisation comportementale. La patiente était totalement anosognosique et adhérente à son délire. La thymie de la patiente était neutre et il ne verbalisait pas d'idées suicidaires. Elle présente des troubles du sommeil à type d'insomnie d'endormissement.

IV3. Examens complémentaires :

L'IRM cérébrale faite ayant objectivé une réduction de volume cérébrale totale et un élargissement des ventricules latéraux, qui semble être un trait héritable de la maladie, une diminution du volume au sein des régions frontales, des ganglions de la base, des régions temporales, du système limbique, du thalamus et du cervelet et une réduction de l'asymétrie cérébrale et enfin des altérations du tractus des fibres de substance blanche.

IV4. Diagnostics et examens associés :

Dès leur rentrée en 1996 et pendant toutes les années qui suivent, jusqu'en 2019, un bilan biologique complet a été fait, associé à un bilan sérologique « HIV 1 et 2, Hbs, Hba, Hbc, HCV, BW- TPHA (syphilis), VDRL (syphilis) », avec un résultat toujours négatif.

La patiente B/FZ a suivi toujours un suivi cardiaque du fait des effets secondaires du traitement par les antipsychotiques, dont le dernier suivi en 24 décembre 2019 montre un ECG (électrocardiogramme) et une échographie cardiaque normale, une échographie cervicale qui confirme la stabilité de la patiente sur le plan psychomoteur.

- Examen cardiovasculaire : B1 et B2 bien frappés, pas de souffle, pas de bruit sûr, le rythme n'accélère pas, des varices dans les membres. TA (tension artérielle) = 11/7.
- L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) : Pas de risque rapproché par la maladie.
- Examen digestif : Ballonnement important avec un transit accéléré.
- Examen urogénital : Cycle menstruel régulier, qui dure 4 jrs. Selon la médication, pas de leucorrhées, pas de troubles urinaires rapportés par la patiente.
- Examen uro-musculaire : Bonne force musculaire.

IV5. Discussions diagnostiques :

Devant ce tableau clinique présenté par notre patiente évoluant depuis 25 ans de manière progressive, les examens complémentaires sont concordants avec la clinique et les différents tests réalisés, ainsi que le résultat de l'imagerie est un état psychotique chronique en faveur de la schizophrénie.

IV.6 Conduite à tenir :

1. Prise en charge médicamenteuse de la schizophrénie :

Un traitement antipsychotique a été introduit au début d'hospitalisation devant la symptomatologie délirante présentée par la patiente le 1995 (l'année du l'acte).

Elle est mise sous traitement après sa première consultation en psychiatrie daté le 1996 au niveau du service psychiatrie CHU Frantz Fanon de Blida « Modecate (fluphénazine) cp 100 mg à vise symptomatique pour soigner les troubles du comportement ».

Après la stabilisation de l'état comportemental de patiente, le même traitement est maintenu pendant 6 ans pour un état psychotique chronique.

Traitement de sortie : Modecate amp inj 25 mg (3 amp /mois en IM : le 15 de chaque mois), Nozinan 10 mg : 1/2 cp le soir pendant, le tous pendant 1 mois.

En 2002, elle est hospitalisée pour un état de crise, elle a été mise sous traitement injectable après l'arrêt du traitement orale « Modecate injectable ampoule 25 mg (3 amp /mois en IM : le 15 de chaque mois), puis le relis avec Nozinan (lévopromazine) cp10 mg : 1/2 cp le soir pendant 1 mois, à vise anxiolytique ». Puis elle est sortie encore une fois mais cette fois pour un mois seulement, ensuite elle était traitée par l'haldol gouttes 2%.

En 2003 et 2004 : Nozinan cp 10 mg, Modecate inj 4 amp /mois en IM (elle n'a pas reçu son Modecate comprimé en raison de la rupture du stock et donc elle a eu un réajustement thérapeutique en remplaçant le Modecate par un autre antipsychotique de 2ème génération (le Melleril cp 50 mg), tout en laissant les gouttes 2 % de l'haldol.

En 2005 / 2006 / 2007 / 2008, pendant l'hospitalisation au cours ces années, un traitement antipsychotique par le Modecate a été introduit à une dose de 25 mg amp inj 4 amp/mois, puis l'arrêt progressivement de l'haldol et leur remplacement par le Largactil cp 100 mg.

En 2009, elle a eu un réajustement thérapeutique, la bithérapie de l'olanzapine cp 10 mg avec le Largactil 10mg. 2 mois après, l'arrêt de l'olanzapine et leur remplacement par le Respirox 4 mg cp « le 1 jour : ½. 0. 0, le 2eme jour : ½. 0. ½, le 3ème jour : ½. 0. 1 », puis le relais avec le même traitement initial pour l'année suivante.

En 2011, un traitement injectable pendant 3 jours du Nozinan 25 mg amp en IM, Solium (amisulpride) cp 200 mg.

En 2012 / 2013 / 2014 / 2015, l'utilisation de la trithérapie du « Nozinan cp 100mg, le Modecate 25 mg amp inj 4 amp / mois, le Respirox 2 mg cp, avec l'antipsychotique de 3ème génération Abilify (aripiprazole) cp 15 mg.

En 2016 / 2017 / 2018, l'utilisation de la trithérapie du « Largactil cp100mg, l'haldol gtte 2%, le Modecate 25 mg amp inj 4 amp/mois ».

En 2019, du même, l'utilisation d'une trithérapie, mais du « Largactil gtte 4%, Nozinan cp 25mg et le Modecate 25 mg amp inj 4 amp/mois en IM », jusqu'à maintenant avec ce schéma du traitement.

En cas de crise : La patiente doit recevoir immédiatement, un traitement injectable pendant 3 jours du « Largactil amp 25mg en IM, haldol amp inj 50 mg en IM », en arrêtant le traitement oral et surveillant la tension artérielle (TA), après ces trois jours, on arrête le traitement injectable et on retourne au traitement oral.

2. La prise en charge médicamenteuse des manifestations associées :

En 2007, la prescription d'un antidépresseur, un anxiolytique et un hypnotique en association avec le traitement initial.

En 2019, l'utilisation du l'antidépresseur Laroxyl (Amitryptilline), solution buvable 4 % pour traiter la dépression associée.

L'utilisation des antipsychotiques à visée anxiolytique (pour traiter l'anxiété associée).

3. Prise en charge non médicamenteuse :

Un travail de sensibilisation a été fait avec la famille concernant la nature de la pathologie, son évolution et comment agir face aux différents troubles psychocognitif-comportementaux.

Insister sur l'implication de la famille dans la prise en charge de patiente afin de garantir une meilleure compliance thérapeutique.

IV7. Evolution :

La patiente est toujours suivie au service avec des consultations régulières, une nette amélioration a été constatée notamment sur le mode comportemental avec amendement manifeste des troubles psychotiques. Elle est plutôt stable ce qui concerne les délires et l'activité hallucinatoire.

Cependant sur le plan cognitif, la patiente reste plus au moins stable sans aggravation des symptômes.

Conclusion :

Ce travail de recherche se veut une contribution en vue de mettre en lumière l'un des problèmes majeurs de la santé publique ' la prise en charge de la schizophrénie '. Cette maladie qui a un taux faible en Algérie, mais qui est en outre en augmentation progressive.

La schizophrénie est une maladie dont les expressions sont multiples et sans qu'aucune de ses manifestations n'en soit spécifiques. Un siècle de prise en charge de travaux, d'élaboration théoriques a construit un socle de connaissance permettant de mieux comprendre cette maladie, de mieux la soigner et de mieux accompagner les patients qui en souffrent.

Beaucoup de progrès dans la compréhension des maladies mentales et dans leurs traitements ont été faits depuis l'hypothèse de la « mère schizophrénogène ». Autrefois les psychiatres fournissaient peu d'explications à leurs patients et étaient peu disponibles aux familles perçues comme coupables. C'est de cette ignorance que sont nés bien des malentendus et même les mouvements antipsychiatriques.

Maintenant, plusieurs cliniciens offrent de l'information aux patients et aux familles et acceptent de répondre aux invitations des groupes d'entraide. En améliorant leurs connaissances, on favorise un mouvement de collaboration, pas toujours facile, mais qui s'amplifie avec le temps. Si la question du pourquoi le faire ne se pose plus, celle du comment le faire garde toute son actualité.

Actuellement les clés du pronostic résident dans l'identification précoce de la maladie et dans l'établissement d'une alliance thérapeutique et d'un soutien solide des proches et de l'environnement. La maîtrise de la sémiologie est indispensable pour comprendre l'expérience subjective du patient et les obstacles qui en résultant pour trouver une issue favorable.

Les formes cliniques changent au fil de l'actualité, des innovations thérapeutiques, de l'accès aux soins, de l'évolution de la société et du regard sur la maladie. Ces changements entretiennent l'espoir d'une meilleure qualité de vie pour les patients et peut être d'une guérison.

Bibliographies des références:

- 1- KENDLER K.S., SCHOOLER N.R. McGUIRE M., GRUENBERG A.M., WALSH D. "Outcome and family study of the subtypes of schizophrenia in the West of Ireland. Is .J .Psychiatry, 151, 849-856, 1994.
 - 2- WATT D.C. Kaitz K. Shepherd M." The Natural history of schizophrenia: à 5years prospective flow up of representative sample of schizophrenic by means of a standardized clinical and social assessment "
 - 3- Références Universitaires – La Revue du Praticien, Recueil des questions d'internat .Disponible en CD-ROM.
 - 4- Le livre de l'interne en psychiatrie, J.P. OLIE, T. GALLARDA, E. DUAUX.
 - 5- Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 2000.
 - 6- Fenton W.S. , McGlashan T.H. " Natural history of schizophrenia subtype , I : Longitudinal study of paranoid , hepephrenic , and Unidifferentiated schizophrenia .Arch .Gen .Psychiatry, 48,969-977, 1991a "
 - 7- Fenton W.S., McGlashan T.H. " Natural history of schizophrenia subtype, II: Positive and negative symptoms and long-term course .Arch .Gen .Psychiatry, 48,978-986, 1991b.
 - 8- Michel Musiol .Alain Trognon (éléments de psychopathologie cognitive) Le discours schizophrène.
 - 9- Liorca P.M : La schizophrénie .Encyclopédie Orphanet, janvier 2004.
 - 10- [http:// www.orpha .net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf).
 - 11- La Schizophrénie -Bernard Granger & Jean Naudin -Santé & Médecine, Le Cavalier Bleu édition.
 - 12- Bleuler E. Dementiae. Praecox oder Gruppe der Schizophrenien .In : Aschaffenburg G, editor.Handbuch der Psychiatrie .Leipzig : Franz Deutick; 1911.
 - 13- Kraepelin E.Psychiatrie: ein Lehrbuch fur Studierende und Aerzte. Leipzig: Barth; 1899.
 - 14- ABRAHAMSON D " Institutionnalisation and the long-term course of schizophrenia .Br. J. Psychiatry, 162,533-538, 1993. "
 - 15- Professeur Marion Leboyer, Professeur Paolo- Lucio Morselli.
- Centre médico- psychologique B. CHU de Clermont Ferrand, Rue Montalembert
Clermont-Ferrand Cedex 1.

- 16- mailto:pmlorca@chu-clermontferrand.fr.
- 17- L. DALERY et T. d'AMATO " la schizophrénie recherches actuelles et perspectives.
- 18- Stromgren , 1935 ; Garrone , 1962 ; Achte , 1967 ; Noreik et Odegard , 1967; Larsson et Nyman , 1970 Forrest et Hay , 1972 ; Lewine 1981 ; Loranger , 1984 ; Hafner , 1987 ; Golstein et coll , 1989 ; Beratis et coll , 1994 .
- 19- Seeman, 1982; Goldstein et Link, 1988.
- 20- Tienari P., Wynne L.C., Moring J. Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(6): 433-43.
- 21- American psychiatric association. *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders* .3rd edition, Washington DC, APA, 1980, 404 pages.
- 22- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, DSM-IV-TR .Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux .4^{ème} édition, texte révisé (Washington DC, 2000) .Traduction française par J- D .Guelfi et al .Paris, Masson, 2003.
- 23- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE .Classification internationale des maladies. Dixième révision, chapitre V : troubles mentaux et troubles du comportement .Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic .Traduction de l'anglais coordonnée par CB Pull .OMS .Paris, Masoon, 1993.
- 24-GARRONE G.- Etude statistique et génétique de la schizophrénie à Genève de 1901 à 1950 .*journal de génétique Humaine*, 11, 89-219, 1962.
- 25- GUILLAND-BATAILLE J.M, QUEMADA N, CASADEBAIG F. et al "Enquete de mortalité des malades mentaux en soins : réflexions méthodologiques. *Encéphale*, 18, 101-105, 1992 ..
- 26- HAFNER H, "Epidemiology of schizophrenia, in: a search for the causes of schizophrenia."
- 27- LORANGER A W .The impact of DSM-III on diagnostic practice in a university hospital. A comparison of DSM-II et DSM-III in 10914 patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1990.
- 28- RAPOPORT JL, Inoffègremain G. Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 2000n, 2:410.
- 29 - FORREST A.D, HAY A.J .""The influence of sex on schizophrenia. *Acta Psychiathr .Scand*, 48, 49-58, 1972. ""
- 30 - LEWINE R.R.J., sex differences in schizophrenia: Timing or subtype? *Psychol.Bull.*, 90,432-44,1981.

- 31- Communiqué de presse paris, le 17 juin 2015.
- 32- Les interviews du Dr Marc-Antoine Crocq et du Pr Marc-Auriacombe sur <http://www.acteursdesante.fr/> .
- 33- La Lettre Du psychiatrie Le DSM-5, l'image instantanée d'une psychiatrie en évolution rapide M.A Crocq.
- 34- Michel MUSIOL / Alain TROGNON Éléments de psychopathologie cognitive Le (discours schizophrène).
- 35- Québécois : traduction française coordonnée par Marc-Antoine Crocq, uscen médecin psychiatre, PH traducteur des dérivés du DSM-IV et Julie-Daniel Guelfi professeur émérite de pschiatre à l'univeristé Paris-Descartes, praticien attaché à la clinique des maladies mentales et de l'encéphale à l'hôpital Sainte-Anne (Pr F. Rouillon).
- 36- Regier DA. Foreward .In: Dimensional Approaches in Diagnostic classification. JE Helzer , HC Kraemer , RF Krueger , HU Wittchen , PJ sirovakta , DA Regier , Eds . APA: Arlington, 2008: XVII-XXII.
- 37- Heckers S,Barch DM, Bustillo J et al .Structure of the psychotic disorders classifications in DSM-5 . Schizophr Res 2013; 15:11-4.
- 38- Malhi GS.Making up schizoaffective disorder: cosmetic changes to a sad creation, Austn NZ J Psychiatry 2013; 47:891-4.
- 39- Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrénia. Prog Neurobiol, 2011, 93: 23-58.
- 40- AGID O. SHAPIRA B, ZISLIN Jet al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. Mol psychiatry, 1999, 4: 163-172.
- 41- VAN Winkel R, STEFFANIS NC, MYIN-Germrys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. Schizophr Bull, 2008, 34: 1095-1105.
- 42- HALL FS, Wilkinson LS, Humby t, ROBBINS TW, maternal deprivation of neonatal rats produces enduring changes in dopamine function. Synapse, 1999, 32:37-43.
- 43- ABRAMS R, TAYLOR M.A. " The genetics of schizophrenia: a reassessmnt using modern criteria. Am .J.Psychiatry, 140,171-175, 1983.
- 44- KALLMANN F.J " The genetics of schizophrenia. Kallmann F. (Ed), JJ. Angust, New York, 1938".

- <https://www.les-schizophrenies.fr/definitions-et-point-de-vues/definition-officielle/article/les-differents-types-de-schizophrenie>.
- 45- <https://www.schizophrenie.qc.ca/fr/phases>.
- 46- <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>.
- 47- ADDINGTON J .Cognitive functioning and Negative symptoms in schizophrenia. In: Schema T, Harvey PD, eds. Cognition in schizophrenia .New York, Oxford Universit press.
- 48- <https://www.les-schizophrenies.fr/definitions-et-point-de-vues/definition-officielle/article/les-differents-types-de-schizophrenie>.
- 49- BARUK, H .traité de psychiatrie .Paris .Masson, 1959.
- 50- CUMMINGS JL .Organic psychosis .Psychosomatics, 1988.
- 51- EY H, BERNARD P, BRISSET C .Manuel de psychiatrie .6ème edition .Paris .Masson 1989.
- 52- FRANCK N, THIBAUT F, Hallucinations .Paris .Masson .EMC Psychiatrie, 2003.
- 53- GARRABE J, Dictionnaire de taxinomique de psychiatrie .Paris .Masson 1989.
- 54- Cutting J, DUNNE F .Subjective Experience of Schizophrenia. Schizophr Bull, 1989.
- 55- WOOD SW, ADDINGTON J, CADENHEAD KS et al .Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study-Schizophr Bull, 2009.
- 56- MELLE I, LARSEN TK n FRIIS S et al .Early detection of first psychosis: Tips sample five year outcomes .Schizophr Bull, 2009.
- 57- BOKAT CE, GOLDBERG TE .letter and category fluency in schizophrenic patients; a meta-analysis. Schizophr Res, 2003.
- 58- GREEN MF, BEARDEN CE, and CCANNON TD et al. Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness .Schizophr Bull, 2011, sous press.
- 59- ALLEN H.A. " Positive and Negative symptoms and the Thematic Organization of Schizophrenic Speech ", British Journal of Psychiatry.
- 60- The comprehensive Assessment of symptoms and History, Iowa city, The University of Iowa press, 1985.

- 61- De Bonis M, " Introduction : troubles cognitifs et symptômes schizophréniques ", Revue européenne de psychologie appliquée, 42 (2), 1992, p.39-96.
- 62- " Raisonement logique et schizophrénique ", dans M-C .HARDY-BAYLÉ et Y.SARFATI, L'Encéphale, " La psychopathologie peut elle être cognitive ? ", numéro spécial, 1998, p. 22-26.
- 63- GHIGLIONE R, " Psychologie sociale et communication ", Psychologie française, 40(4), 1995, p .347-365.
- 64- ADDINGTON D , ADDINGTON J , MATICKA-TYNDALE E .Assessing depression in schizophrenia : the calgary Depression Scale . Br J Psychiatry, 1993, 163 (Suppl, 22): 39-44.
- 65- BIRCHWOOD M , IQBAL Z , UPTHEGROBE R .Psychological pathways to depression in schizophrenia .Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci , 2005 225 : 202-212 .
- 66- BIRCHWOOD NJ , HOWARD RJ , BENTALL RP , MURRAY RM Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions Am J Psychiatric , 2001 , 15 : 527-539 .
- 67- DE HAAN L , BEUK N , HOOGENBOOM B et al , Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone : a prospective study of 113 patients with recent . Onset schizophrenia or related disorders .J Clin Psychiatric.
- 68- FAN X , HENDERSON DC , NGUVEN DD et al .Posttraumatic stress disorder , cognitive function and quality of life in patients with schizophrenia . Psychiatry Res, 2008.
- 69- MARTIN RL, CLONNINGER CR, GUZE SB, CLAYTON P. Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. J Clin psychiatry, 1985, 46: 9-13.
- 70- Tedeschi, J.T., Felson, R.B. (1994). *Violence, Aggression, and Coercive Actions*. Washington (D.C.): American Psychological Association.
DOI: [10.1037/10160-000](https://doi.org/10.1037/10160-000).
- 71- AUBIN HJ, KARILA L, REYNAUD M. Pharmacotherapy for smoking cessation: present and future .curr pharm Des 2011, 17(14): 1343-1350.
- 72- AUBIN HJ, Management of emergent psychiatric symptoms during smoking cessation. Curr Med Res Opin 2009, 25: 519-525.
- 73- BATEL P.Addiction and schizophrénia .Eur Psychiatry, 2000, 15:115-122.
- 74- BECK F, GUILBERT P, GAUTIER A? Baromètre santé 2005 : attitudes, et comportement de santé .Saint-Denis, éditions INPES, 2007, 593 pages.

- 75- Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4) :CD004718.
- 76- Karila L, REYNAUD M, AUBIN HJ et al .Pharmacological treatments for cocaine dependence: Is there something new? *Curr Pharm Des*, 2011, 17 (14): 1359 - 1368.
- 77- DERVAUX A, LAQUEILLE X, Tobacco and schizophrenia: therapeutic aspects, *encephale*, 2007.33: 629-632.
- 78- Desai HD, Seabolt, JANN MW .Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective .*CNS Drugs*, 2001, 15: 469-494.
- 79- AFFSAPS, Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques .Paris, 2010.
- 80- BROWN S .Ecess moratity in schizophrenia .A meta-analysis. *Br J psychiatry*, 1997 ,171 : 502-8.
- 81- CORRUBLE E .Effets cardiovasculaires des antipsychotiques : Synthèse pour le clinicien. *Encephale*, 2007, 33 :S27-30.
- 82- FEVE B, Corruble E .Troubles métaboliques des patients traités par antipsychotiques. *Médecine Clinique, Endocrinologie Diabète*, 2007, S16-S20.
- 83- KLEINBERG DL, DAVID JM, De COSTER R et al .Psychotic disorders and cormobidity : Somatic illness vs side effect .*Psychiatria Danubia*, 2009 ,21 :361-367.
- 84- AMADOR XF , FRIDMAN JH , KASSAPIS C et al .Suicidal behavior in schizophrenia and its Relationship to awareness of illness .*AM J Psychiatry* , 1996 .
- 85- INSERM .Expertise collective : suicide ; Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention .Paris, les éditions INSERM, 2004, 199 pages.
- 86- APPELBY L, S HAW J, Amos T et al. Suicide within 12 months of contact with mental health services: national clinical survey *BMJ*, 1999, 318: 1235-1239.
- 87- Ministère de la Sécurité publique. (2011). Statistiques 2009 sur la criminalité commise en contexte conjugal au Québec. Québec: Direction de la prévention et de l'organisation policière, Ministère de la Sécurité publique.
- 88- Terra JL. La souffrance psychique : Le suicide. In: F Bourdillon, G Brucker, D tableau. *Traité de santé publique*. Paris, Médecine-Science Flammarion, 2004 : 324 - 328.
- 89- ADAMS CE, FENTON MKP, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 2000,179 : 190-199.

- 90- Lundbeck SAS Site ‘‘ maladie qui se soigne, alcool moins c mieux, dépression- INFOS, troubles bipolaires ‘‘.
- 91- 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.
- 92- Yuzda MS. Combinaison antipsychotics. what is the evidence? J Inform pharmacother 2000; 27:1-3.
- 93- Misdrahi d, l'observance thérapeutique: UN objectif essentiel. Encephale, 2006; 32: 1076-9, cahier 3.
- 94- Castanier L. Evaluation de l'observance médicamenteuse dans les maladies chroniques.
- 95- Hichem Kassaoui SB, Jaafar Nakhli, Imen Ben Mahmoud, Selma Ben, Facteurs influençant l'observance médicamenteuse dans le trouble bipolaire, 2016.
- 97- BION WE. (1967) Réflexion faite. Paris, Presses Universitaires de France, 1983.
- 98- KAPSAMBELLEIS V. Psychothérapie psychanalytique des psychoses. In D Widlocher, A Braconnier, psychanalyse et psychothérapie. Paris, Flammarion, 1996:200-222.
- 99- KLEIN M. (1947) Essais de psychanalyse (1921-1945). Paris, Payot, 1968.
- 100- Kouneiher F, Carron S, Koechlin E. Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. Nat Neurosci 2009;12: 939-45.
- 101- IRDES. Eco Santé France 2010. www.irdes.fr.
- 102- BAUMANN P, HIEMKE C, UIRICH S et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry, 2004, 37: 243-265. Schizophrenia patient Outcomes Research team (PORT).
- 103- CACABELOS R, HASHIMOTO R, TAKEDA M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci, 2011, 65: 3-19.
- 104- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines treatment of schizophrenia. Can J psychiatry 2005; 50(13suppl1):7S-57S.
- 105- 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.
- 106- 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.
- 107- <https://www.psychanalyse.com/pdf/SCHIZOPHRENIE>.

- 108- Davidson M, Galderisi S, Weiser N, Feischhacker WW, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label trial (EUFEST). *Am J Psychiatr* 2009; 166: 675- 82.
- 109- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23.
- 110- Leucht S, Wahlbeck K, et al. New Generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581-9.
- 111- Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003. *Schizophr Bull* 2004; 30: 193-217.
- 112- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *JAMA* 2003 ; 290 : 2693-702.
- 113- Article "Schizophrénie", 2018, OMS (Organisation mondiale de la santé) ([accessible en ligne](#)).
- 114- Article "Schizophrénie : Intervenir au plus tôt pour limiter la sévérité des troubles", 2014, Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) ([accessible en ligne](#)).
- 115- Article "La schizophrénie, une maladie très invalidante", Fondation Fondamental.
- 116- Guide "Schizophrénies - Affection de longue durée", 2007; HAS.
- 117- N. Franck. Thérapies comportementales et cognitives dans la schizophrénie. *EMC – Psychiatrie* 2015; 13(1):1-9 [Article 37-295-D-50].
- 118- Recovery After an initial schizophrenia Episode – A research project of the National Institute of mental Health (NIMH).
- 119- Article publié en 31 décembre 2019 par ALG 24.
- 120- Article publié par M Aziza dans *Le Quotidien d'Oran* le 08 - 07 – 2017.