

PSY & PSY

SGPP Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie
SSPP Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie
SSPP Società Svizzera di Psichiatria e Psicoterapia

PSY & PSY

SGKJPP Schweizerische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
SSPPEA Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie d'Enfants et d'Adolescents
SSPPIA Società Svizzera di Psichiatria e Psicoterapia Infantile e dell'Adolescenza



Schweizerische Gesellschaft für Alterspsychiatrie und -psychotherapie
Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie de la Personne Agée
Società Svizzera di Psichiatria e Psicoterapia degli Anziani

Recommandations thérapeutiques de la SSPP pour le traitement de la schizophrénie

Stefan Kaiser¹, Gregor Berger², Philippe Conus³, Wolfram Kawohl¹, Thomas J. Müller⁴, Benno G. Schimmelmann⁵, Rafael Traber⁶, Nathalie Trächsel⁷, Roland Vauth⁸, Erich Seifritz¹

¹Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

²Kinder- und Jugendpsychiatrischer Dienst des Kantons Zürich, Universität Zürich

³Service de Psychiatrie Générale, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

⁴Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitäre Psychiatrische Dienste Bern

⁵Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitäre Psychiatrische Dienste Bern

⁶Organizzazione sociopsichiatrica cantonale, Canton Ticino

⁷FMH psychiatrie et psychothérapie, Spécialisation psychiatrie et psychothérapie de la personne âgée, Sion

⁸Erwachsenen-Psychiatrische Klinik, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Personne et adresse de correspondance : PD Dr Stefan Kaiser, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Lenggstrasse 31, 8032 Zürich, stefan.kaiser@puk.zh.ch

Version février 2016

Adaption Tableau 3, p. 13, en octobre 2018

Table des matières

1	Introduction	4
2	Principes généraux de traitement	4
2.1	Quelle attitude adopter pendant le traitement ?	4
2.2	Comment conseiller et soutenir le patient dans la prise de décision (prise de décision partagée) ?	5
2.3	Comment définir des objectifs et un plan de traitement ?	5
2.4	Comment mesurer la réussite d'un traitement ?	6
3	Comment poser un diagnostic de schizophrénie ?	7
3.1	Comment poser un diagnostic selon la CIM-10 ?	7
3.2	Comme distingue-t-on la schizophrénie d'autres troubles psychotiques ?	8
3.3	Comment exclure un trouble psychotique induit par une substance ?	8
3.4	Comment exclure un trouble psychotique organique ?	8
3.5	Comment déceler la présence de pathologies psychiques comorbides ?	9
4	Comment prendre en charge les problèmes liés à la phase aiguë ?	9
4.1	Comment entrer en contact avec un patient en phase aiguë ?	9
4.2	Comment associer proches et personnes de référence au traitement de la phase aiguë ?	10
4.3	Comment mettre en place des interventions psychosociales pendant la phase aiguë ?	10
4.4	Comment contrôler les symptômes avec une pharmacothérapie ?	11
4.5	Comment éviter les suicides et les automutilations pendant la phase aiguë ?	13
4.6	Comment gérer les comportements agressifs pendant la phase aiguë ?	13
5	Comment gérer les effets secondaires des traitements pharmacologiques ?	15
5.1	Quelles mesures générales sont nécessaires pour éviter les effets secondaires ?	15
5.2	Comment gérer les troubles moteurs extrapyramidaux ?	16
5.3	Comment gérer les effets secondaires métaboliques ?	17
5.4	Comment gérer les effets secondaires cardiovasculaires ?	18
5.5	Comment gérer les effets secondaires dans le domaine de la sexualité ?	18
5.6	Autres effets secondaires du traitement antipsychotique	19
6	Que faire en cas de réponse insuffisante et de résistance au traitement ?	19
6.1	Quand y a-t-il réponse insuffisante à un traitement antipsychotique ?	19
6.2	Comment procéder en cas de réponse insuffisante à un traitement antipsychotique ?	20
6.3	Quand y a-t-il résistance au traitement au sens strict ?	21
6.4	Quelles sont les stratégies médicamenteuses pour faire face à une résistance au traitement au sens strict ?	21
6.5	Quelle psychothérapie mettre en place en cas de réponse insuffisante ou de résistance au traitement ?	21
6.6	Quels processus de stimulation cérébrale sont-ils envisageables en cas de résistance au traitement ?	22
6.7	Comment traiter les troubles addictifs comorbides ?	22
7	Comment favoriser le rétablissement ?	23
7.1	Comment favoriser l'empowerment ?	23
7.2	Comment améliorer la qualité de vie ?	23
7.3	Comment favoriser l'intégration et l'inclusion ?	23
7.4	Comment favoriser la recherche d'emploi et la stabilité professionnelle ?	24
7.5	Comment favoriser la santé physique ?	24
8	Comment prévenir la rechute ?	25
8.1	Pourquoi faut-il prévenir la rechute ?	25
8.2	Comment détecter une rechute précocement ?	25
8.3	Quel traitement antipsychotique pour prévenir la rechute ?	26
8.4	Quelles sont les interventions psychosociales adaptées pour la prévention de la rechute ?	27
8.5	Quelles structures de soins contribuent-elles à prévenir les rechutes ?	27
9	De quelles particularités tenir compte avec les patients souffrant pour la première fois de troubles schizophréniques ?	28
9.1	Généralités	28

9.2	Structures de soins	28
9.3	Traitement pharmacologique	28
9.4	Interventions psychosociales :	29
10	Schizophrénie chez les enfants et les adolescents	29
10.1	Généralités.....	29
10.2	Diagnostic	29
10.3	Principes de traitement généraux	30
10.4	Approche psychosociales	30
10.5	Approches pharmacologiques	31
11	Schizophrénie chez des patients âgés	32
11.1	Généralités.....	32
11.2	Comment poser un diagnostic et comment distinguer une schizophrénie d'autres maladies ?.....	32
11.3	Principes de traitement généraux	33
11.4	Approches psychosociales	33
11.5	Traitement médicamenteux	33
11.6	Comment gérer les comportements agressifs envers autrui ?	34
11.7	Comment gérer les comorbidités psychiatriques ?.....	34
12	Perspectives	34
	Bibliographie	35
	Annexe	41

1 Introduction

La schizophrénie figure en tête de liste des causes de réduction, à l'échelle mondiale, des années de vie corrigées d'incapacité. Ils s'accompagnent non seulement d'une réduction du niveau de fonctionnement dans la vie quotidienne mais aussi d'une augmentation de la mortalité [1]. L'évolution des prises en charge psychosociales ainsi que l'augmentation des possibilités de traitement pharmacologique ont sensiblement complexifié le traitement des patients souffrant de troubles schizophréniques¹.

Ces recommandations thérapeutiques ont pour but de rassembler les éléments clés de l'état de l'art en matière de traitement de patients schizophrènes afin de mettre à la disposition des professionnels de la santé exerçant en milieu institutionnel et de ceux exerçant en cabinet privé un guide pratique pour ces options de traitement qui sont parfois complexes. La structure de ces recommandations thérapeutiques s'articule autour de problématiques fréquentes dans le quotidien clinique, qui vont de la pose de diagnostic à la question du rétablissement (*recovery*) en passant par le traitement aigu. Pour chacun de ces problèmes cliniques, des options thérapeutiques biologiques et psychosociales sont proposées.

Dans le cadre de l'élaboration de ces recommandations thérapeutiques, nous nous sommes basés sur les principales directives internationales et les avons ajustées au contexte suisse. Il s'agit des directives de la Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (société allemande de psychiatrie et psychothérapie, de psychosomatique et de médecine neurologique) – DGPPN [2], du National Institute for Clinical Excellence (Institut national d'excellence en santé et services sociaux) – NICE [3, 4], de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique) – WFSBP [5, 6] et de la Patient Outcomes Research Team (Equipe de recherche de résultats pour les patients) – PORT [7, 8]. Il faut toutefois relever que les directives de la DGPPN

n'ont pas été mises à jour depuis leur publication en 2006.

Ces recommandations ont pour objectif central d'aborder la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie, quel que soit leur âge. Dans cette optique, la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie de l'enfant et de l'adolescent ainsi que la Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie de la Personne Agée ont également participé à l'élaboration de ces recommandations thérapeutiques.

Lorsque, pour un sujet donné, il n'existait pas de recommandations dans les directives internationales ou si elles n'étaient pas à jour, nous avons procédé à un examen de la littérature originale et sommes parvenus à un consensus entre les membres du groupe de travail. Soulignons enfin que l'élaboration de ces recommandations thérapeutiques n'a pas suivi un processus formalisé de développement de directives¹.

2 Principes généraux de traitement

2.1 Quelle attitude adopter pendant le traitement ?

Si, pendant longtemps, le traitement de la schizophrénie a été marqué par une vision pessimiste, les approches contemporaines tendent à laisser place à une attitude plus optimiste, axée sur le rétablissement [9], notion qui recouvre d'ailleurs plusieurs significations [10]. Le rétablissement fonctionnel désigne la récupération de fonctions de la vie quotidienne. Le rétablissement personnel, quant à lui, est un concept mis en avant en particulier par les représentants des patients et désigne le processus d'évolution individuel dans la gestion de la maladie psychique, l'évolution d'une perspective de vie et la restauration d'une vie qui a un sens. L'accent est donc moins mis ici sur le retour à un état prémorbide que sur des perspectives d'évolution allant au-delà de cet état prémorbide.

certains cas, d'autres types ou approches de traitement peuvent également conduire au but recherché. Les recommandations de la SSPP sont régulièrement vérifiées quant à leur validité et publiées par la SSPP avec le plus grand soin, sous un format approprié, à l'intention des membres et d'éventuelles personnes intéressées. Le fait de suivre ou non ces recommandations n'engage ni ne dégage le médecin de sa responsabilité.

¹ La SSPP développe des recommandations thérapeutiques, entre autres, sur des questions importantes relatives au traitement psychiatrique et psychothérapeutique afin d'aider ses membres dans leurs efforts en matière d'assurance qualité. Ces recommandations reposent sur les conclusions scientifiques les plus récentes et sur les procédures ayant fait leurs preuves dans la pratique. Dans

Il découle de ces approches du rétablissement l'attitude que les personnes impliquées dans le traitement devraient adopter à l'égard de leurs patients [3] :

- collaboration en partenaires avec les patients et leurs proches (voir paragraphe 2.2. concernant la prise de décision) ;
- intérêt et respect pour le point de vue du patient, et adaptation des options de traitement en conséquence ;
- prise en charge dans une atmosphère d'espoir et d'optimisme, incitation des patients à prendre eux-mêmes leur vie en main activement ;
- mise à disposition du temps nécessaire au développement d'une relation soutenante et empathique, élément fondamental du traitement ;
- prise en compte du contexte culturel du patient.

L'approche du rétablissement a également des répercussions sur la conception structurelle du système de prise en charge [9, 11]. Ainsi, il est nécessaire :

- que les offres de traitement permettent une prise en charge centrée sur la personne, l'intégration des patients, la prise en compte de leur autonomie et de leurs possibilités d'évolution individuelle ;
- qu'une large gamme d'interventions psychosociales basées sur des données probantes soit proposée ;
- que les représentants des patients soient associés tant au développement des structures de soins qu'à l'élaboration des offres de traitement elles-mêmes ;
- que les conditions cadres du traitement soient les moins restrictives possibles ;
- qu'une réflexion systématique et continue de la position adoptée ait lieu.

2.2 Comment conseiller et soutenir le patient dans la prise de décision (prise de décision partagée) ?

La prise de décision partagée (ou *shared decision making* en anglais) occupe pour plusieurs raisons une place centrale dans les directives internationales [2, 3]. La prise de décision partagée est un des éléments fondamentaux d'un traitement centré sur la personne, souvent considéré comme un impératif éthique de par la condition préalable du respect de l'autonomie du patient [12], c'est-à-dire que le patient doit avoir le maître-mot en ce qui concerne sa propre vie. Certaines considérations pratiques plaident cependant également en faveur de la prise de décision partagée.

En effet, la mise en œuvre des décisions de traitement dépend grandement du patient lui-même, surtout en cas de maladie chronique. Celui-ci est aussi le mieux à même de peser le pour et le contre des options de traitement en fonction de ses positions et de ses valeurs personnelles. Le type de prise de décision dont a besoin le patient varie selon différents facteurs, à savoir le degré de gravité de la maladie, le statut de rétablissement et des facteurs culturels. Il convient toutefois de souligner que la majorité des patients gravement psychotiques est néanmoins tout à fait apte à comprendre le sens, les effets (secondaires) et les conséquences d'un rejet de traitement. Il en découle plusieurs recommandations concernant la prise de décision partagée :

- En principe et dans la mesure du possible, la prise de décision partagée est un objectif à viser pour toutes les décisions de traitement.
- La prise de décision partagée se caractérise par un échange réciproque d'informations, c.-à-d. que le thérapeute informe le patient des options de traitement et ce dernier informe le thérapeute quant à ses préférences et aux valeurs qui lui importent par rapport à ces différentes options [13].
- Les directives du NICE et de la DGPPN insistent toutes deux sur le rôle important que jouent les proches des patients dans le processus de prise de décision partagée [2, 3]. Il est recommandé de discuter avec le patient au début du traitement de son droit à la confidentialité des informations le concernant, d'une part, et de l'importance que ses proches soient informés et associés au traitement, de l'autre. Dans l'idéal, des proches sont associés dès le départ à la prise de décision partagée et à l'élaboration du plan de traitement.

Bien que les patients et les thérapeutes soient convaincus de la nécessité d'appliquer la prise de décision partagée, cette dernière n'est que rarement mise en œuvre dans la pratique. Différentes approches promouvant la prise de décision partagée ont été évaluées avec succès – dont la formation des thérapeutes, la formation des patients ou encore les aides systématiques visant à soutenir la prise de décision participative – mais aucune recommandation claire ne peut être formulée à ce stade [14].

2.3 Comment définir des objectifs et un plan de traitement ?

Les directives de la DGPPN comme celles du NICE soulignent la nécessité d'établir un plan de traitement avec le patient et, le cas échéant, ses proches [2, 3]. En Suisse, s'il est légalement obligatoire d'établir un plan de traitement écrit pour les patients placés à des fins d'assistance (PLAFA) (CC, art. 433, al. 2), ce processus orienté sur les résultats est foncièrement recommandé pour tous les patients, sous une forme adaptée. Les objectifs peuvent englober des aspects très variés, tels que le contrôle des symptômes, la gestion du quotidien ou encore la sensation subjective de bien-être [15].

- Il faut établir ensemble un plan de traitement avec chaque patient. Cela vaut pour les traitements hospitaliers comme les traitements ambulatoires. Les directives ne prévoient pas de consignes concernant la forme et la façon de procéder pour établir le plan de traitement ; ces deux aspects doivent cependant être adaptés au cadre de traitement et à la situation.
- La condition préalable consiste à relever, d'une part, les problèmes du point de vue du patient et, de l'autre, les objectifs de ce dernier. L'état actuel de la littérature ne permet pas encore de recommander des instruments spécifiques pour le recueil des objectifs.
- Outre les objectifs du patient, il convient également de recueillir ceux de leurs proches ou, le cas échéant, de l'institution dont ils dépendent. Les proches sont, dans la mesure du possible, à associer dans la phase de planification du traitement.
- Le patient et, le cas échéant, ses proches devraient obtenir une version écrite du plan de traitement.
- La recherche sur ces éléments centraux du traitement de patients souffrant de troubles psychotiques est globalement très lacunaire et les besoins sur ce plan sont considérables. En l'état actuel des connaissances, il faut trouver des solutions propres au setting dans chaque cabinet et dans chaque hôpital.

2.4 Comment mesurer la réussite d'un traitement ?

Les directives internationales ne formulent pas encore de recommandations relatives à une évaluation formelle, sous la forme d'une procédure standardisée, de la réussite d'un traitement. Sur ce point, il convient de clarifier certains termes centraux utilisés dans les directives comme des points de repère pour identifier si un traitement est réussi. Les médecins ne doivent

cependant pas oublier, en se reposant sur ces notions, que la réussite d'un traitement se définit avant tout de façon individuelle et conjointement avec le patient.

- Réponse au traitement : la réponse au traitement est fréquemment définie chez les patients souffrant de troubles aigus comme une réduction d'au moins 40 % à 50 % des symptômes sur une échelle standard [16]. Dans la pratique courante, il est plus simple de noter un « état nettement meilleur » dans l'échelle d'impression clinique globale (CGI). A noter ici que les lignes directrices existantes recommandent de prendre en compte non seulement les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les troubles cognitifs et la désorganisation mais aussi les tendances suicidaires, les limitations au niveau fonctionnel et la qualité de vie [2, 3]. Il convient par ailleurs de souligner que le seuil pour la réponse au traitement doit être fixé plus bas chez les personnes souffrant de troubles chroniques, étant donné que les améliorations attendues sont généralement plus faibles.
- Rémission : de même que la réponse au traitement, la notion de rémission se réfère traditionnellement très directement à la diminution des symptômes en-dessous d'une valeur limite critique [16]. Cela signifie que les symptômes clés de la schizophrénie tels que le délire, les hallucinations, le langage ou le comportement désorganisé et les symptômes négatifs ne peuvent être présents au maximum qu'à un niveau atténué [17].
- Rétablissement fonctionnel : outre la rémission symptomatique, le rétablissement fonctionnel est de plus en plus utilisé pour mesurer la réussite d'un traitement [16,18]. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de définition consensuelle sur ce point, néanmoins la capacité à vivre de manière autonome, le fait de pratiquer une activité professionnelle ou de suivre une formation et d'entretenir des contacts sociaux sont considérés comme des éléments essentiels.
- Rétablissement personnel : la notion de rétablissement personnel ou subjectif ne possède pour l'heure pas non plus de définition uniforme [18]. La qualité de vie subjective constitue assurément une partie de ce concept, considérée dans les lignes directrices existantes comme un critère cible [2, 3]. S'ajoute cependant à cela la conception selon laquelle le rétablissement est un processus d'évolution individuel dans la gestion de la maladie psychique, l'évolution d'une perspective de vie et la création d'une vie qui a un sens.
- Si, désormais, différents outils permettent de documenter et d'évaluer le degré de rétablissement

fonctionnel et personnel des patients [19, 20], il est encore trop tôt pour recommander un instrument en particulier, même si le recours à ces outils peut s'avérer tout à fait utile selon les conditions cadres.

rang sera probablement abandonnée dans la CIM-11, comme c'est déjà le cas dans le DSM-5 [22]. De même, la CIM-11 prévoit de renoncer à la répartition actuelle en sous-types au profit d'un codage des symptômes dominants.

3 Comment poser un diagnostic de schizophrénie ?

3.1 Comment poser un diagnostic selon la CIM-10 ?

Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM-10 actuellement en vigueur sont présentés dans le tableau 1 [21]. Comme dans les classifications précédentes, celle-ci donne une importance diagnostique particulière à certains symptômes positifs (symptômes dits « de premier rang » selon Kurt Schneider). Cette primauté des symptômes de premier

Concernant le diagnostic différentiel, seule la DGPPN propose des recommandations de bonne pratique clinique (« *good clinical practice* ») [2]. Si les symptômes psychotiques ne correspondent pas à ceux d'une schizophrénie, il faut évaluer la présence d'un autre trouble psychotique, en procédant par diagnostic différentiel (cf. paragraphe 3.2). Relevons à ce propos qu'il n'est souvent pas possible de poser un diagnostic définitif lors du premier épisode psychotique, d'où l'importance déterminante d'une réévaluation approfondie et régulière du diagnostic [23]. Dans tous les cas, un trouble psychotique d'origine organique ou induit par des substances doit être exclu (cf. paragraphes 3.3 et 3.4).

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM-10

G1 Au moins un des symptômes, syndromes et signes indiqués en 1 ou au moins deux indiqués en 2, présents la plupart du temps pendant au moins un mois.	<p>1. Au moins une manifestation suivante :</p> <p>a) écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée ou divulgation de la pensée ;</p> <p>b) idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perceptions délirantes ;</p> <p>c) hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui, ou d'autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps ;</p> <p>d) autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant par exemple l'identité religieuse ou politique, ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps ou de communiquer avec des extraterrestres).</p>
	<p>2. Ou au moins deux manifestations suivantes :</p> <p>a) hallucinations persistantes de n'importe quel type, survenant quotidiennement pendant au moins un mois, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes ;</p> <p>b) interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée, rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes ;</p> <p>c) comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur ;</p> <p>d) symptômes « négatifs » : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates.</p>
G2 Critères d'exclusion	<p>1. Lorsque les patients remplissent également les critères d'un épisode maniaque (F30) ou dépressif, les critères figurant sous G.1.1 ou G.1.2 doivent être survenus avant le trouble affectif.</p> <p>2. Le trouble ne peut être attribuable à un trouble mental organique (au sens de F00-F09), une intoxication à l'alcool ou à une autre substance (F1x.0), un syndrome de dépendance (F1x.2) ou de sevrage (F1x.3, F1x.4).</p>

3.2 *Comme distingue-t-on la schizophrénie d'autres troubles psychotiques ?*

Afin de différencier la schizophrénie d'autres troubles psychotiques, nous proposons les recommandations suivantes.

- Si les critères pour la schizophrénie figurant au point G1 sont remplis, mais que des symptômes d'un trouble affectif sont également présents, à un degré modéré ou sévère, la présence d'un trouble schizo-affectif devrait être envisagée.
- Lorsque les symptômes énoncés au point G1 sont présents mais que le critère temporel d'un mois n'est pas rempli, un trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique devrait être retenu. Il existe une transition progressive vers le trouble psychotique aigu polymorphe avec ou sans symptômes schizophréniques.
- Parmi les autres diagnostics différentiels importants, on compte les troubles affectifs avec symptômes psychotiques et les troubles délirants.

3.3 *Comment exclure un trouble psychotique induit par une substance ?*

- Toutes les directives existantes soulignent que le premier diagnostic doit toujours comporter une anamnèse détaillée des habitudes en matière de consommation de substances ainsi qu'un dépistage de drogues dans les urines. Ceci est crucial non seulement pour identifier les troubles psychotiques induits par une substance, mais également pour identifier un trouble comorbide lié à l'utilisation de substances en cas de trouble psychotique « primaire ».
- Pour les troubles psychotiques induits par une substance, les directives ne proposent pas d'autre critère que les de critères temporels définis dans la CIM-10 : les troubles induits par une substance commencent entre le moment où la substance est consommée et les deux semaines qui suivent ; la durée du trouble dépasse 48 heures mais n'atteint pas six mois. Il existe toutefois un consensus quant au fait que les critères de la CIM-10 ou du DSM-5 ne permettent que rarement de caractériser clairement ce trouble lors de la première manifestation [24],

d'où l'importance que revêt l'observation longitudinale du patient.

- Indépendamment de la classification diagnostique précise, les addictions jouent un rôle central dans la planification du traitement, la poursuite d'une consommation de substances ayant des répercussions défavorables sur le déroulement du traitement [25].

3.4 *Comment exclure un trouble psychotique organique ?*

L'exclusion des troubles psychotiques organiques est essentielle lors du diagnostic initial. Dans environ 3% des premiers épisodes psychotiques, on retrouve des pathologies somatiques ayant probablement un rapport de cause à effet avec la survenue du trouble psychotique ; ce taux provient cependant d'une étude datant de plusieurs années, et des données plus récentes, collectées au moyen de procédures d'enquête plus modernes, pourraient révéler un taux plus élevé [26, 27]. Nous recommandons dans ce contexte de tenir compte des considérations suivantes.

- Que ce soit pour le diagnostic différentiel ou la gestion de troubles somatiques comorbides, il est indispensable de procéder à une anamnèse exhaustive et à un examen physique (surtout neurologique).
- Concernant le recours aux examens complémentaires, il existe différentes recommandations ; nous nous basons pour notre part sur les directives de la DGPPN (cf. tableau 2). Les avis divergent concernant le recours systématique à l'imagerie structurale pour les patients n'ayant connu qu'un premier épisode psychotique. On retrouve dans la littérature que, lors d'un contrôle d'imagerie de routine, environ 1 % des patients présentent une lésion qui pourrait être à l'origine du trouble psychotique [28, 29]. Par conséquent, il est recommandé d'observer un seuil bas pour le recours à l'imagerie cérébrale ; ce contrôle s'impose en cas de déroulement atypique ou d'anomalies neurologiques. Dans ces cas-là, il convient également de procéder par la suite à des examens complémentaires tels qu'un EEG et une ponction lombaire.

Tableau 2 : Examens complémentaires permettant d'évaluer la présence de pathologies somatiques

Toujours	
Examen physique complet	
Formule sanguine, y c. répartition	
Électrolytes (y compris calcium)	
CRP	
Tests hépatiques et fonction rénale	
TSH	
Dépistage de drogues	
En règle générale	
Imagerie cérébrale	Privilégier l'IRM
Avant un traitement antipsychotique	
ECG	
Profil glucidique et lipidique (à jeun)	
Test de grossesse	Femmes en âge de procréer
Selon indication	
Ponction lombaire	Si suspicion d'affection cérébrale inflammatoire
Vitesse de sédimentation, anticorps antinucléaires	Si suspicion de pathologie rhumatismale
Céruleplasmine	Si suspicion de maladie de Wilson
Vitamine B12	
Sérologie syphilis et VIH	
EEG	Si suspicion d'épilepsie

3.5 Comment déceler la présence de pathologies psychiques comorbides ?

Chez les patients souffrant d'un trouble psychique, les comorbidités psychiques sont la règle, non l'exception [30]. Environ 80 % des patients présentant les prodromes d'un premier épisode psychotique remplissent les critères d'au moins un autre diagnostic psychiatrique ; chez les personnes souffrant de psychoses chroniques, il n'est pas rare de poser trois diagnostics de l'axe I ou davantage. Outre les troubles induits par une substance, évoqués plus haut, ces troubles secondaires sont généralement des dépressions mais aussi des troubles anxieux ou d'autres maladies de l'axe I. Les troubles de la personnalité ne doivent pas non plus être négligés : ils représentent un facteur de risque significatif pour les maladies sous-jacentes psychotiques et sont susceptibles d'avoir un impact négatif sur l'évolution d'un schizophrénie [31].

- L'importance des troubles comorbides induits par une substance a déjà été évoquée plus haut ; outre l'examen de ceux-ci, il faut également évaluer systématiquement la présence d'autres troubles psychiques.

- Le traitement des troubles psychiques comorbides est d'une importance capitale dans la planification du traitement.

4 Comment prendre en charge les problèmes liés à la phase aiguë ?

4.1 Comment entrer en contact avec un patient en phase aiguë ?

Il est fondamental que les patients souffrant de troubles schizophréniques bénéficient d'une offre de traitements psychiatriques intégrée et pluridimensionnelle, qui s'adapte aux différents stades et degrés de gravité des troubles, ainsi qu'au milieu culturel des personnes concernées. A cet effet, les conditions cadre du traitement, d'une part, et la relation thérapeutique avec le patient, d'autre part, jouent un rôle important.

Concernant les conditions cadres du traitement, nous proposons les recommandations suivantes.

- Les patients présentant un premier épisode psychotique devraient, dans la mesure du possible, être suivis par une équipe spécialisée proposant une prise en charge globale et allant au-delà du traitement stricto sensu.

- En règle générale, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire durant les phases aiguës. En ce sens, il est nécessaire de mettre à disposition des soins ambulatoires facilement accessibles ainsi que des unités de crise de proximité, accessibles 24 heures sur 24.
- Toute décision d'hospitalisation doit être soigneusement soumise et ne doit entrer en ligne de compte que s'il existe un risque aigu que le patient s'en prenne à lui-même ou à son entourage ; si l'on s'attend à l'apparition d'un grave état de négligence ; si l'entourage n'est pas (ou plus) en mesure d'accompagner la personne concernée et que, le cas échéant, d'autres personnes -notamment des enfants- pourraient souffrir de la présence d'un patient présentant une psychose aiguë.

Concernant la relation thérapeutique, nous proposons les recommandations suivantes.

- Durant la phase aiguë, l'un des objectifs prioritaires et précoces est l'établissement d'une relation thérapeutique. Le thérapeute doit adopter et valoriser une attitude optimiste vis-à-vis de la maladie. Pour cela, il est nécessaire d'être présent auprès du patient et de lui consacrer le temps nécessaire.
- Il est par ailleurs important de ne pas confronter inutilement le patient souffrant de troubles psychotiques aigus avec ses idées délirantes ou ses hallucinations, et de ne pas les remettre en cause. Il s'agit au contraire de prendre au sérieux sa détresse et son vécu, et d'entrer en contact avec son monde. A cette fin, nous recommandons de mettre l'accent sur « l'ici et maintenant » et de ne pas trop explorer le passé lointain ni l'avenir. Selon le degré de gravité du trouble, cela peut par exemple se traduire par un travail sur des problèmes de sommeil, de tension ou relatifs au ressenti psychotique. Tous les efforts thérapeutiques doivent permettre au patient souffrant d'une psychose aiguë de gérer la nouvelle situation avec le moins de stress possible et sans traumatismes.

4.2 *Comment associer proches et personnes de référence au traitement de la phase aiguë ?*

Le travail avec des proches et des personnes de référence joue à plusieurs égards un rôle capital dans le traitement de patients souffrants de troubles psychotiques. La survenue d'une psychose pèse lourdement sur les relations sociales du patient.

L'intégration de la famille a un impact important et explique en grande partie la variabilité de la réussite du traitement [32]. Dans ce contexte, nous proposons les recommandations suivantes.

- Les proches doivent être associés au traitement pendant toutes les phases de la maladie [2, 3].
- Il est particulièrement important, dans le cadre d'un premier épisode psychotique, de présenter la maladie psychotique en faisant preuve de doigté, non seulement au patient mais aussi à son entourage. Chez les patients ayant déjà été malades à plusieurs reprises, il est possible de se référer à des procédures convenues au préalable.
- En ce qui concerne les enfants et les adolescents, l'association précoce de la famille et de l'entourage à la prise en charge est la règle en raison des impératifs juridiques et des modalités développementales (cf. paragraphe 10.3, relatifs aux principes généraux de traitement des enfants et des adolescents). Toutefois, il demeure souhaitable d'associer l'entourage à la prise en charge également pour les adultes. Si le patient refuse que l'on prenne contact avec ses proches, l'accent doit être mis sur la construction d'une relation de confiance qui rende une collaboration à nouveau possible [2, 3].
- Il faut proposer une intervention familiale structurée et régulière dès la phase aiguë [2, 3, 8]. Sur une période allant de trois à douze mois, au moins dix réunions avec la famille devraient avoir lieu, dont autant que possible en présence de la personne concernée que le cadre soit mono-familial ou multi-familial). Les besoins particuliers des différentes constellations familiales doivent être pris en compte et, selon la situation, des réunions familiales peuvent faire l'objet de séances de psychoéducation, de résolution de problèmes ou de gestion de crises.

4.3 *Comment mettre en place des interventions psychosociales pendant la phase aiguë ?*

Un large consensus règne quant au fait que les interventions psychosociales occupent une place primordiale dans le traitement aigu, lequel ne peut se résumer à des interventions pharmacologiques [2, 3, 8]. Les interventions psychosociales permettent de poursuivre tout un éventail d'objectifs, dont la transmission d'information et le renforcement de la capacité de décision, la réduction des symptômes, l'amélioration du niveau de fonctionnement social ou encore le développement de perspectives pleines

d'espoir [33]. L'offre en la matière est vaste ; les recommandations suivantes s'imposent donc.

Il faut commencer dès la phase aiguë avec une transmission d'information structurée, sous forme d'offres psychoéducatives [2, 3]. Relevons à ce propos que seules les directives de la DGPPN formulent clairement cette recommandation, car les données probantes en la matière proviennent essentiellement des régions germanophones.

- Les directives existantes préconisent différentes approches quant à l'application, dès la phase aiguë, de mesures psychothérapeutiques au sens strict : si le NICE recommande de manière générale le recours à une thérapie cognitivo-comportementale, le DGPPN et la PORT réservent cette recommandation au traitement de patients ayant des symptômes résistants au traitement [2, 3, 8]. Des recommandations détaillées concernant le recours à une thérapie cognitivo-comportementale figurent par conséquent au paragraphe 7.5, sur la résistance au traitement.
- Nous recommandons une approche psychothérapeutique structurée, y compris pendant la phase aiguë de la maladie. Actuellement, la majorité des études portent sur l'approche cognitivo-comportementale, mais il existe également des approches psychodynamiques [34]. Dans tous les cas, la psychothérapie doit être adaptée aux circonstances de la phase aiguë et il est urgent de mener des recherches dans ce domaine, notamment dans le cadre des soins aigus.
- Outre les procédures citées ci-dessus, on recourt en Suisse à toute une série d'autres interventions pour le traitement durant la phase aiguë. L'assistant social assume souvent des tâches appartenant dans la littérature à la catégorie de la « gestion de cas » (« *case management* »). L'ergothérapie joue quant à elle un rôle important dans différents domaines allant de la réduction des symptômes au rétablissement de fonctions de la vie quotidienne. Le sport et la thérapie par le sport améliorent la forme physique et diminuent des symptômes psychiques [35]. Par ailleurs, des approches par art-thérapie ou musicothérapie se révèlent efficaces dans une certaine mesure, en particulier sur les symptômes négatifs [3].

4.4 Comment contrôler les symptômes avec une pharmacothérapie ?

Bien que les interventions psychologiques et systémiques soient essentielles, la pharmacothérapie demeure un pilier fondamental du traitement de la phase aiguë et, à plus long terme des troubles schizophréniques. Chez les patients souffrant pour la première fois de tels troubles, les traitements médicamenteux dont nous disposons conduisent dans environ 80 % des cas à une rémission symptomatique. Même en cas d'épisodes multiples, 16 % à 62 % des personnes concernées répondent (selon les études) à ces traitements ; ces personnes nécessitent cependant des doses plus élevées [36] et un temps de traitement plus long pour atteindre une rémission. Cela signifie que les médicaments dont nous disposons sont efficaces pour traiter à court terme les symptômes de troubles schizophréniques. En revanche, sur le plan du rétablissement fonctionnel, -objectif important du traitement-, les résultats sont moins bons : seul un quart environ des patients souffrant pour la première fois de schizophrénie atteint au bout de deux ans un état de rétablissement fonctionnel [37]. Les directives visent à une application systématique, y compris dans le quotidien clinique, des stratégies de traitement psychologique et pharmacologique favorisant l'amélioration à long terme de la qualité de vie et du niveau fonctionnel [38].

Recommandations pharmacothérapeutiques générales :

- Selon toutes les directives, il convient de commencer par administrer un antipsychotique (AP) en cas d'apparition de symptômes psychotiques dans le cadre d'une schizophrénie [2, 6, 7, 29].
- Le choix de l'antipsychotique doit être effectué autant que faire se peut de concert avec le patient [2, 3]. Il s'agit notamment de soupeser l'utilité du médicament par rapport à ses effets secondaires et d'élaborer des solutions individuelles avec le patient (cf. chapitre 6 sur les effets secondaires).
- S'agissant des classes d'antipsychotiques, nous employons les termes « antipsychotique de première génération » et « antipsychotiques typiques » comme synonymes, de même que pour les termes « antipsychotique de deuxième génération » et « antipsychotiques atypiques ». Il est important de souligner qu'au sein même de ces classes, il existe des différences notables entre les profils d'efficacité et les profils d'effets secondaires des substances [39].
- Pour les patients présentant un premier épisode psychotique dans le cadre d'une schizophrénie, nous recommandons de choisir un antipsychotique

de deuxième génération, en accord avec les directives de la DGPPN et de la WFSBP [2, 6], bien que ces recommandations ne figurent pas dans toutes les directives [3, 7]. Pour les patients ayant souffert de plusieurs épisodes psychotiques dans le cadre d'une schizophrénie, il n'existe pas d'évidence pour recommander une classe d'antipsychotique en particulier [2, 6, 7, 29] ; lorsqu'un antipsychotique s'est révélé efficace par le passé, il est conseillé de réutiliser le même par la suite.

- La posologie initiale est indiquée dans le tableau 3 ; dans certains cas, cette dose peut cependant être plus élevée [2, 6, 7, 29]. Chez les patients souffrant d'un premier épisode, il faut envisager de commencer le traitement avec une dose à 50 % de la dose initiale recommandée.
- Il convient ensuite de procéder à un titrage individuel (p. ex. par étapes d'une semaine) pour atteindre la dose cible, jusqu'à l'apparition d'une réponse clinique satisfaisante ou d'effets secondaires.
- Si aucune réponse clinique n'est constatée au bout de 4 à 6 semaines avec la dose cible, nous vous renvoyons aux recommandations relatives aux cas de réponse insuffisante, indiquées au chapitre 6.
- Pendant la phase aiguë, un anxiolytique et un sédatif sont souvent nécessaires. Comme traitement de réserve, nous recommandons en première intention des benzodiazépines [2, 6]. Dans la mesure où l'anxiété et l'agitation sont généralement très pénibles pour le patient, nous recommandons d'envisager la prescription de benzodiazépines pendant les premières semaines du traitement. La prescription d'antipsychotiques typiques de faible puissance comme traitement de réserve n'est pas basée sur des données probantes et engendre une polymédication qui n'est pas souhaitable. Il est cependant possible de prescrire un antipsychotique pris régulièrement par le patient comme traitement de réserve supplémentaire.
- Les benzodiazépines sont le traitement de premier choix pour symptômes catatoniques [2, 3, 6]. En cas de symptômes catatoniques résistants au traitement, il convient d'envisager un traitement par électroconvulsivothérapie.
- Il n'existe que peu de données probantes concernant le traitement pharmacologique de la dépression comorbide (fréquente). En accord avec les directives de la WFSBP et de la DGPPN, nous recommandons dans ce cas un traitement par antidépresseur [2, 6]. Si le patient montre des signes de type bipolaire, le recours à un thymorégulateur peut être envisagé [2, 6].
- Pour le traitement de symptômes négatifs, il s'agit de distinguer les symptômes négatifs primaires, au sens strict, et les symptômes négatifs secondaires (résultants d'un état dépressif, d'effets secondaires médicamenteux ou des symptômes psychotiques) [40]. Pour améliorer les symptômes négatifs secondaires, il convient de traiter les causes correspondantes. S'agissant du traitement des symptômes négatifs primaires et persistants, l'état de l'art n'est pas encore assez avancé pour proposer des recommandations. Il existe des données limitées quant à l'efficacité de certains AP de deuxième génération, en particulier l'amisulpride et l'olanzapine.
- Aucune recommandation n'existe quant au choix d'un antipsychotique particulier pour le traitement des déficits cognitifs dans le cadre de troubles schizophréniques.
- En ce qui concerne le traitement pharmacologique en cas de tendances suicidaires ou d'hétéroagressivité, nous vous renvoyons aux points 4.5 et 4.6.

Recommandations pharmacothérapeutiques pour des situations particulières :

Tableau 3 : Recommandations de posologie pour les antipsychotiques autorisés en Suisse

Antipsychotiques autorisés en CH	Préparation originale CH	Dose initiale (mg/jour)	Doses journalières	Dose cible PEP (mg/jour)	Dose cible MEP (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)
AP de deuxième gén.						
Amisulpride	Solian®	200	(1) – 2	100 – 300	400 – 800	1200 (8001)
Aripiprazole	Abilify®	5 – 15	1	15 – (30)	15 – 30	30
Clozapine	Leponex®	25	2 – (4)	100 – 250	300 – 800	900
Lurasidone ²	Latuda®	40	1	40 – 80	40 – 120	160
Olanzapine	Zyprexa®	5 – 10	1	5 – 15	5 – 20	30 (201)
Palipéridone	Invega®	3 – 6	1	3 – 9	3 – 12	12
Quétiapine IR/XR	Seroquel®	50	2/1	300 – 600	400 – 750	1000 (8001)
Sertindole	Serdolact®	4	1	12 – 20	12 – 24	24
Rispéridone	Risperdal®	1 – 2	1 – 2	1 – 4	3 – 10	10
AP de première gén.						
Chlorprothixène	Truxal®	50 – 100	2 - 4	100 – 150	200 – 300	1200
Clotiapine	Entumin®	20 – 40	1 - 3	60 – 100	120 – 200	360
Flupentixol	Fluanxol®	2 – 10	1 – 3	2 – 10	10 – 20	40
Halopéridol	Haldol®	1 – 10	(1) – 2	1 – 4	3 – 15	20
Lévomépromazine	Nozinan®	25 – 50	2 - 4	75 - 125	150 – 250	500
Promazine	Prazine®	50 – 150	1 – 2	100 – 300	200 – 600	1000
Pipampérone	Dipiperon®	40	3	60 - 180	120 – 360	360
Sulpiride	Dogmatil®	50	2 - 3	400 – 800	800 – 1600	1600
Zuclopenthixol	Clopixol®	2 – 50	1 – 3	2 – 10	25 – 50	80

PEP Premier épisode psychotique ; MEP Multiples épisodes psychotiques

Adapté d'après [6, 41, 42].

Outre les AP de deuxième génération mentionnés ci-dessus, la ziprasidone (Zeldox®) et l'asenapine (Sycrest®) sont autorisés en dehors de Suisse pour le traitement de schizophrénies.

¹ Pour les médicaments dont les recommandations de posologie internationales dépassent la dose maximale autorisée en Suisse, cette dernière est indiquée entre parenthèses.

² adaptation recommandations de posologie en octobre 2018

4.5 Comment éviter les suicides et les automutilations pendant la phase aiguë ?

Le suicide est la cause de décès la plus fréquente chez les patients souffrant d'une schizophrénie récemment diagnostiquée [2]. Environ la moitié des patients schizophrènes font au moins une tentative de suicide dans leur vie, et plus d'un sur dix se suicide [43, 44]. Le risque est particulièrement élevé pendant les premières années de la maladie.

- La gestion du risque suicidaire doit faire partie intégrante du plan de traitement ; il est capital que le sujet soit abordé avec le patient, mais aussi avec son entourage.
- Pour la prévention du suicide, l'accent doit être mis sur les facteurs de risque potentiellement modifiables, notamment la dépression, l'abus de substances, le désespoir, l'isolement social, les symptômes psychotiques, la perte de confiance dans le traitement, le manque d'adhésion au traitement, l'agitation ou encore l'impulsivité.
- Les dépressions comorbides et l'abus de substances doivent être traités.
- Comme indiqué au paragraphe 2.2, le traitement doit être empreint d'une attitude optimiste, laissant percevoir des perspectives pleines d'espoir. Cette

attitude est particulièrement importante lors de mesures psychoéducatives.

- On observe une augmentation du nombre des suicides dans les jours qui suivent la sortie de l'hôpital. Il est donc primordial de préparer le traitement post-hospitalier pendant la période d'hospitalisation et d'associer l'entourage du patient à la prise en charge.
- En cas de risque suicidaire élevé et continu, un traitement de clozapine est recommandé [2, 6].

4.6 Comment gérer les comportements agressifs pendant la phase aiguë ?

Les comportements hétéro-agressifs constituent un problème fréquent lors des phases psychotiques aiguës, tant en milieu hospitalier qu'en milieu extrahospitalier. Ainsi, parmi les patients présentant un premier épisode psychotique ou étant traités pour la première fois, 30 % à 40 % présentent un comportement agressif et 7 % à 20 % se montrent violents envers d'autres personnes [45,46]. Un traitement adéquat de la maladie permet de réduire significativement ce risque. Par ailleurs, il existe des recommandations spécifiques pour la prévention et le traitement de comportements agressifs.

Aspects structurels :

- Tout comme la gestion des tendances suicidaires, la gestion de l'hétéro-agressivité doit faire partie intégrante du plan de traitement, et les facteurs de risque doivent être repérés.
- Pour la prévention de l'hétéro-agressivité, les aspects structurels et la configuration des locaux sont cruciaux [2, 47, 48]. Plusieurs éléments indiquent que les événements violents sont plus rares dans un espace ouvert. Les locaux devraient être agencés de façon appropriée, évitant une trop grande promiscuité et utilisant des matériaux transparents. Les services devraient aussi mettre à disposition un espace où les patients peuvent se retirer lorsqu'ils sont agités.
- Une bonne prévention implique en outre que le patient se sente en sécurité dans le service et qu'il ait le sentiment d'être pris au sérieux. Pour cela, les modalités structurelles doivent être complétées par une attitude et une formation adéquates du personnel.
- Il faut relever qu'un certain nombre d'hôpitaux publics en Suisse ont eu des expériences positives en renonçant complètement au verrouillage des portes ainsi qu'aux mesures d'isolement ou de contention physique. Il n'est toutefois pas possible à l'heure actuelle de faire des recommandations spécifiques sur ce point.

Interventions non pharmacologiques en cas d'hétéro-agressivité :

- En cas d'hétéro-agressivité, il faut toujours commencer par avoir recours à des techniques de désescalade [2, 47, 48] ; le personnel dans les institutions hospitalières ou ambulatoires doit être formé en conséquence.
- Les mesures de contrainte telles que la contention physique et l'isolement, ainsi que la médication forcée, ne doivent être utilisées qu'après épuisement des autres possibilités, et dans le respect des dispositions juridiques en vigueur [2, 47, 48]. Pour connaître les bases légales en Suisse, nous renvoyons à la législation cantonale adéquate.
- La pratique en matière de mesure de contraintes varie selon les cantons, certains cantons privilégiant l'isolement, tandis que d'autres usent plus fréquemment de la contention physique. Aucune donnée probante ne privilégie clairement l'une ou l'autre de ces mesures [49, 50]. Du point de vue des patients, le contact avec le personnel est perçu comme l'élément le plus bénéfique lors de l'application de ces mesures de contrainte.

- D'un point de vue médical, il est impératif que soient appliquées les mesures de soin permettant d'éviter l'apparition d'escarres ou le développement de raideurs articulaires. Il convient en outre de prévenir tout risque thromboembolique et de pneumonie. En cas de comorbidités somatiques, il est indiqué de faire appel à un interniste. Lorsque la mesure coercitive est levée, les éventuels symptômes post-traumatiques doivent être soigneusement évalués et, le cas échéant, traités.
- Il est par ailleurs indispensable d'organiser rapidement un entretien avec l'équipe concernée.

Interventions pharmacologiques en cas d'hétéro-agressivité :

- Pour le traitement médicamenteux visant une sédation rapide, l'administration standard par voie orale de rispéridone, d'olanzapine ou d'halopéridol s'est révélée efficace [51]. Ces médicaments peuvent être combinés avec des benzodiazépines.
- Si une administration parentérale s'impose, il est possible d'administrer en intramusculaire de l'halopéridol avec une benzodiazépine [2, 47, 48] ; l'aripipazole et l'olanzapine se prêtent également à l'administration intramusculaire, mais les données sont encore très limitées.
- Le zuclopenthixol peut être utilisé en guise de traitement dépôt de courte durée. Le début différé de l'action du médicament est toutefois problématique, en particulier pour les traitements aigus. Pour cette raison, ce traitement ne doit être employé que si l'on sait, d'expérience, que le patient peut être sujet à des états d'agitation prolongés.

5 Comment gérer les effets secondaires des traitements pharmacologiques ?

5.1 Quelles mesures générales sont nécessaires pour éviter les effets secondaires ?

Les effets secondaires des médicaments antipsychotiques ont un impact sur la qualité de vie de nos patients. En outre, l'adhésion au traitement dépend en grande partie de ces effets secondaires [5]. Si, il n'y a pas si longtemps encore, les préoccupations concernaient avant tout les troubles du système moteur extrapyramidal tels que les dyskinesies tardives, ce sont aujourd'hui essentiellement les troubles métaboliques liés au traitement antipsychotique à long terme qu'il convient de prendre en compte. En effet, la

prise de poids, le développement d'un diabète sucré, l'augmentation des lipides plasmatiques et les potentielles anomalies de l'électrocardiogramme des patients augmentent le risque de l'apparition d'une maladie somatique – un risque qui existe déjà du seul fait d'habitudes de vie souvent nocives. Tous ces facteurs engendrent une réduction significative de l'espérance de vie [52, 53]. Par ailleurs, même si cela n'a pas un lien de corrélation direct avec les effets secondaires diminuant l'espérance de vie, des facteurs tels que l'augmentation de la prolactine ou des dysfonctionnements sexuels affectent la qualité de vie. Le tableau 4 donne un aperçu des principaux effets secondaires des antipsychotiques couramment utilisés en Suisse.

Tableau 4 : Aperçu des principaux effets secondaires des antipsychotiques usuels en Suisse

Effet secondaire	Principe actif										
	Halopérido l	Amisulprid e	Aripiprazol e	Clozapin e	Olanzapin e	Palipéridon e	Quétiapin e	Rispéridon e	Sertindol e	Asénapin e	Lurasidon e
Akathisie / parkinsonisme	+++	0/(+)	+	0	0/(+)	0/++	0/(+)	0/++	0/(+)	++	++
Dyskinésie tardive	+++	(+)	(+)	0	(+)	(+)	?	(+)	(+)	?	?
Crises d'épilepsie ¹	+	0	(+)	++	0	0	0	0	(+)	?	?
QTc	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+++	(+)
Hyperglycémie	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	+ - ++	(+) - +
Hyperlipidémie	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	+ - ++	(+) - +
Hypotension	++	0	+	(+)	(+)	++	++	++	(+)	0/(+)	0/(+)
Agranulocytose	0/(+)	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Prise de poids	+	+	(+)	+++	+++	++	++	++	++	+	(+) - +
Augmentation de la prolactine	+++	+++	0	0	(+)	++	(+)	++	(+)	+	++
Sédation	+	0/(+)	0	+++	+ / +++	+	++	+	(+)	+++	++
SMN	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?	?

Fréquence : 0 : pas de risque ; (+) : rare, comparable au placebo ; + : 1 % ; ++ : < 10 % ; +++ : ≥ 10 % ; ? : données inexistantes ou limitées

Poids (changement dans les 6 à 10 semaines) : + : 0 - 1,5 kg ; ++ : 1,5 - 3 kg ; +++ : > 3kg

Adapté et résumé d'après Hasan et al. [5] ; compléments tirés de diverses sources pour l'acénapine et la lurasidone [54-58]

¹ Il semblerait qu'il existe un risque plus élevé de crises pour différents AP atypiques. Vu que les données ne sont pas encore claires, nous nous alignons sur l'évaluation de Hasan et al..

Un dialogue ouvert, transparent et proactif au sujet de l'efficacité et des effets secondaires des médicaments, ainsi que concernant les possibilités futures de réduction voire d'arrêt de la médication est de nature à favoriser la collaboration entre patient et médecin, à donner de l'espoir et à accroître l'adhésion au traitement. Lorsqu'un patient se plaint d'effets

secondaires, il est important de les prendre au sérieux et de tenter d'y remédier.

Afin d'éviter les effets secondaires médicamenteux, on peut faire les recommandations générales suivantes.

- La détection de comorbidités somatiques est importante non seulement pour l'instauration d'un traitement adéquat, mais aussi pour choisir un

antipsychotique selon son profil d'effets secondaires.

- Le traitement du patient (somatique et psychiatrique) doit être connu afin d'identifier des interactions potentielles ; en cas d'interaction, une évaluation de la gravité potentielle de chaque interaction s'impose.
- L'anamnèse médicamenteuse doit être aussi précise que possible afin de documenter des éventuels effets secondaires déjà rencontrés avec des antipsychotiques.

La documentation des effets secondaires constitue un élément essentiel du traitement. Pourtant, des études montrent que ceci n'est que rarement pratiqué ou alors de façon non structurée [5, 59]. A ce propos, nous proposons les recommandations suivantes :

- Le suivi des effets secondaires cardiovasculaires, hématologiques et métaboliques doit avoir lieu au minimum aux intervalles indiqués dans le tableau 5.

- A quelques exceptions près évoquées plus bas, les autorités de contrôle n'ordonnent pas le suivi des effets secondaires ; cela ne dispense pas pour autant les médecins d'effectuer ce suivi.
- Concernant le dépistage des effets secondaires extrapyramidaux, la littérature ne permet pas de fixer des intervalles précis ; il est néanmoins recommandé de procéder régulièrement à un examen des atteintes motrices subjectives et objectives.
- Ces recommandations générales sont à adapter au cas individuel et à l'état somatique de chaque patient ; le cas échéant, le suivi des effets secondaires est à effectuer en coopération avec le médecin traitant ou le spécialiste concerné.

Tableau 5 : Examens de routine recommandés en cas de prescription d'antipsychotiques usuels en Suisse [2, 5, 42, 60-63]

	avant	mois						après		
		1	2	3	4	5	6	mensuel	trimestriel	semestriel
Formule sanguine*	x	x	(x)	x	(x)	(x)	x		x	
Glycémie / lipides sanguins	x	x		x			x			x
Créatinine	x	x		x			x			x
Enzymes hépatiques**	x	x	(x)	x	(x)	(x)	x		x	
ECG (QTc)***	x	x					x			x
EEG****										
Fréq. card. et resp.	x	x		x			x		x	
Poids / tour de taille	x	x	x	x			x		x	

* avec la clozapine, examen hebdomadaire pendant les 18 premières semaines puis mensuel ; avec les AP tricycliques, des contrôles plus rapprochés sont recommandés au début (x)

** avec les AP tricycliques, des contrôles plus rapprochés sont recommandés en début de traitement (x)

*** avec le sertindole, avant l'ajustement et lors de chaque adaptation de la posologie

**** seulement avec la clozapine ou en cas de risque révélé lors de l'anamnèse

5.2 Comment gérer les troubles moteurs extrapyramidaux ?

Les troubles moteurs extrapyramidaux (EPMS) sont des effets secondaires neurologiques spécifiques dont on distingue les formes aiguës et chroniques [64]. Les

EPMS aigus regroupent la dystonie aiguë, le parkinsonisme et l'akathisie (incapacité de demeurer immobile). Les EPMS chroniques apparaissent essentiellement sous forme de dyskinésie tardive. Les antipsychotiques classiques (de première génération), tels que l'halopéridol, sont particulièrement à risque

pour ce type d'effets indésirables ; nous vous rendons attentif au fait qu'il existe un lien de corrélation entre la fréquence de l'apparition de dyskinésies précoces et celle de dyskinésies tardives. Certains antipsychotiques de deuxième génération présentent également un risque accru de provoquer des EPMS aigus (cf. tableau 4). L'état des connaissances actuelles ne permet pas de dire si le risque de dyskinésie tardive augmente en cas de prise sur le long terme d'antipsychotiques de deuxième génération.

Nous proposons les recommandations suivantes en matière de prévention des EPMS aigus [5] :

- Commencer le traitement avec une dose faible et l'augmenter lentement, étape par étape.
- Choisir un antipsychotique présentant un faible risque d'EPMS (cf. tableau 4).

Recommandations en cas de survenue d'EPMS aigus :

- Les dystonies aiguës et le parkinsonisme peuvent être traités par un anticholinergique (p. ex. bipéridène) [2, 5]. En cas de symptômes sévères, il est possible d'administrer le traitement par voie intraveineuse.
- Il est recommandé d'éviter de combiner un traitement antipsychotique et de bipéridène sur le long terme. Il semble en effet que cela entraîne des effets secondaires cognitifs ainsi qu'un risque accru de dyskinésie tardive [65].
- Concernant l'akathisie, les bêtabloquants non-cardiosélectifs et les benzodiazépines se sont montrés efficaces [2, 5] ; le bipéridène ne semble en revanche pas être efficace.
- Pour tous les EPMS aigus, il est recommandé de tenter une diminution de la posologie ou de passer à un AP atypique présentant moins de risque d'EPMS (cf. tableau 4) [2, 5].

Recommandations concernant la prévention et le traitement des dyskinésies tardives :

- Pour prévenir l'apparition de dyskinésie tardive, il est recommandé de choisir un antipsychotique présentant un faible risque en la matière (cf. tableau 4) [5]. Les facteurs de risque de dyskinésies tardives comprennent l'âge, le sexe féminin, l'apparition d'EPMS aigus et l'abus d'alcool ou de substances. Ceux-ci sont à prendre en compte dans le choix du traitement neuroleptique.
- En cas de dyskinésie tardive, le passage à un antipsychotique de deuxième génération devrait être envisagé, notamment la clozapine [2, 5]. Des études ont montré des résultats hétérogènes concernant

l'administration de traitements spécifiques (resvératrol, botox, ginkgo biloba, tétrabénazine, clonazépam, mélatonine, zonisamide, lévétiracétam) ; de telles stratégies ne devraient cependant être appliquées que dans des centres spécialisés.

Le syndrome malin des neuroleptiques est une forme spéciale des EPMS ; il est rare et se caractérise par une rigidité musculaire aiguë, une dystonie, un état fébrile, une l'instabilité neurovégétative (p. ex. : tachycardie), des épisodes de délire, une augmentation de la créatine kinase ou encore une myoglobininurie. Cette complication pouvant engager le pronostic vital, une prise en charge aux soins intensifs s'impose, si possible dans un centre offrant la possibilité de pratiquer une électroconvulsivothérapie (en cas d'échec des traitements médicamenteux).

5.3 Comment gérer les effets secondaires métaboliques ?

Du fait de leur maladie, les personnes souffrant de schizophrénie adoptent souvent des habitudes de vie nocives. On constate en conséquence un risque de mortalité plus élevé dans cette population. Si les antipsychotiques de deuxième génération provoquent moins d'EPMS que ceux de première génération, ces nouveaux antipsychotiques engendrent parfois un changement considérable de la situation métabolique [66]. Ceci peut se manifester par le développement d'une obésité mais également, sur le long terme, par des modifications métaboliques entraînant un diabète sucré ou des troubles cardiovasculaires. Il s'ensuit alors une réduction supplémentaire de la qualité et de l'espérance de vie.

Recommandations concernant la prévention de la prise de poids et des modifications métaboliques :

- Effectuer les examens de contrôle figurant dans le tableau 5.
- Définir le profil de risque métabolique.
- Choisir un antipsychotique présentant un faible risque sur le plan métabolique, en particulier lorsque le patient présente des facteurs de risque.
- Proposer des interventions psychosociales. Celles-ci peuvent être axées tant sur la prévention de la prise de poids que sur la perte de poids [5, 63, 67]. Précisons qu'il s'agit toutefois d'interventions très hétérogènes et qu'il n'est donc pas possible à l'heure actuelle de proposer des recommandations

spécifiques pour ces diverses interventions (comprenant psychoéducation, conseil diététique, activité physique, programme de gestion du poids, thérapie cognitivo-comportementale), certaines d'entre-elles comprenant des éléments qui se recoupent.

Lorsque le patient a déjà pris du poids et qu'il présente des troubles métaboliques manifestes, trois approches entrent en ligne de compte : des interventions psychosociales, le changement d'antipsychotique ou la prescription d'un traitement spécifique en vue d'une perte de poids.

Interventions psychosociales :

- Des interventions psychosociales peuvent être axées tant sur la prévention de la prise de poids que sur la perte de poids [5, 63, 67].

Changement d'antipsychotique :

- En cas d'échec des interventions psychosociales, il est recommandé d'envisager un changement d'antipsychotique et d'en choisir un qui présente un risque inférieur sur le plan métabolique [2, 5]. Dans tous les cas, il convient de peser soigneusement le risque/bénéfice de ce changement, car celui-ci peut s'accompagner d'une exacerbation des symptômes psychotiques.

Prescription d'un traitement spécifique :

- Un traitement adjuvant visant à réduire le poids ne doit être prescrit qu'en collaboration avec un spécialiste des troubles métaboliques. Il convient en outre de peser soigneusement le risque/bénéfice d'un tel traitement, qui peut s'accompagner lui aussi d'effets secondaires.
- Lorsque les interventions psychosociales semblent vouées à l'échec et qu'il est impossible de changer d'antipsychotique, nous recommandons d'envisager la prescription de metformine en guise de médication adjuvante. Cette recommandation repose sur plusieurs études ainsi que sur une méta-analyse parue après la publication des dernières directives internationales [68].
- Sur la base d'études hétérogènes, d'autres substances semblent envisageables : en particulier le topiramate, mais aussi la sibutramine, le rosiglitazone et la réboxétine [68].

5.4 Comment gérer les effets secondaires cardiovasculaires ?

La prolongation de l'intervalle QT – c'est-à-dire la durée d'excitation ventriculaire – peut, lorsque les prédispositions sont réunies (p. ex. syndrome du QT long) ou en cas de combinaison avec d'autres substances allongeant cet intervalle (p. ex. la méthadone), entraîner des troubles du rythme cardiaque mortels (torsades de pointes). Ci-après figurent les recommandations pour la prévention et le traitement de la prolongation de l'intervalle QTc [5] :

- Identifier les facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QTc et de torsades de pointes.
- Choisir un antipsychotique présentant un faible risque en matière de prolongation de l'intervalle QTc, en particulier en cas de facteurs de risque cardiaques.
- Éviter les combinaisons avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc.
- Effectuer des ECG de contrôle (tel qu'indiqué dans le tableau 5), même si ceci n'est obligatoire que pour le sertindole d'après le compendium.
- Si l'intervalle QTc dépasse 470-500 ms ou qu'il augmente de 30-60 ms, il convient d'envisager un changement d'antipsychotique. Si cela n'est pas possible, il faut faire appel à un cardiologue.

L'hypotension orthostatique représente un autre effet secondaire cardiovasculaire, particulièrement fréquent chez les patients âgés. Sur ce point, nous renvoyons aux recommandations de la WFSBP [5]. La clozapine est associée à un risque de myocardite [69] ; il convient donc d'être particulièrement attentif aux symptômes correspondants et, le cas échéant, de faire immédiatement appel à un cardiologue.

5.5 Comment gérer les effets secondaires dans le domaine de la sexualité ?

Les antipsychotiques peuvent entraîner une augmentation du taux de prolactine sérique ; les conséquences décrites sont des dysfonctions sexuelles, des troubles du cycle menstruel ainsi qu'une galactorrhée. Les chercheurs tentent de déterminer si les dysfonctions résultent uniquement de l'effet de l'augmentation de prolactine, induite par le traitement antipsychotique, ou si d'autres mécanismes entrent également en jeu [70]. Les effets secondaires à long terme de l'hyperprolactinémie, tels que l'ostéoporose, devraient être surveillés, même s'ils n'ont pas encore

été étudiés en lien avec la prise d'antipsychotiques [71].

Nous proposons à ce propos les recommandations suivantes [5] :

- Vu l'importance de la sexualité pour la qualité de vie et pour l'adhésion au traitement, il est nécessaire de dépister les dysfonctions sexuelles.
- En cas d'augmentation symptomatique du taux de prolactine, il est recommandé d'envisager un relai par un autre antipsychotique, présentant un risque plus faible d'hyperprolactinémie.
- Si l'augmentation du taux de prolactine d'un patient dépasse le quintuple de la norme et que cette augmentation ne peut être attribuée avec certitude à un antipsychotique, il faut rechercher la présence d'un prolactinome.
- Il semble que des agonistes dopaminergiques soient efficaces pour traiter l'hyperprolactinémie symptomatique, mais ces traitements comportent le risque d'une exacerbation des symptômes psychotiques.
- Le sildénafil et le vardénafil semblent être efficaces pour traiter la dysfonction érectile en cas de traitement antipsychotique.

5.6 *Autres effets secondaires du traitement antipsychotique*

La sédation est un effet secondaire très fréquemment perçu comme handicapant par les patients [72]. Il n'existe pas de donnée probante issue d'études contrôlées sur la façon de gérer cet effet secondaire, si ce n'est la limitation de la polymédication [73]. Une diminution de la posologie et un éventuel changement d'antipsychotique devraient néanmoins être envisagés.

Les traitements anticholinergiques et/ou ayant des effets antiadrénergiques peuvent entraîner une sécheresse buccale et de la constipation [5]. Pour chacun de ces effets secondaires, il convient de vérifier la posologie et le choix de l'antipsychotique. En cas de sécheresse buccale, on recommandera en première intention au patient de s'hydrater abondamment, de se rincer la bouche régulièrement et de mâcher du chewing-gum. Les patients doivent être informés des complications odontologiques potentielles. En cas de constipation, on recommandera au patient de s'hydrater abondamment, de pratiquer de l'activité physique et de prendre des laxatifs. Le traitement par clozapine comporte un risque d'iléus paralytique mortel, raison pour laquelle une attention particulière

doit être portée à la transit intestinale dans le suivi et la gestion des effets secondaires [69].

Les modifications hématologiques sont fréquentes sous traitement antipsychotique, il est donc recommandé de contrôler la formule sanguine tel qu'indiqué dans le tableau 5. Le risque d'une agranulocytose comportant un risque pour le pronostic vital existe toutefois essentiellement avec la clozapine [69] ; dans ce cas, les contrôles de la formule sanguine sont prescrits selon un schéma strict. Pour les prescriptions relatives aux contrôles et aux mesures à prendre en cas de modifications hématologique, nous renvoyons aux informations pour les professionnelles et aux recommandations de la WFSBP [5].

S'agissant de l'épilepsie, la schizophrénie en soi engendre une légère augmentation du risque épileptique, qui peut être encore augmenté par divers antipsychotiques, notamment la clozapine. En conséquence, il est recommandé d'effectuer des EEG. Il ressort de l'analyse des modifications EEG et des épisodes de crise que la posologie joue un rôle important dans le déclenchement d'une crise d'épilepsie ; le cas échéant, une diminution de la posologie doit donc être envisagée [5, 74].

Les antipsychotiques comportent de nombreux autres effets secondaires. Pour plus de renseignements, nous vous renvoyons aux directives de la WFSBP ainsi qu'aux informations pour les professionnels [5].

6 **Que faire en cas de réponse insuffisante et de résistance au traitement ?**

6.1 *Quand y a-t-il réponse insuffisante à un traitement antipsychotique ?*

Les termes de réponse insuffisante et de résistance au traitement se rapportent dans les directives internationales essentiellement à la pharmacothérapie [2, 3, 6, 7]. On part toutefois du principe, dans ces définitions, que cette pharmacothérapie s'insère dans un concept de traitement multimodal comportant également des éléments psychologiques et sociaux. Soulignons que toutes les directives importantes prévoient le recours à des processus psychothérapeutiques spécifiques en cas de réponse insuffisante au traitement antipsychotique ou de résistance au traitement [2, 3, 7].

On entend par réponse insuffisante l'absence d'amélioration significative des symptômes, du niveau de fonctionnement dans la vie quotidienne ou de la qualité de vie alors que le patient est sous traitement antipsychotique, tandis que l'on ne parle de résistance au traitement au sens strict qu'après l'échec, selon des critères précis (cf. paragraphe 6.3), d'un traitement avec au moins deux antipsychotiques.

Définition de la réponse insuffisante au traitement [2, 6] :

- traitement antipsychotique avec une posologie dans la fourchette recommandée (cf. tableau 3) pendant 4 à 6 semaines (échelles maximum : au moins 2 et au plus 8 semaines) ;
- doivent être pris en compte les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les troubles cognitifs, la désorganisation, les tendances suicidaires, les limitations fonctionnelles et sociales dans la vie quotidienne, ainsi que la qualité de vie en général ;
- l'ampleur de l'amélioration attendue diffère grandement d'un patient à l'autre. Les attentes en matière de réponse sont ainsi plus élevées avec des patients en phase aiguë et en début de maladie qu'avec des patients chroniques à un stade plus avancé de la maladie (cf. paragraphe 2.4), d'où l'absence de définition générale de la notion de réponse ;
- si la rémission est citée comme un objectif de traitement dans les directives internationales, elle n'est pas nécessaire pour que la réponse soit considérée comme suffisante. Notons néanmoins que les chances d'une rémission existent pour une proportion significative de patients, y compris sur le long terme, et que cette rémission peut à son tour favoriser le rétablissement.

Les causes fréquentes d'une réponse insuffisante au traitement doivent être exclues [2, 75], en répondant notamment aux questions suivantes :

- Le diagnostic de schizophrénie est-il correct ?
- Le patient souffre-t-il d'une addiction comorbide ?
- Le patient souffre-t-il d'autres troubles comorbides, psychiques ou somatiques ?
- Le patient prend-il les médicaments qui lui sont prescrits ?
- A-t-on atteint la concentration plasmatique nécessaire (exclusion d'une non-adhésion, d'interactions, d'une métabolisation rapide) ? Notons qu'à l'exception de la clozapine, il n'existe pas de lien prouvé entre la concentration plasmatique et l'effet antipsychotique. La mesure de

la concentration plasmatique n'est donc utile qu'en cas de questionnement concret.

- Les problèmes psychosociaux sont-ils pris en compte et, le cas échéant, traités ?

6.2 Comment procéder en cas de réponse insuffisante à un traitement antipsychotique ?

Si les causes de réponse insuffisante évoquées ci-dessus ont été exclues, subsiste en principe la possibilité d'augmenter la posologie ou de changer d'antipsychotique. Il n'est pas indiqué, à ce stade, de mettre en place un traitement combiné.

Augmentation de la posologie :

- Si le patient le tolère, il convient de titrer la dose jusqu'aux marges supérieures de la posologie recommandée. Il n'existe cependant pas d'étude contrôlée proposant un schéma de titration basé sur des données probantes.
- Aucune recommandation générale ne peut être formulée pour une posologie dépassant la fourchette recommandée [6, 75], même si cette stratégie peut s'avérer efficace dans certains cas.

Changement d'antipsychotique :

- Bien que les connaissances actuelles ne soient pas limpides en la matière, il est recommandé de changer d'antipsychotique en cas de réponse insuffisante [2, 6].
- En cas de réponse insuffisante à un antipsychotique de première génération, il est indiqué de passer à un antipsychotique de deuxième génération [2, 6].
- Dans le cas où le patient est déjà traité par un antipsychotique de deuxième génération, il n'existe pas de recommandation formelle, même si certains éléments indiquent des différences d'efficacité entre médicaments. D'un point de vue pharmacologique, il est souhaitable d'opérer un changement pour un antipsychotique ayant un autre profil d'action (affinité différente pour les récepteurs).
- En ce qui concerne les modalités de changement, nous déconseillons de changer brusquement d'antipsychotique. Les stratégies existantes sont la « cross-titration », c'est-à-dire la diminution lente du premier antipsychotique tout en augmentant progressivement la nouvelle substance, et le « *overlap and taper* », c'est-à-dire la diminution de la posologie du premier antipsychotique une fois que la dose cible de la deuxième substance a été atteinte.

Ces deux stratégies semblent équivalentes en termes d'efficacité [6].

6.3 *Quand y a-t-il résistance au traitement au sens strict ?*

Définition de la résistance au traitement au sens strict [2, 6, 75] :

- On estime qu'il y a résistance médicamenteuse dès lors que les symptômes ciblés ne répondent pas au traitement alors qu'au moins deux antipsychotiques, dont l'un doit être atypique, ont été administrés selon la posologie et la durée recommandées.
- La définition de l'absence de réponse au traitement se fonde sur les critères énoncés au point 6.1 et les causes de réponse insuffisante aux antipsychotiques qui y sont indiquées doivent être exclues.

6.4 *Quelles sont les stratégies médicamenteuses pour faire face à une résistance au traitement au sens strict ?*

Toutes les directives internationales préconisent un traitement de clozapine en monothérapie en cas de résistance au traitement [2, 3, 6, 7]. Notons que de nombreux patients qui développent une résistance au traitement ne reçoivent pas ou trop tardivement un traitement de clozapine [76]. En ce qui concerne les autres stratégies – en particulier la combinaison d'antipsychotiques ou l'utilisation de traitements adjuvants –, il n'existe pas suffisamment d'études cohérentes ni, partant, de recommandations cohérentes univoques dans les directives internationales.

Traitement par la clozapine :

- En cas de résistance au traitement, il est recommandé d'introduire un traitement de clozapine [2, 3, 6, 7].
- Ce traitement doit s'étendre sur au moins 8 semaines avec une dose cible de 300mg à 800mg. Précisons que certains patients peuvent répondre à des posologies inférieures (dès 100mg) [2, 3, 6, 7].
- Avant de considérer que la réponse au traitement par la clozapine est insuffisante, il faut s'assurer qu'une concentration plasmatique d'au moins 1,07 µmol/l a été atteinte [6, 7].

- Lors d'un traitement de clozapine, il est impératif d'informer le patient de façon détaillée concernant ce traitement et d'effectuer scrupuleusement les examens de contrôle.

Traitements antipsychotiques combinés :

- L'association de deux antipsychotiques n'est en principe pas recommandée, à deux exceptions près, mentionnées ci-après [2, 3, 6].
- La combinaison avec un deuxième AP atypique, p. ex. l'amisulpride, peut être envisagée en cas de réponse insuffisante au traitement de clozapine [2, 6].
- La combinaison de deux antipsychotiques peut être envisagée en cas d'intolérance à la clozapine ; il n'existe cependant pas suffisamment d'études contrôlées à ce sujet.

Traitements adjuvants :

- L'augmentation de l'effet d'un antipsychotique par l'ajout d'une substance d'une autre classe thérapeutique est uniquement recommandée dans des cas exceptionnels. Ce sujet est présentée plus en détail dans les directives de la WFSBP [6].
- Certaines données suggèrent une amélioration des symptômes (positifs, négatifs et généraux) lors d'un traitement adjuvant par des médicaments de la classe des antiépileptiques (tels que la lamotrigine) en cas de réponse insuffisante au traitement de clozapine [6]. Le valproate est souvent utilisé pour diminuer l'agressivité et l'agitation, mais les données probantes sur le sujet sont rares [2, 6].
- Le lithium peut entrer en ligne de compte en cas de symptômes affectifs sévères [2, 6].
- L'ajout d'un antidépresseur doit être envisagé en cas de syndrome dépressif [2, 6] ; il n'existe toutefois que peu d'études contrôlées relatives au traitement d'un syndrome dépressif chez des patients schizophrènes. Il semble que la mirtazapine et la miansérine aient un effet bénéfique, y compris indépendamment de la présence d'un syndrome dépressif [77].

6.5 *Quelle psychothérapie mettre en place en cas de réponse insuffisante ou de résistance au traitement ?*

Les études réalisées sur les psychothérapies en cas de résistance au traitement portent avant tout sur la thérapie cognitivo-comportementale, en particulier sur les symptômes positifs [78]. Il est urgent de promouvoir

la recherche étudiant d'autres paramètres (p. ex. les symptômes négatifs), ainsi que des approches thérapeutiques d'orientation psychodynamique. Il semble que la psychothérapie basée sur des données probantes ne soit pas suffisamment implémentée dans les prises en charge [79].

Thérapie cognitivo-comportementale :

- En cas de schizophrénie résistante aux traitements médicamenteux et en particulier en cas de symptômes positifs persistants, il convient de recourir à une thérapie cognitivo-comportementale [2, 3, 8].
- Cette thérapie doit comprendre les éléments suivants : création d'une relation thérapeutique, psychoéducation, dépathologisation de l'expérience psychotique, élaboration d'un modèle individuel de symptômes, développement de stratégies de « coping », épreuve de réalité [80, 81].
- Un setting de thérapie individuelle avec au moins 16 séances est recommandé [3].

Autres psychothérapies :

- Aucune étude n'a été menée à ce jour sur des thérapies psychodynamiques, ou sur d'autres orientations psychothérapeutiques, avec des patients répondant insuffisamment ou résistant au traitement médicamenteux. Il est urgent d'y remédier et d'entreprendre les recherches nécessaires.

6.6 *Quels processus de stimulation cérébrale sont-ils envisageables en cas de résistance au traitement ?*

La stimulation cérébrale pour le traitement de la schizophrénie résistante a progressivement gagné en importance ces dernières années. Il est cependant encore difficile d'en tirer des recommandations thérapeutiques claires [82]. Nous proposons de tenir compte des réflexions suivantes :

- L'électroconvulsivothérapie (ECT) a été préconisée jusqu'à présent dans certaines directives (mais toutes ne la recommandent pas) comme une option en cas d'échec de toutes les autres stratégies thérapeutiques [2, 6]. Depuis la parution de ces directives, une étude randomisée contrôlée de haute qualité a montré que l'ECT se révèle nettement plus efficace que la poursuite du traitement pour la réduction des symptômes positifs résistants à la clozapine [83]. Notons qu'un contrôle placebo est

pour ainsi dire impossible dans le cadre d'études sur l'ECT.

- L'ECT représente une option thérapeutique importante pour le traitement de symptômes catatoniques et doit être envisagée rapidement (cf. paragraphe 4.4) [2, 6].
- Les directives existantes divergent quant au recours à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) pour le traitement de symptômes positifs, notamment les hallucinations auditives [2, 3, 6, 7]. Dans l'ensemble, si les conclusions initiales se sont avérées positives, des études contrôlées de plus grande envergure n'ont pas confirmé la supériorité de la TMS par rapport à la stimulation placebo [82]. Cela vaut également concernant le recours à la TMS pour le traitement de symptômes négatifs.

6.7 *Comment traiter les troubles addictifs comorbides ?*

La prévalence des addictions est élevée chez les patients schizophrènes, et celle de la consommation de substances durant la vie se monte à 50 % [84]. Les addictions comorbides à une schizophrénie sont associées à des effets négatifs dans de nombreux domaines, notamment sur les symptômes positifs, l'adhésion au traitement, le taux de réhospitalisation, l'absence de domicile fixe et d'autres problèmes médicaux et sociaux [85]. Les addictions représentent surtout un facteur de risque important de résistance au traitement.

Traitement des addictions comorbides :

- Les patients schizophrènes souffrant d'addictions doivent pouvoir bénéficier pleinement de thérapies basées sur des données probantes, aussi bien pour la schizophrénie que pour les troubles addictifs. En d'autres termes, la comorbidité ne doit pas conduire à une exclusion des offres thérapeutiques.
- Les patients schizophrènes présentant une addiction doivent si possible bénéficier d'une offre thérapeutique intégrée qui tienne compte des deux troubles [85].
- Sont notamment considérés comme efficaces dans le cadre d'une offre thérapeutique intégrée : l'entretien motivationnel, les interventions auprès des proches et les stratégies de prévention de la rechute [85, 86].
- En ce qui concerne le traitement pharmacologique, il semble que la clozapine ait un effet positif tant sur

les symptômes de la schizophrénie que sur la consommation de substance [87].

7 Comment favoriser le rétablissement ?

Pour favoriser le rétablissement, il est essentiel d'adopter une attitude telle que décrite au paragraphe 2.1. Nous présentons ci-dessous des recommandations sur des aspects spécifiques du traitement.

7.1 Comment favoriser l'empowerment ?

On entend par *empowerment* la compétence personnelle, assumée individuellement, à prendre des décisions qui concernent le traitement mais aussi la vie en général [10, 88, 89]. La notion d'*empowerment* est étroitement liée à celle de rétablissement, discutée au paragraphe 2.1. En rapport avec le traitement, l'*empowerment* est rattaché à des thèmes tels que l'autodétermination, la capacité à prendre des décisions et la sensation que les objectifs de traitement et les propres objectifs correspondent entre eux. Au-delà du traitement, il touche à des thèmes tels que l'efficacité personnelle dans d'autres domaines de la vie, le développement personnel ou la capacité à surmonter les stigmatisations. Il convient de prendre en compte une série de facteurs qui favorisent l'*empowerment* :

- Dans le cadre du traitement, une approche axée sur le rétablissement et la *prise de décision partagée* sont bénéfiques.
- Le traitement doit mettre l'accent sur le fait d'éviter de « rester piégé dans la maladie » et sur la lutte pour se sortir soi-même de la maladie, c.-à-d. sur l'approche du rétablissement.
- La capacité à prendre des décisions doit être encouragée tant dans le traitement qu'au quotidien et dans le cadre de domaines où le patient occupe une fonction ou rôle spécifique.
- L'*empowerment* est fortement influencé par le soutien social perçu, raison pour laquelle les recommandations en matière d'inclusion des proches et de l'environnement social, que nous présentons aux paragraphes 4.2 et 7.3, doivent être prises en compte.
- La participation à des groupes d'entraide et à des psytrialogues peut aider et les patients doivent être informés de ces possibilités.

7.2 Comment améliorer la qualité de vie ?

L'OMS détermine la qualité de vie comme un objectif général de la promotion de la santé et la définit comme suit : « La qualité de vie est la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». Dans le quotidien clinique, l'accent est souvent mis davantage sur les symptômes pathologiques, plus facilement accessibles, que sur la construction de la qualité de vie, un point plus difficile à considérer de manière objective d'un point de vue médical. La qualité de vie des personnes schizophrènes ne dépend cependant pas directement de la psychopathologie, même si certains signes indiquent une association avec des symptômes dépressifs [90]. La conscience de la maladie peut cependant elle-même avoir une influence sur les symptômes dépressifs. La stigmatisation est également associée à une moins bonne qualité de vie [91]. Les liens sociaux et l'*empowerment* rendent en revanche la qualité de vie meilleure. Dans ce contexte, nous formulons les recommandations suivantes :

- prise en compte par principe de la qualité de vie au lieu d'un accent mis exclusivement sur la psychopathologie ;
- observation des éventuels symptômes dépressifs et, le cas échéant, mise en place d'une approche thérapeutique ;
- encouragement de la création d'un réseau social (cf. paragraphe 8.2) ;
- interventions contre la stigmatisation, associant les personnes concernées et les proches [92] ;
- soutien par les pairs [3]

7.3 Comment favoriser l'intégration et l'inclusion ?

La notion d'intégration laisse de plus en plus la place à celle d'inclusion. Cette dernière est étroitement liée à la participation à la vie de la société. Par définition, l'inclusion signifie donc l'immersion complète dans une société, et pas uniquement en tant que membre d'un sous-groupe considéré comme une partie de cette société. Toutes les personnes souffrant de troubles psychiques doivent bénéficier d'une prise en charge à proximité de leur lieu de vie ou de leur commune, et si

possible sous la forme d'une prise en charge globale. Pour permettre cela, les objectifs suivants doivent être visés [93] :

- emploi sur le marché du travail (cf. paragraphe 8.1) ;
- logement avec un propre contrat de location aux conditions du marché privé ou avec la famille (p. ex. par le biais d'un soutien de l'assistant social ou d'un coaching au logement) et prise en charge coordonnée à bas seuil, ambulatoire, proche de la commune de résidence, et si possible du lieu de vie ;
- réseau social permettant soutien et échange. Les patients ayant des limitations sur le plan des compétences sociales doivent se voir proposer un entraînement en la matière [2, 8].

7.4 Comment favoriser la recherche d'emploi et la stabilité professionnelle ?

Outre sa fonction de garantie des moyens de subsistance, le travail joue un rôle important sur le plan de la stimulation des sens, de la structuration de la journée et du classement dans l'ordre social [94]. La sensation d'exercer une activité qui a du sens et de pouvoir contribuer à quelque chose est un pilier fondamental pour tout un chacun dans la vie. D'après le modèle de la triade méritocratique, le classement social dépend de trois facteurs que sont le niveau de formation, la position professionnelle et le revenu [95]. Cette vision est fermement ancrée dans la culture occidentale, de sorte que l'emploi, à plus forte raison sur le marché du travail, constitue un objectif important y compris pour les personnes psychiquement malades [94].

- Pour les patients qui visent une activité professionnelle sur le marché du travail, nous recommandons le modèle de *supported employment* (emploi soutenu) et *individual placement and support* (IPS, placement et soutien individuels) [96], par le biais du « *first place then train* » (placer d'abord, former ensuite) [3, 8]. Le taux de placement sur le marché du travail de personnes devenues chômeuses à la suite d'un trouble psychotique est nettement supérieur avec l'IPS qu'avec d'autres approches ; les hospitalisations deviennent ainsi plus rares et plus courtes et les symptômes tels que l'anxiété et la dépression s'améliorent davantage que dans le groupe de comparaison [97].
- Soulignons que pour le contexte suisse, après un placement réussi sur le marché du travail, il est recommandé de poursuivre l'accompagnement du

patient par un coach dans le domaine de l'emploi[98]. L'IPS est par ailleurs mis en œuvre en vue de la conservation de l'emploi [99]. Une étude randomisée contrôlée a prouvé que le *supported employment* était adapté pour la réinsertion de bénéficiaires de rentes AI [100].

- Pour les patients qui ne souhaitent pas un emploi sur le marché du travail ou dont l'intégration par IPS dans le monde professionnel ne réussit pas, des offres alternatives de réadaptation professionnelle ou des occupations alternatives doivent être proposées [2, 3].

7.5 Comment favoriser la santé physique ?

L'espérance de vie des patients schizophrènes est de 10 à 25 ans moins longue que celle du reste de la population [53]. Ceci est largement lié à l'incidence plus élevée de maladies somatiques, dues avant tout aux habitudes de vie nocives mais aussi aux effets secondaires des médicaments antipsychotiques.

En dépit de contacts plus fréquents avec le système de santé, les patients schizophrènes sont souvent moins bien soignés. Ils sont examinés moins souvent que les autres patients et leurs symptômes sont moins pris au sérieux. Différentes maladies, en particulier les maladies cardiovasculaires, le diabète sucré de type II et certaines tumeurs sont moins souvent diagnostiquées et traitées [101]. Ces maladies fréquentes ainsi que des maladies des voies respiratoires et des maladies infectieuses, y compris l'hépatite C et le VIH, sont principalement causées par des habitudes de vie nocives – mauvais régime alimentaire, surpoids, dépendance à la nicotine, consommation abusive d'alcool et de drogues, manque d'activité physique et des comportements à risque en ce qui concerne les maladies infectieuses – mais aussi par les effets secondaires des médicaments. Nous avons abordés les effets secondaires des médicaments antipsychotiques au chapitre 6.

Recommandations :

- Les psychiatres et autres médecins qui traitent des patients schizophrènes doivent veiller à ce que les facteurs de risque soient détectés et contrôlés. Les patients doivent être examinés et traités de façon optimale en ce qui concerne les maladies somatiques et, le cas échéant, il doit être fait appel, à des spécialistes. Le médecin traitant doit être particulièrement sensibilisé aux symptômes et aux

maladies somatiques dont souffrent les patients schizophrènes, et prévenir le manque de prise en charge de ces patients. Rappelons qu'il est fréquent que les patients schizophrènes souffrent d'un défaut de prise en charge sur le plan somatique.

- Vu le risque accru de maladies somatiques chez les patients schizophrènes, il est nécessaire de procéder au moins une fois par an à un examen de contrôle somatique [3]. Cet examen annuel doit non seulement comporter un examen physique complet, y compris statut neurologique, mais aussi la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, du poids (IMC), du tour de ventre au niveau du nombril, de la glycémie et du taux de lipides sanguins à jeun. En particulier en cas de traitement antipsychotique, il convient de pratiquer également une fois par an un ECG, de même qu'une formule sanguine, une mesure des électrolytes, des tests hépatiques, de la fonction rénale, de la TSH et, si indiqué, une sérologie syphilitique et VIH. Les patients doivent régulièrement, si possible à chaque consultation, être interrogés sur leur santé physique. Les symptômes des maladies fréquentes évoquées plus haut doivent être détectés précocement et le transfert à un spécialiste doit, le cas échéant, intervenir rapidement.
- Les interventions médicales peuvent influencer sur une grande partie des facteurs de risque cardiovasculaires (surpoids, consommation de tabac, inactivité et hyperlipidémie). Dans cette optique, il est conseillé d'aborder régulièrement et de façon prioritaire l'arrêt du tabac et la perte de poids auprès des patients concernés, et de leur proposer des prises en charges adaptées.
- En ce qui concerne l'arrêt du tabac, il n'existe actuellement pas de données probantes préconisant certaines mesures thérapeutiques spécifiques. Un soutien médicamenteux avec des patchs de nicotine ou du bupropion est possible [3].
- S'agissant de la perte de poids, il existe maintenant des données probantes pour divers programmes combinant une alimentation saine et de l'activité physique. Ce type d'intervention est donc à recommander pour tous les patients schizophrènes en surpoids ou présentant le risque d'en développer un [3].

8.1 Pourquoi faut-il prévenir la rechute ?

Les épisodes psychotiques représentent pour les personnes concernées et leur entourage une charge importante. Les rechutes peuvent être perçues par le patient comme un retour en arrière et entraîner du découragement, et elles influencent négativement le résultat à long terme du traitement ainsi que le niveau de fonctionnement [102]. En outre, les rechutes impliquent souvent des hospitalisations et des frais de traitement considérables. La prévention des rechutes constitue donc un objectif thérapeutique important.

Concernant la prévention des rechutes, les directives actuelles mettent encore largement l'accent sur la médication ; des données probantes pour d'autres stratégies se développent lentement. La prévention des rechutes doit toujours être en lien avec d'autres objectifs thérapeutiques tels que le rétablissement fonctionnel et personnel.

8.2 Comment détecter une rechute précocement ?

Si les critères d'une rémission ont été développés il y a longtemps déjà, il n'existe pas à ce jour de définition uniforme de la rechute [17]. Dans la littérature, les rechutes sont souvent caractérisées par des hospitalisations, des changements de comportement avec une tendance à la mise en danger de soi-même ou d'autrui, et l'accroissement ou la réapparition de symptômes [103].

- Il est crucial de détecter et de traiter les rechutes le plus tôt possible, c.-à-d. de réagir idéalement dès l'apparition de signes avant-coureurs [2].
- Un plan de crise individuel doit être élaboré avec le patient et ses proches. Ce plan doit énumérer les différents signes avant-coureurs et les éventuelles mesures à prendre. Il doit être facilement accessible pour le patient, p. ex. sous forme d'un résumé en format carte de crédit [2].
- La mise à disposition d'un traitement de réserve est utile mais ne doit pas retenir les personnes concernées de se tourner vers des professionnels.
- En ce qui concerne les structures de soins, nous recommandons que les thérapeutes adoptent une attitude proactive allant jusqu'à la mise en place de soins de proximité, avec des équipes mobiles [3].

8 Comment prévenir la rechute ?

8.3 Quel traitement antipsychotique pour prévenir la rechute ?

On observe un taux élevé de rechute parmi les patients stabilisés sous antipsychotique lorsqu'ils arrêtent la médication [3, 102]. L'arrêt abrupt augmente le risque, mais près de 50 % des patients font également une rechute dans les six mois en cas de réduction graduelle. Les facteurs de risque pour une rechute sont la non-adhésion au traitement, le stress, la dépression, l'abus de substances, les mauvaises conditions de vie, un manque de conscience morbide et la polymédication. 20 % à 30 % des patients ne font pas de rechute après une première psychose, mais il n'existe actuellement aucun moyen d'identifier ce sous-groupe de patients. La fréquence de non-adhésion est estimée dans littérature à 50 %, mais les chiffres varient entre 20 % et 89 %.

- En principe, le processus de décision doit être celui de *prise de décision partagée*, en pesant soigneusement l'intérêt et les risques.

Recommandations quant à la durée et à la posologie d'un traitement d'entretien :

- Après un premier épisode psychotique : ≥ 12 mois après la rémission des symptômes [2, 5].
- Après un deuxième épisode psychotique : ≥ 24 mois après la rémission des symptômes [2, 5].
- Après plus de deux épisodes, il faut proposer un traitement à long terme [2, 5].
- Durant ces laps de temps, on recommande un traitement d'entretien continu, étant donné que le taux de rechute augmente avec des stratégies intermittentes [2, 3, 5, 7].
- Avec les antipsychotiques de première génération, on recommande une posologie d'entretien inférieure à 600 mg d'équivalents de la chlorpromazine (p. ex. 300 - 400 mg). Avec les antipsychotiques de deuxième génération, la dose recommandée pour le traitement d'entretien est celle qui était efficace pendant la phase aiguë [2, 5].
- La question de la posologie du traitement d'entretien fait actuellement débat. D'une part, des éléments indiquent des effets bénéfiques avec une dose d'entretien aussi faible que possible [104, 105]. D'autre part, il est actuellement impossible de fixer une dose efficace minimale, et certains éléments indiquent un risque de rechute accru avec des stratégies de réduction [106]. En l'absence de données probantes univoques, de nombreux auteurs plaident en faveur d'une posologie aussi

basse que possible, tant pendant la phase aiguë que pour le traitement d'entretien.

- La question de la réduction de la posologie et de l'arrêt de la médication doit être abordée avec le patient de façon proactive par le thérapeute. Les avantages et inconvénients de ces approches devraient être pesés selon le processus de prise de décision partagée. En cas de réduction de la posologie ou d'arrêt de la médication, le suivi et la détection des rechutes doivent régulièrement être rediscutés.
- Toute réduction de la posologie doit se faire par étape, et si possible lentement.

Recommandations pour le choix du médicament et le mode d'administration :

- Il n'existe actuellement pas de données probantes démontrant la supériorité d'une classe d'antipsychotiques pour la prévention de la rechute [5]. Il semble cependant que certains antipsychotiques de deuxième génération soient légèrement plus efficaces que d'autres substances.
- En principe, il convient de choisir le médicament qui avait le meilleur rapport efficacité/effets secondaires pendant la phase aiguë [2, 5].
- Le mode d'administration et la posologie doivent être les plus simples possibles, et devrait être adaptée aux conditions de vie du patient. La polymédication doit si possible être évitée.
- Les antipsychotiques dépôt sont efficaces pour la réduction du risque de rechute [2, 3, 5, 7].
- Des études randomisées contrôlées n'ont pas pu établir la supériorité des antipsychotiques dépôt sur la médication orale [107]. Il a cependant été relevé que ce type de différence était difficile à mettre en évidence dans les conditions strictes des études randomisées contrôlées [108]. Cet argument est soutenu par d'autres formes d'études indiquant que les antipsychotiques dépôt présentent un avantage [109].
- Dans les directives internationales, il n'existe pas de recommandation générale soutenant l'utilisation des antipsychotiques dépôt par rapport aux autres modes d'administration. Celle-ci indiquent que cette forme de médication doit être envisagée pour les patients qui la préfèrent ou qui ont des problèmes d'adhésion au traitement [2, 3, 5, 7]. Tous les patients doivent être informés, au sens de la prise de décision partagée, de la possibilité d'un traitement de type dépôt, ne serait-ce que pour qu'ils puissent se prononcer sur une préférence éventuelle.

- A l'heure actuelle, nous ne pouvons formuler de recommandation particulière quant à l'utilisation d'un antipsychotique dépôt par rapport à un autre. Les posologies sont indiquées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Recommandations de posologie pour les antipsychotiques dépôt autorisés en Suisse

Antipsychotiques autorisés en CH	Préparation originale CH	Dose PEP (mg/injection)	Dose MEP (mg/injection)	Intervalle (semaines)	Conversion en dose par voie orale
AP de deuxième gén.					
Aripiprazole	Abilify Maintena®	300-400	300-400	4	Dose standard de 400 mg, indépendamment de la dose orale
Palipéridone	Xeplion®	25-75	50-150	4	150 mg ~ 12 mg/j oral 100 mg ~ 6 mg/j oral 25-50 mg ~ 3 mg/j oral
Rispéridone	Risperdal consta®	25	25-50	2	50 mg ~ >5 mg/j oral 37,5 mg ~ 3-5 mg/j oral 25 mg ~ <3 mg/j oral
AP de première gén.					
Flupentixol	Fluanxol®	20-40	20-100	2 – 3	Dose (2 semaines) ~ Dose journalière orale x 4
Halopéridol	Haldol®	50 – 100	100 – 200	4	Dose (4 semaines) ~ Dose journalière orale x 10
Zuclopenthixol	Clopixol®	100 – 200	200 – 400	2 – 4	Dose (2 semaines) ~ Dose journalière orale x 5

PEP Premier épisode psychotique ; MEP Multiples épisodes psychotiques
Adapté d'après [5, 42, 110, 111]

8.4 Quelles sont les interventions psychosociales adaptées pour la prévention de la rechute ?

Ces dernières années, un nombre croissant d'études a examiné les interventions psychosociales visant à prévenir les rechutes. Bien que les conclusions soient encore hétérogènes, nous estimons que ces interventions ont une importance majeure [33, 112]. En nous basant sur des données probantes, nous proposons les recommandations suivantes :

- Des interventions visant exclusivement à favoriser l'adhésion au traitement n'ont eu qu'un effet limité sur le risque de rechute. Les interventions psychosociales globales semblent en revanche plus prometteuses.
- Une intervention dans le milieu familial, structurée et régulière, doit être proposée dès la phase aiguë. Cette intervention semble réduire le risque de rechute [2, 3, 8].
- Les interventions psychoéducatives contribuent fortement à l'adhésion au traitement. Pour parvenir à une réduction du risque de rechute, il semble essentiel que soient intégrés des éléments de thérapie cognitivo-comportementale, dans une perspective de gestion de la maladie [33, 112]. Il est notamment important que le patient comprenne sa propre maladie, qu'il développe des stratégies pour identifier les facteurs de stress qui lui sont propres

ainsi que les signes avant-coureurs d'une rechute, et qu'il élabore des solutions personnalisées.

8.5 Quelles structures de soins contribuent-elles à prévenir les rechutes ?

Les structures de soins ont un effet sur le risque de rechute. C'est la conclusion à laquelle arrivent les données prises en compte par les directives du NICE ; celle-ci se basent principalement sur des programmes pour patients n'ayant souffert que d'un épisode psychotique et qui ont réussi à réduire leur risque de rechute [3]. Les concepts centraux de ces programmes sont toutefois aussi pertinents pour tous les patients schizophrènes, et ces concepts sont présentés ci-dessous :

- un accès facilité aux structures de soins, ce qui comprend une prise en charge ambulatoire accessible à bas seuil et des équipes de traitement mobiles ;
- une attitude proactive concernant la prise en charge des patients qui sont en train de perdre le contact avec le réseau de soins (« no dropout policy ») ;
- une offre de traitements psychosociaux bien développée et qui applique les approches évoquées ci-dessus (cf. paragraphe 7.4) ;
- indépendamment des structures de soins, il est fondamental que médecins traitants, médecins spécialistes en cabinet, services ambulatoires et

services hospitaliers collaborent étroitement, afin de garantir une continuité à travers l'ensemble du système de prise en charge. Idéalement, les acteurs de cette chaîne de traitement adoptent collectivement une attitude axée sur le rétablissement.

9 De quelles particularités tenir compte avec les patients souffrant pour la première fois de troubles schizophréniques ?

9.1 Généralités

Au début d'un trouble psychotique, il est souvent difficile de poser un diagnostic définitif et celui-ci a tendance à évoluer avec le temps [23]. On utilise donc plutôt les termes de *premier épisode psychotique* (ou *first-episode psychosis* en anglais) et les recommandations qui s'y réfèrent ne se rapportent donc pas spécifiquement au début d'une schizophrénie (*first-episode schizophrenia*). Les décisions de traitement ne se basent ici donc pas sur des diagnostics catégoriels mais sur des syndromes dimensionnels tels que les symptômes positifs, la manie, la dépression, l'abus de substances et les symptômes négatifs [113]. Les deux éléments centraux de cette phase du traitement sont la réduction de la durée de la psychose non traitée et la mise à disposition d'un traitement spécialisé répondant aux besoins spécifiques de ces patients. Les recommandations pour la prise en charge des patients présentant un premier épisode psychotique sont donc essentiellement axées sur les structures de soins et sur le traitement lui-même.

9.2 Structures de soins

Lors d'un premier épisode psychotique, l'accès au traitement et l'encouragement de l'implication personnelle sont des objectifs centraux. Pour cela, il faut promouvoir l'information relative à la santé psychique et développer des structures psychiatriques flexibles.

- La sensibilisation aux symptômes psychotiques doit être encouragée, amenant le cas échéant, à une évaluation spécifique à bas seuil [113]. Ceci implique, outre la formation des médecins de premier recours, la promotion de l'information auprès du grand public.
- Des prises en charge globales et spécialisées (*early intervention programs*) doivent si possible être mises

en place [3] ; le début du traitement s'accompagne en effet de divers défis et nécessite des formes de traitement particulières, telles que des équipes mobiles de proximité ou de la gestion de cas personnalisée (*case management*). De tels programmes, en pratiquant une approche personnalisée, améliorent considérablement la mise en place d'un traitement initial et l'adhésion à ce dernier [114].

- Le traitement initial doit idéalement avoir lieu dans un cadre ambulatoire ou un endroit familial, avec le soutien d'une équipe mobile ou d'une prise en charge à domicile, afin d'éviter les expériences traumatisantes et les ruptures dans le parcours du patient.
- L'hospitalisation est cependant nécessaire si le patient présente un risque hétéro ou auto-agressif significatif, si le soutien des proches est insuffisant ou si la crise est trop grave au sein de la famille. Le traitement hospitalier doit alors avoir lieu dans un cadre le moins restrictif possible, idéalement dans un service spécialisé. Il faut dans la mesure du possible éviter les mesures de contrainte.

9.3 Traitement pharmacologique

Les recommandations générales en matière de traitement pharmacologique se trouvent au chapitre 4. Nous revenons ici sur les particularités concernant les patients présentant un premier épisode psychotique [2, 113, 115] :

- Le traitement pharmacologique doit être initié avec une grande précaution et le patient doit être soigneusement informé.
- La dose minimale efficace doit être atteinte par une titration graduelle.
- Jusqu'à ce que l'antipsychotique fasse effet, des benzodiazépines doivent être administrées pour limiter l'anxiété, l'agitation, la souffrance, les troubles du sommeil et les troubles du comportement.
- Avant de débiter un traitement antipsychotique, une période d'observation de 24 à 48 heures avec uniquement des benzodiazépines doit être envisagée dans la mesure du possible.
- Parce qu'ils sont grevés d'un faible risque d'effets secondaires extrapyramidaux et de dyskinésies tardives, il est recommandé de prescrire des antipsychotiques atypiques. La médication est cependant également à adapter en fonction des autres effets secondaires tels que le syndrome

métabolique, la prise de poids ou les dysfonctions sexuelles.

- En cas de rémission ou d'une réponse significative des symptômes, les directives recommandent un traitement d'entretien de 12 mois (cf. chapitre 8). Relevons toutefois qu'il n'existe pas de recommandations basées sur des données probantes pour les traitements d'entretien en cas de premier épisode psychotique qui ne remplit pas les critères de la schizophrénie.

9.4 Interventions psychosociales :

Les interventions psychosociales constituent un élément central de tous les programmes de traitement destinés à des patients ayant présentés un premier épisode psychotique [3, 113]. On compte notamment parmi ces interventions :

- la psychoéducation ;
- la thérapie cognitivo-comportementale pour la prévention des rechutes, la promotion du rétablissement, l'amélioration de l'adhésion au traitement et le traitement des addictions comorbides ;
- l'implication de la famille et autres proches du patient. Ceux-ci doivent être activement soutenus et, dans la mesure du possible, associés au traitement.

10 Schizophrénie chez les enfants et les adolescents

10.1 Généralités

En règle générale, les directives concernant les adultes souffrants de schizophrénie sont également valables pour les enfants et les adolescents. Ne sont par conséquent évoquées dans le présent chapitre que les recommandations qui diffèrent de celles des adultes, les complètent ou qui reposent sur des données probantes concernant spécifiquement les enfants ou les adolescents. Ces dernières demeurent rares, malgré la progression de la recherche. Les principales directives existantes sont les *Practice Parameters de l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* [116] et les directives du NICE [4] qui proposent des recommandations pour le traitement d'enfants et d'adolescents souffrant de schizophrénie (ci-après EOS pour *early onset schizophrenia*). Pour les schizophrénies infantiles (début avant 13 ans),

qualifiées de *very early onset schizophrenia* (VEOS), il n'existe pas de recommandations particulières.

D'après des estimations approximatives, les EOS représentent de 5 % à 35 % de toutes les schizophrénies, tandis que les VEOS en représentent environ 1 % [117, 118]. Par rapport aux schizophrénies qui débutent à l'âge adulte (*adult onset schizophrenia* AOS), les EOS sont associées à des caractéristiques défavorables sur le plan pronostique, comme davantage de troubles du comportement pendant l'enfance [119], une moins bonne adaptation prémorbide au milieu psychosocial [120], davantage de symptômes négatifs lors du premier épisode psychotique [121] et des déficits cognitifs plus sévères [122]. Ces caractéristiques défavorables sont encore plus marquées pour les VEOS. En outre, il semble que les adolescents souffrant d'EOS soient reconnus plus tardivement, augmentant donc la durée de psychose non traitée [121, 123]. L'évolution d'une EOS est probablement plus défavorable que celle d'une AOS [124], même si des programmes de traitement spécialisés pour adolescents présentant un premier épisode psychotique dans le cadre d'une schizophrénie sont parvenus à des conclusions opposées [123, 125]. En ce qui concerne les VEOS et en dépit du manque d'étude, un consensus règne quant à une évolution défavorable [126].

10.2 Diagnostic

En principe, il est possible de poser un diagnostic de schizophrénie avec les mêmes critères que ceux utilisés chez les adultes par la CIM-10 [21], le DSM-IV [127] ou le DSM-5 [22]. Il semble que les schizophrénies de type VEOS et EOS persistent à l'âge adulte. Par conséquent, on observe une stabilité du diagnostic de schizophrénie chez les enfants et adolescents (> 80 %) [128, 129]. Les recommandations valables pour les adultes – relatives à l'attitude de base du thérapeute, à la prise de décision partagée, à l'association des proches, à la planification du traitement, au diagnostic et aux comorbidités – le sont également pour les enfants et les adolescents.

Recommandations supplémentaires relatives au diagnostic différentiel :

Lors de la pose du diagnostic de schizophrénie, il convient d'exclure non seulement d'autres troubles psychotiques mais aussi d'autres maladies, en

procédant par diagnostic différentiel, ou de les considérer comme des comorbidités :

- En cas de trouble obsessionnel-compulsif chez les enfants ou les adolescents, les pensées obsessionnelles sont souvent égo-syntoniques et, partant, parfois difficiles à distinguer des symptômes de délire [130]; dans les cas ambigus, il est recommandé de traiter l'exposition, les pensées et les agissements obsessionnels uniquement de façon graduelle/étape par étape, en tenant compte de l'activation émotionnelle que cela engendre.
- Le TDAH est un trouble que l'on trouve fréquemment dans les antécédents de patients schizophrènes. Il convient de déterminer si des troubles de la concentration se sont ajoutés dans le cadre d'une schizophrénie (prodromes et premier épisode) ou s'il s'agit en réalité d'un TDAH comorbide. Dans ce dernier cas, un traitement du TDAH peut être envisagé après le traitement réussi des symptômes psychotiques.
- Des patients souffrant d'un trouble du spectre autistique (TSA), et pourvus de capacités de communications et d'une intelligence dans la moyenne (p. ex. en cas de TSA non détecté), présentent occasionnellement des symptômes similaires à la psychose, en particulier dans les situations stressantes (notamment des situations sociales). Ces symptômes sont difficiles à distinguer des symptômes psychotiques. Dans ces situations, il convient de commencer par apporter un soulagement, p. ex. sous forme de psychoéducation et de soutien psychosocial, et par promouvoir les compétences sociales ; ce n'est que si les différents phénomènes psychotiques persistent qu'un traitement antipsychotique doit entrer en ligne de compte.

10.3 Principes de traitement généraux

En plus des recommandations évoquées aux chapitres 2 et 4, nous recommandons :

- de promouvoir la participation active à la prise de décisions relatives au traitement, y compris chez les enfants et les adolescents, d'encourager l'autonomie et de donner accès à un soutien par des pairs qui soit adapté au stade de développement et aux capacités cognitives du patient [4] ;
- d'évaluer comment les parents (ou les autres personnes ayant la garde de l'enfant) et les membres de la famille sont associés au traitement, si ces personnes ont elles-mêmes besoin d'un

soutien psychosocial ou psychiatrique et d'organiser, le cas échéant, l'aide appropriée [4] ;

- de fournir des informations orales aux enfants et adolescents, et à leurs parents, dans un langage adapté à leur âge respectif, et de mettre à leur disposition du matériel d'information écrit [4].

La continuité de la prise en charge est un élément central du traitement. Dans la mesure où de nombreux enfants et adolescents changent de système de prise en charge psychiatrique entre 18 et 21 ans (il n'existe malheureusement en Suisse encore que très peu de programmes de traitement pour adolescents et jeunes adultes réunis), nous recommandons les mesures suivantes pour la transition :

- Toute interruption ou arrêt de traitement et tout transfert de thérapeute ou de système de prise en charge doit être anticipé. Ces situations peuvent engendrer des réactions émotionnelles fortes chez les enfants et adolescents schizophrènes, de même que chez les personnes qui en ont la garde.
- Il faut veiller à ce que ce type de changements -en particulier la fin d'un cadre de traitement, le transfert vers un autre thérapeute ou un autre système de prise en charge, p. ex. de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent à la psychiatrie de l'adulte- soient soigneusement discutés et planifiés au préalable avec le patient et ses représentants légaux, de façon à procéder à ces changements de façon structurée et par phases successives. [4].
- En cas de transfert de prise en charge ou à la fin d'un traitement, il convient d'élaborer au préalable un plan de traitement. Celui-ci favorisera la bonne collaboration entre thérapeutes, autres partenaires professionnels en réseau (travailleurs sociaux, école) et personnes de référence. Il faut par ailleurs déterminer vers qui le patient et les personnes de référence peuvent se tourner dans les situations de crise [4].
- En cas de transfert, il faut veiller à ce que l'enfant ou l'adolescent, voire les personnes qui en ont la garde, bénéficient d'un soutien accru pendant la phase de transition (p. ex. par le biais d'offres de traitement qui se chevauchent) et à ce que ce soutien ait été convenu au préalable, avec un caractère contraignant pour toutes les parties [4].

10.4 Approche psychosociales

A ce jour, il existe différentes études concernant spécifiquement les approches psychosociales chez les enfants et les adolescents : trois études dont un essai

randomisé contrôlé (ERC) sur des approches cognitivo-comportementales, six ERC sur la thérapie de remédiation cognitive et une étude sur l'intervention familiale. D'autres études incluaient des adolescents dans leurs échantillons mais il n'est pas possible de distinguer un effet thérapeutique spécifique à ce sous-groupe. Les résultats ne sont pas uniformes, si bien qu'aucune intervention ne se révèle plus probante qu'une autre.

Nous proposons de suivre les recommandations suivantes du NICE concernant les approches psychothérapeutiques [4] :

- En cas de symptômes positifs ou négatifs persistants, une thérapie cognitivo-comportementale doit être proposée, tant pendant les phases aiguë que pendant la rémission, et que le cadre soit ambulatoire ou (semi-)hospitalier.
- Les interventions familiales sont particulièrement importantes si le risque de rechute est accru ou si des symptômes en lien avec les facteurs de stress familiaux persistent. Ces interventions doivent avoir lieu aussi bien durant la phase aiguë que durant la rémission et que le cadre soit ambulatoire ou (semi-) hospitalier.

Nous sommes en outre d'avis que les recommandations suivantes réunissent un consensus :

- Les interventions familiales peuvent également être utilisées avec des adolescents dans les approches axées sur les besoins (*need-adapted*) ou de dialogue ouvert (*open dialogue*), pendant toutes les phases thérapeutiques. Il n'existe toutefois aucune donnée prouvant l'efficacité de cette approche chez les enfants et les jeunes adolescents.
- Contrairement au NICE [4], nous ne sommes pas opposés à la thérapie de soutien ou l'entraînement des compétences sociales. Nous recommandons au contraire le recours à ces deux formes thérapeutiques, envisageables pour des patients au cas par cas.

Les données les plus récentes [131] justifient en outre cette recommandation supplémentaire :

- La thérapie de remédiation cognitive peut être appliquée pendant la phase de rémission si le patient présente des déficiences cognitives qui limitent l'efficacité d'autres interventions ou affectent le niveau de fonctionnement psychosocial.

10.5 Approches pharmacologiques

Il existe actuellement cinq études randomisées contrôlées contre placebo qui ont documenté l'efficacité et la tolérance de l'aripipazole, de l'olanzapine, de la quétiapine, de la rispéridone et de la palipéridone chez des patients souffrant d'EOS. Sept études contrôlées rapportent par ailleurs une absence de différence d'efficacité entre l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. Chez les patients résistants au traitement, la clozapine s'est révélée plus efficace que l'halopéridol concernant les symptômes positifs et les symptômes négatifs, et que l'olanzapine concernant les symptômes négatifs (données par comparaison d'études, il ne s'agit donc que d'éléments indicatifs). Toutes ces études sont présentées et discutées dans un article de revue de Schimmelmann et al. [132].

Les enfants et les adolescents risquent davantage que les adultes de développer des effets secondaires extrapyramidaux (parkinsonisme et dystonies), de prendre du poids, ou de souffrir de troubles du métabolisme des lipides, de sédation, de dyskinésie de sevrage ou encore d'hyperprolactinémie [133-136]. L'akathisie et les dyskinésies tardives semblent en revanche survenir un peu plus rarement qu'à l'âge adulte [137]. Il semble qu'il existe une association entre la prise d'antipsychotique et le risque d'apparition d'un diabète sucré précoce ou de maladies cardiovasculaires pendant l'enfance ou l'adolescence [138]. Les recommandations suivantes reposent principalement sur les quelques études évoquées ci-dessus, ou résultent d'un consensus entre les auteurs des présentes recommandations.

Antipsychotique : choix, posologie et traitement

- Le traitement antipsychotique est la pierre angulaire du traitement pour les enfants et adolescents souffrant d'une schizophrénie.
- Pour les enfants et adolescents qui n'ont connu qu'un premier épisode psychotique dans le cadre d'une schizophrénie, les antipsychotiques de deuxième génération disposant de données probantes pour ces classes d'âge doivent être privilégiés (il s'agit actuellement de l'aripipazole, la palipéridone, la quétiapine et la rispéridone).
- Vu le manque de données probantes concernant les différences d'efficacité entre les traitements, alors que les différences de tolérance de ces médicaments par des enfants et des adolescents sont clairement établies et cliniquement pertinentes, le choix du traitement doit en principe s'orienter d'après le profil d'effets secondaires.

- Bien que les données relatives à l'efficacité de l'olanzapine soient comparables à celles d'autres médicaments, celui-ci ne doit être prescrit qu'en deuxième ou troisième intention en raison de la prise de poids importante qu'il engendre et de sa moins bonne tolérance métabolique.
- Si le traitement antipsychotique administré pendant la phase aiguë s'est révélé efficace et était suffisamment bien toléré, il devrait être poursuivi comme traitement au long cours.
- De manière générale, les principes suivants devraient être respectés : début de traitement avec une dose faible, suivi d'une augmentation lente, et recherche de la dose minimale efficace. L'objectif est de parvenir à l'efficacité souhaitée avec les effets secondaires les moins handicapants possibles.
- Chez les enfants et les adolescents schizophrènes, la dose du traitement antipsychotique ne doivent pas être calculée d'après le poids corporel ; la posologie optimale est déterminée par l'atteinte de l'efficacité souhaitée ou le manque de tolérance exprimé par des effets secondaires dépendant de la dose.
- Vu l'effet sédatif marqué qu'ont en général les antipsychotiques sur les enfants et les adolescents, ces médicaments doivent être pris en une fois le soir ; si la dose est prise en deux fois, une dose plus importante doit être prise le soir, à moins que le médicament ne provoque des troubles du sommeil.
- Les recommandations pour adultes s'appliquent également aux enfants et aux adolescents en ce qui concerne la durée du traitement en cas de premier épisode (au moins un an) ou de multiples épisodes (au moins 2 ans).

Changement d'antipsychotique :

- Le changement d'antipsychotique suit globalement les mêmes règles que pour les adultes. Etant donné que les enfants et les adolescents sont susceptibles de développer des phénomènes de désaccoutumance potentiellement plus forts que les adultes, tout passage vers un antipsychotique ayant une affinité plus faible pour le récepteur que l'antipsychotique précédent (que ce soit pour des propriétés antihistaminiques, anticholinergiques ou antidopaminiques) doit s'effectuer particulièrement lentement et avec une période de chevauchement.
- En cas de résistance au traitement, c.-à-d. d'au moins deux tentatives de traitement infructueuses avec des antipsychotiques pris pendant une durée et à un dosage suffisants ainsi qu'avec une adhésion garantie, le passage vers la clozapine s'impose.

11 Schizophrénie chez des patients âgés

11.1 Généralités

Indépendamment de l'âge au moment du premier épisode, la prévalence de la schizophrénie chez les personnes de plus de 65 ans se situe entre 0,1 et 0,5 %. Dans cette classe d'âge, la schizophrénie se manifeste sous deux formes différentes : il y a d'un côté la schizophrénie « classique », qui concerne des patients ayant eu leur premier épisode avant 40 ans, et de l'autre la schizophrénie tardive, qui concerne des patients ayant eu leur premier épisode après 40 ans [139, 140]. Cette dernière catégorie représente environ 3 % des schizophrénies et peut encore être subdivisée en troubles schizophréniques à début tardif (40 à 60 ans) et à début très tardif (>60 ans) (*late onset* et *very late onset schizophrenia like psychosis VLOSLP*). Les critères pour la schizophrénie tardive sont définis indépendamment de la CIM-10, mais il a été suggéré qu'ils soient inclus dans la CIM-11.

11.2 Comment poser un diagnostic et comment distinguer une schizophrénie d'autres maladies ?

Une schizophrénie tardive ne se présente pas de la même manière que les autres schizophrénies :

- les troubles formels de la pensée sont plus rares ;
- les symptômes négatifs sont moins marqués mais persistent à l'âge très avancé ;
- les troubles affectifs sont moins clairs ;
- la prévalence des hallucinations visuelles est plus élevée.
- De manière générale, les symptômes ont plutôt tendance à être de type paranoïde que de type catatonique ou indifférencié.

Bien que les symptômes positifs soient généralement plus rares et moins intenses que chez les patients plus jeunes, cela ne signifie pas que certains complexes de symptômes (p. ex. le délire paranoïde) ne puissent pas être plus fréquents ou plus graves chez certaines personnes âgées [141].

Si une personne de plus de 65 ans présente des symptômes psychotiques, il est particulièrement important d'exclure tout délire d'origine somatique, toxique ou médicamenteuse ainsi que les symptômes psychotiques qui résulteraient d'une pathologie neurologique. Pour cela, nous recommandons de procéder de la façon suivante :

- anamnèse détaillée des antécédents médicaux, comprenant une anamnèse des médicaments et une prise de contact avec le médecin de premier recours ;
- examen physique approfondi ;
- analyses de laboratoire (tels que décrits au paragraphe 3.4) ;
- réalisation d'une IRM cérébrale, impérativement.

Le dépistage systématique des drogues n'est pas aussi important avec la génération actuelle de schizophrènes âgés qu'avec les personnes plus jeunes.

Un examen psychiatrique précis doit :

- exclure d'autres maladies psychiatriques, en particulier l'épisode dépressif aigu avec des symptômes psychotiques. Les épisodes dépressifs sont souvent sous-diagnostiqués chez les personnes âgées car les symptômes sont sous-estimés par l'entourage – y compris professionnel – et car les symptômes sont souvent atypiques, par exemple dans le cas où des douleurs somatiques prédominent. Les symptômes dépressifs peuvent également être confondus avec des symptômes négatifs de la schizophrénie ;
- distinguer les dysfonctions cognitives qui relèvent de la schizophrénie d'un début de démence, notamment de la maladie de Pick.

11.3 Principes de traitement généraux

Malheureusement, les études de qualité sur le traitement des schizophrénies chez les personnes âgées et, partant, les données probantes concernant les méthodes de traitement tant médicamenteuses que psychothérapeutiques et psychosociales sont très rares. Le médecin doit donc se référer pour le traitement des patients schizophrènes âgés à la littérature relative aux patients plus jeunes. Les recommandations pour ces derniers ne peuvent cependant être appliquées automatiquement à des patients âgés. Dans la pratique, afin que ces derniers bénéficient du traitement dont ils ont urgemment besoin, il faut par conséquent souvent baser son approche thérapeutique sur des traitements pour lesquels des expériences positives ont été relatées dans des conditions proches.

Par ailleurs, si les patients souffrant de schizophrénie tardive sont socialement souvent mieux adaptés que ceux chez qui la maladie est apparue plus tôt, la durée entre l'apparition de symptômes psychotiques et l'hospitalisation, de même que la durée de l'hospitalisation, est chez eux plus longue que chez les patients connus depuis plus longtemps comme étant

schizophrènes [142]. Concernant le traitement des psychoses aiguës, le cadre ambulatoire n'est donc pas forcément à privilégier par rapport au cadre hospitalier ; la décision doit être prise en fonction de la situation clinique, en pesant mûrement chaque option.

11.4 Approches psychosociales

Les approches psychosociales occupent une place importante dans le traitement des personnes âgées schizophrènes, même s'il n'existe sur ce point quasiment pas de recommandations basées sur des données probantes.

- Selon une approche de traitement systémique, il est important d'informer l'entourage et de soutenir les professionnels et les proches impliqués. Cela peut se traduire par la participation à des réseaux, à des groupes de proches ou le recours à un service de liaison assuré par un psychiatre de la personne âgée dans un foyer.
- Pour le traitement individuel, sont à citer, comme pour les patients plus jeunes : la psychiatrie de proximité, la psychoéducation, différentes formes de psychothérapie (même s'il n'existe de données probantes que pour de rares procédures, p. ex. pour la TCC ou la remédiation cognitive), le soutien pour les questions sociales ainsi que la possibilité d'un traitement en hôpital de jour.
- Le degré de l'acceptation de la maladie et du traitement par le patient déterminent quelle approche sera la plus prometteuse dans son cas particulier. Le soutien social doit également structurer les activités de la vie quotidienne ; cela aide à éviter les intrusions et à renforcer la distinction entre la vie réelle et le monde psychotique [143, 144].

11.5 Traitement médicamenteux

Les recommandations thérapeutiques concernant les médicaments pour schizophrènes âgés ne peuvent s'appuyer que de manière très limitée sur des études spécifiques de bonne qualité car celles-ci font défaut en grande partie.

- Une chose est sûre, le traitement médicamenteux doit prendre en compte les symptômes schizophréniques mais aussi les comorbidités psychiatriques comme somatiques ainsi que les effets secondaires d'autres médicaments. Sur le plan des comorbidités somatiques, il s'agit souvent de maladies cardiovasculaires, du syndrome

métabolique, de troubles pulmonaires, de diabète ou de déséquilibres électrolytiques.

- En principe, il faut éviter tous les médicaments ayant un profil anticholinergique étant donné qu'ils peuvent provoquer délires, glaucome, pertes de la vue, rétention urinaire, constipation ou iléus. Cette recommandation vaut également pour des substances telles que le bipéridène et la procyclidine, qui ne devraient être administrées à des patients âgés qu'à titre exceptionnel (p. ex. en cas de dystonie aiguë) et non prophylactique.
- La diminution des fonctions rénales et hépatiques ainsi que la modification des récepteurs cibles favorisent l'apparition d'effets secondaires. Chez les personnes âgées, il convient de tenir compte de la polymédication et des éventuelles interactions qui s'ensuivent.
- Les troubles cognitifs peuvent affecter la prise régulière des médicaments ; le cas échéant, il convient de prévoir un pilulier hebdomadaire ou l'intervention de soins à domicile.

Antipsychotique : choix, posologie et traitement

- Les médicaments de première intention sont en principe des antipsychotiques atypiques, à choisir en fonction des comorbidités préexistantes, des effets secondaires et du profil fonctionnel cognitif.
- Le choix en fonction des comorbidités et des effets secondaires répond pour l'essentiel aux principes énoncés au chapitre 6. Les examens de contrôle réguliers qui y sont mentionnés sont encore plus importants chez les patients âgés.
- Chez les patients âgés, il faut commencer avec une demi-dose de médicament ; ceux qui développent une schizophrénie tardive peuvent être traités avec 25 % à 30 % de la dose de départ administrée habituellement aux patients plus jeunes [86]. Dans certains cas, la posologie peut cependant tout à fait dépasser celui pour adultes (« *start low, go slow, but don't stop low* »).

Autres options de traitement :

- Jusqu'à présent, les médicaments procognitifs ont avant tout produit des résultats négatifs chez les patients schizophrènes et ne peuvent donc pas encore être recommandés pour le traitement de patients schizophrènes âgés [145].
- L'électroconvulsivothérapie a sa place dans le traitement de la schizophrénie pour certaines indications spécifiques et est bien tolérée par les personnes âgées [146].

11.6 Comment gérer les comportements agressifs envers autrui ?

- Dans les situations d'urgence, c.-à-d. en cas d'agitation ou d'agressivité dans un contexte hospitalier, le traitement à l'halopéridol en une dose de 0,5 à 1 mg – renouvelée au besoin – demeure un traitement adapté, y compris pour les personnes âgées.
- Les troubles de la coagulation ou les traitements antiagrégants/anticoagulants, fréquents chez les personnes âgées, doivent être pris en compte dans le traitement parentéral ; d'un point de vue empirique, on peut ajouter sur ce sujet que l'administration sous cutanée est parfois indiquée.
- Il convient d'éviter l'administration parentérale simultanée de benzodiazépines et d'antipsychotique.

11.7 Comment gérer les comorbidités psychiatriques ?

Les patients schizophrènes âgés souffrent souvent de comorbidités psychiatriques, telles que la dépression ou l'anxiété, qui ne peuvent pas simplement être réduites à la psychose primaire et qui nécessitent un traitement spécifique. Le traitement par antidépresseurs peut donc tout à fait être indiqué. L'administration de benzodiazépines et autres anxiolytiques ou hypnotiques peut également se justifier pendant une courte durée (si possible pas plus de 3 à 4 semaines). Chez les patients âgés sous psychotrope, quel qu'il soit, un suivi clinique visant avant tout à limiter le risque de chute est absolument indispensable [147] ; bon nombre de ces médicaments peuvent aussi avoir pour effet secondaire dangereux ou pénible le développement d'un délire ou l'augmentation des troubles fonctionnels cognitifs.

12 Perspectives

Nous espérons que ces recommandations thérapeutiques fourniront une aide utile pour le travail avec les patients souffrant de schizophrénie. Les travaux menés autour de ces recommandations nous ont amenés à une nouvelle série de réflexions. Premièrement, comme nous l'avons d'ailleurs souligné à plusieurs reprises dans ces recommandations, les études cliniques manquent pour un grand nombre de

questions pratiques extrêmement importantes. Sur ce point, nous estimons qu'il est souhaitable de mener d'avantages d'études cliniques pertinentes pour la pratique de la psychiatrie en Suisse, en y associant idéalement des acteurs universitaires et des acteurs non universitaires. Un élément capital dans le développement des futures possibilités de traitement sera notamment l'individualisation (ou la personnalisation) des traitements. Il ne s'agira pas uniquement de l'utilisation de prédictors biologiques pour des traitements médicamenteux mais aussi la prise en compte intégrée des dimensions biologiques, psychologiques et sociales de chaque patient. Deuxièmement, en dépit des données encore limitées dans de nombreux domaines, il existe un large éventail d'interventions biologiques et psychosociales basées sur des données probantes. Or, c'est un réel défi que de permettre à tous les patients schizophrènes de bénéficier de ces traitements, défi qui ne peut que difficilement être relevé par des acteurs isolés dans le domaine de la santé mentale. Ainsi, il s'agira à l'avenir de fournir encore d'avantages d'efforts communs et de renforcer le réseau entre les médecins en cabinet, les hôpitaux et les institutions de réadaptation.

Remerciements

Nous remercions Barbara Schumacher, pair aidant à l'Hôpital psychiatrique universitaire de Zurich, ainsi que la doctresse Anke Maatz, médecin-assistante à l'Hôpital psychiatrique universitaire de Zurich, et le docteur Daniel Bielinski, médecin-chef de l'Hôpital psychiatrique d'Emmental, pour leur regard critique et leurs commentaires constructifs. Nous remercions également le Dr Roméo Restellini pour son aide précieuse dans la révision de la version française de ce texte.

Conflits d'intérêts potentiels

La SSPP a soutenu le travail du groupe de projet en lui allouant une contribution pour les frais de transport ; en-dehors de cela, elle n'a accordé aucun soutien financier en rapport avec la réalisation des recommandations thérapeutiques.

SK a obtenu de Janssen, de Lundbeck, de Roche et de Takeda des honoraires pour des conférences et de Schuhfried des tantièmes pour des logiciels de test et d'entraînement cognitifs. WK a obtenu d'Eli Lilly, de Takeda, de Janssen et de Vifor des honoraires pour des conférences. TJM a obtenu des honoraires pour

des conférences et des conseils de la part d'AstraZeneca, de Bristol-Myers Squibb, de Janssen, de Servier, d'Eli Lilly, de Zeller Medical et de Sandoz. BGS a obtenu des honoraires pour des conférences de la part d'Eli Lilly, de Shire, d'Opo Pharma et de Salomon. RV a obtenu de la part de Janssen, d'Eli Lilly, de Lundbeck, d'Otsuka et de Takeda des honoraires pour des conférences ou des conseils. ES a obtenu des financements de projet de la part de Lundbeck et des honoraires pour des conférences ou des conseils de la part d'AstraZeneca, d'Otsuka, d'Eli Lilly, de Janssen, de Lundbeck, de Novartis, de Pfizer, de Roche et de Servier. RT est membre de l'Advisory Board d'Abilify Maintena, Lundbeck. Tous les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts potentiel.

Bibliographie

1. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004;363(9426):2063-2072.
2. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Steinkopff, 2006.
3. National Collaborating Centre for Mental Health. *Psychosis and schizophrenia in adults*. National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
4. National Collaborating Centre for Mental Health. *Psychosis and schizophrenia in children and young people*. National Institute for Health and Care Excellence, 2013.
5. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Moller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(1):2-44.
6. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Moller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(5):318-378.
7. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W, Schizophrenia Patient Outcomes Research Team. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71-93.
8. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, Lehman A, Tenhula WN, Calmes C, Pasillas RM, Peer J, Kreyenbuhl J, Schizophrenia Patient Outcomes Research Team. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):48-70.

9. Drake RE, Whitley R. Recovery and severe mental illness: description and analysis. *Can J Psychiatry*. 2014;59(5):236-242.
10. Cavelti M, Kvrjic S, Beck EM, Kossowsky J, Vauth R. Assessing recovery from schizophrenia as an individual process. A review of self-report instruments. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2012;27(1):19-32.
11. Farkas M, Gagne C, Anthony W, Chamberlin J. Implementing recovery oriented evidence based programs: identifying the critical dimensions. *Community Ment Health J*. 2005;41(2):141-158.
12. Deegan PE, Drake RE. Shared decision making and medication management in the recovery process. *Psychiatr Serv*. 2006;57(11):1636-1639.
13. Simmons M, Rice S, Hetrick S, Bailey A, Parker A. Shared decision making (SDM) for mental health - what is the evidence. *Orygen Youth Health Research Centre*, 2012.
14. Beitinger R, Kissling W, Hamann J. Trends and perspectives of shared decision-making in schizophrenia and related disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(3):222-229.
15. Ramsay CE, Broussard B, Goulding SM, Cristofaro S, Hall D, Kaslow NJ, Killackey E, Penn D, Compton MT. Life and treatment goals of individuals hospitalized for first-episode nonaffective psychosis. *Psychiatry Res*. 2011;189(3):344-348.
16. Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry*. 2014;75 Suppl 1:8-14.
17. Andreasen NC, Carpenter WT, Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):441-449.
18. Warner R. Recovery from schizophrenia and the recovery model. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(4):374-380.
19. Mausbach BT, Moore R, Bowie C, Cardenas V, Patterson TL. A review of instruments for measuring functional recovery in those diagnosed with psychosis. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):307-318.
20. Shanks V, Williams J, Leamy M, Bird VJ, Le Boutillier C, Slade M. Measures of personal recovery: a systematic review. *Psychiatr Serv*. 2013;64(10):974-980.
21. Weltgesundheitsorganisation, Dilling H, Freyberger HJ. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. 2008.
22. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. American Psychiatric Association, 2013.
23. Bromet EJ, Kotov R, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M, Ruggero C, Chang SW. Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis. *Am J Psychiatry*. 2011;168(11):1186-1194.
24. Mathias S, Lubman DI, Hides L. Substance-induced psychosis: a diagnostic conundrum. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(3):358-367.
25. Clausen L, Hjorthoj CR, Thorup A, Jeppesen P, Petersen L, Bertelsen M, Nordentoft M. Change in cannabis use, clinical symptoms and social functioning among patients with first-episode psychosis: a 5-year follow-up study of patients in the OPUS trial. *Psychol Med*. 2014;44(1):117-126.
26. Freudenreich O, Schulz SC, Goff DC. Initial medical work-up of first-episode psychosis: a conceptual review. *Early Interv Psychiatry*. 2009;3(1):10-18.
27. Johnstone EC, Macmillan JF, Crow TJ. The occurrence of organic disease of possible or probable aetiological significance in a population of 268 cases of first episode schizophrenia. *Psychol Med*. 1987;17(2):371-379.
28. Goulet K, Deschamps B, Evoy F, Trudel JF. Use of brain imaging (computed tomography and magnetic resonance imaging) in first-episode psychosis: review and retrospective study. *Can J Psychiatry*. 2009;54(7):493-501.
29. NICE. NICE technological appraisal guidance 136: Structural neuroimaging in first-episode psychosis. 2008.
30. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):383-402.
31. Moore EA, Green MJ, Carr VJ. Comorbid personality traits in schizophrenia: prevalence and clinical characteristics. *J Psychiatr Res*. 2012;46(3):353-359.
32. Onwumere J, Bebbington P, Kuipers E. Family interventions in early psychosis: specificity and effectiveness. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011;20(2):113-119.
33. Mueser KT, Deavers F, Penn DL, Cassisi JE. Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:465-497.
34. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry*. 2014;171(5):523-538.
35. Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med*. 2015;45(7):1343-1361.
36. AlAqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. *Harv Rev Psychiatry*. 2012;20(6):281-297.
37. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):473-479.
38. Kane JM. Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission, preventing relapse, and measuring success. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(9):e18.
39. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lassig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-962.
40. Conradi J, Jäger M, Kaiser S. Update: Negativsymptome Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie. 2013;164(3):77-84.
41. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of

- antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-693.
42. Documed. compendium.ch. Basel: Documed AG; 2015.
 43. Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4(4):279-283.
 44. Roy A, Pompili M. Management of schizophrenia with suicide risk. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(4):863-883.
 45. Dean K, Walsh E, Morgan C, Demjaha A, Dazzan P, Morgan K, Lloyd T, Fearon P, Jones PB, Murray RM. Aggressive behaviour at first contact with services: findings from the AESOP First Episode Psychosis Study. *Psychol Med*. 2007;37(4):547-557.
 46. Foley SR, Kelly BD, Clarke M, McTigue O, Gervin M, Kamali M, Larkin C, O'Callaghan E, Browne S. Incidence and clinical correlates of aggression and violence at presentation in patients with first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2005;72(2-3):161-168.
 47. NICE. NICE clinical guideline 25: Violence2005.
 48. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie PuN. *Therapeutische Maßnahmen bei aggressivem Verhalten in der Psychiatrie und Psychotherapie* Steinkopff, 2010.
 49. Bergk J, Einsiedler B, Flammer E, Steinert T. A randomized controlled comparison of seclusion and mechanical restraint in inpatient settings. *Psychiatr Serv*. 2011;62(11):1310-1317.
 50. Steinert T, Birk M, Flammer E, Bergk J. Subjective distress after seclusion or mechanical restraint: one-year follow-up of a randomized controlled study. *Psychiatr Serv*. 2013;64(10):1012-1017.
 51. Walther S, Moggi F, Horn H, Moskvitin K, Abderhalden C, Maier N, Strik W, Muller T.J. Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders: a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(1):124-128.
 52. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:212-217.
 53. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):83-88.
 54. Citrome L. A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach. *CNS Drugs*. 2013;27(11):879-911.
 55. De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs*. 2012;26(9):733-759.
 56. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421-453.
 57. Sanford M. Lurasidone : in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2013;27(1):67-80.
 58. Werner FM, Covenas R. Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(8):1031-1042.
 59. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D, Correll CU, De Hert M. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med*. 2012;42(1):125-147.
 60. American Diabetes A, American Psychiatric A, American Association of Clinical E, North American Association for the Study of O. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
 61. Benkert O, Hippus H, Gründer G. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Berlin, 2013.
 62. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10):1493-1500.
 63. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2009;24(6):412-424.
 64. Dayalu P, Chou KL. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(9):1451-1462.
 65. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(1):37-49.
 66. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306-318.
 67. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res*. 2012;140(1-3):159-168.
 68. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, Uchida H. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1385-1403.
 69. Cohen D, Bogers JP, van Dijk D, Bakker B, Schulte PF. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(10):1307-1312.
 70. De Hert M, Detraux J, Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(5):605-624.

71. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):141-147.
72. Morrison P, Meehan T, Stomski NJ. Living with antipsychotic medication side-effects: The experience of Australian mental health consumers. *Int J Ment Health Nurs*. 2014.
73. Young SL, Taylor M, Lawrie SM. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2015;29(4):353-362.
74. Khan AY, Preskorn SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract*. 2005;11(5):289-301.
75. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health*. 2014;17(2):33-37.
76. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry*. 2012;201(6):481-485.
77. Terevnikov V, Joffe G, Stenberg JH. Randomized Controlled Trials of Add-On Antidepressants in Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(9).
78. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):523-537.
79. Haddock G, Eisner E, Boone C, Davies G, Coogan C, Barrowclough C. An investigation of the implementation of NICE-recommended CBT interventions for people with schizophrenia. *J Ment Health*. 2014;23(4):162-165.
80. Lincoln T. Kognitive Verhaltenstherapie der Schizophrenie. Hogrefe, 2014.
81. Morrison AP, Barratt S. What are the components of CBT for psychosis? A Delphi study. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):136-142.
82. Nieuwdorp W, Koops S, Somers M, Sommer IE. Transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation and electroconvulsive therapy for medication-resistant psychosis of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2015.
83. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, Kane JM, Sanghani S, Goldberg TE, John M, Mendelowitz A. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):52-58.
84. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-2518.
85. De Witte NA, Crunelle CL, Sabbe B, Moggi F, Dom G. Treatment for outpatients with comorbid schizophrenia and substance use disorders: a review. *Eur Addict Res*. 2014;20(3):105-114.
86. Gouzoulis-Mayfrank E. Komorbidität Psychose und Sucht - Grundlagen und Praxis. Steinkopff, 2007.
87. Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(2):191-201.
88. Jana AK, Ram D, Prahara SK. Empowerment and its associations in schizophrenia: a cross-sectional study. *Community Ment Health J*. 2014;50(6):697-701.
89. Knuf A. Empowerment in der psychiatrischen Arbeit. Psychiatrie Verlag, 2013.
90. Margariti M, Ploumpidis D, Economou M, Christodoulou GN, Papadimitriou GN. Quality of life in schizophrenia spectrum disorders: Associations with insight and psychopathology. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):695-701.
91. Sibitz I, Amering M, Unger A, Seyringer ME, Bachmann A, Schrank B, Benesch T, Schulze B, Woppmann A. The impact of the social network, stigma and empowerment on the quality of life in patients with schizophrenia. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2011;26(1):28-33.
92. Rüscher N, Dubi M, Ranft K. Antistigma-Interventionen in Zusammenarbeit Psychiatrie-Erfahrener, Angehöriger und in der Psychiatrie Arbeitender. In: Soziale Psychiatrie: Das Handbuch für die psychosoziale Praxis, Band 2: Anwendung (eds W Rössler, W Kawohl). Kohlhammer, 2013.
93. Shrivastava A, Johnston M, Shah N, Bureau Y. Redefining outcome measures in schizophrenia: integrating social and clinical parameters. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(2):120-126.
94. Kawohl W, Lauber C. Arbeit, Beruf und psychische Gesundheit. In: Soziale Psychiatrie Das Handbuch für die psychosoziale Praxis Band 1 (eds W Rössler, W Kawohl). Kohlhammer, 2013.
95. Kreckel R. Politische Soziologie sozialer Ungleichheit. Campus, 1992.
96. Becker DR, Drake RE. A working Life: The Individual Placement and Support (IPS) Program. The New Hampshire Psychiatric Research Center, 1993.
97. Burns T, Catty J, Becker T, Drake RE, Fioritti A, Knapp M, Lauber C, Rossler W, Tomov T, van Busschbach J, White S, Wiersma D, Group E. The effectiveness of supported employment for people with severe mental illness: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9593):1146-1152.
98. Jager M, Paras S, Nordt C, Warnke I, Bartsch B, Rossler W, Kawohl W. Wie nachhaltig ist Supported Employment? Eine katamnestiche Untersuchung. *Neuropsychiatr*. 2013;27(4):196-201.
99. Huber M, Kawohl W. Coaching und begleitete Beschäftigung – Massnahmen und Konzepte am Beispiel des Supported Employment der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich. In: Gezeigt dass es geht - Beispiele der erfolgreichen Integration von Menschen mit Behinderung in den ersten Arbeitsmarkt (eds Böhm, Baumgärtner, Dwertmann). Springer, 2013.
100. Vierung S, Jager M, Bartsch B, Nordt C, Rossler W, Warnke I, Kawohl W. Supported Employment for the Reintegration of Disability Pensioners with Mental Illnesses: A Randomized Controlled Trial. *Front Public Health*. 2015;3:237.
101. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with

- schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):324-333.
102. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):117-121.
 103. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry*. 2013;12(1):32.
 104. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):913-920.
 105. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Bies RR, Abe T, Graff-Guerrero A, Watanabe K, Mimura M, Uchida H. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull*. 2013;39(5):993-998.
 106. Wang CY, Xiang YT, Cai ZJ, Weng YZ, Bo QJ, Zhao JP, Liu TQ, Wang GH, Weng SM, Zhang HY, Chen DF, Tang WK, Ungvari GS. Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia i. Risperidone maintenance treatment in schizophrenia: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):676-685.
 107. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):192-213.
 108. Haddad PM, Kishimoto T, Correll CU, Kane JM. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(3):216-221.
 109. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):957-965.
 110. Sedky K, Nazir M, Lindenmayer JP, Lippmann S. Paliperidone palmitate: Once-monthly treatment option for schizophrenia. *Current Psychiatry*. 2010;9:48-49.
 111. Bai YM, Ting Chen T, Chen JY, Chang WH, Wu B, Hung CH, Kuo Lin W. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(8):1218-1225.
 112. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonnevile LM, Linszen DH, de Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia--a review of the past decade. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2012;27(1):9-18.
 113. Group EPGW. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis. Orygen Youth Health, 2010.
 114. Nordentoft M, Rasmussen JO, Melau M, Hjorthoj CR, Thorup AA. How successful are first episode programs? A review of the evidence for specialized assertive early intervention. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(3):167-172.
 115. Lambert M, Conus P, Lambert T, McGorry PD. Pharmacotherapy of first-episode psychosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(5):717-750.
 116. McClellan J, Stock S, American Academy of C, Adolescent Psychiatry Committee on Quality I. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(9):976-990.
 117. Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, Murray RM. School performance in Finnish children and later development of schizophrenia: a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(5):457-463.
 118. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Charles Schulz S. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(1):60-71.
 119. Hans SL, Auerbach JG, Asarnow JR, Styr B, Marcus J. Social adjustment of adolescents at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(11):1406-1414.
 120. Joa I, Johannessen JO, Langeveld J, Friis S, Melle I, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T, Larsen TK. Baseline profiles of adolescent vs. adult-onset first-episode psychosis in an early detection program. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(6):494-500.
 121. Ballageer T, Malla A, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R. Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(8):782-789.
 122. Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA. Cognitive deficits distinguish patients with adolescent- and adult-onset schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997;10(2):107-112.
 123. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton S, McGorry PD, Lambert M. Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophr Res*. 2007;95(1-3):1-8.
 124. Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen HC. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:150.
 125. Amminger GP, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Alvarez-Jimenez M, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophr Res*. 2011;131(1-3):112-119.
 126. Rapoport JL, Gogtay N. Brain neuroplasticity in healthy, hyperactive and psychotic children: insights from neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):181-197.
 127. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, 2000.
 128. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 2005;10(5):434-449.
 129. Schimmelmann BG, Conus P, Edwards J, McGorry PD, Lambert M. Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1239-1246.

130. Mohapatra S, Agarwal V, Sitholey P. Pediatric anxiety disorders. *Asian J Psychiatr.* 2013;6(5):356-363.
131. Holzer L, Urban S, Passini CM, Jaughey L, Herzog MH, Halfon O, Pihet S. A randomized controlled trial of the effectiveness of computer-assisted cognitive remediation (CACR) in adolescents with psychosis or at high risk of psychosis. *Behav Cogn Psychother.* 2014;42(4):421-434.
132. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry.* 2013;26(2):219-230.
133. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(7):771-791.
134. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA.* 2009;302(16):1765-1773.
135. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(2):114-126.
136. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22(2):157-165.
137. Correll CU, Kane JM. One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(5):647-656.
138. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med.* 2011;17(2):97-107.
139. Jeste D, Lanouette NM, Vahia IV. Schizophrenias and paranoid disorders. In: *Textbook of Geriatric Psychiatry* (eds DG Blazer, DC Steffens). American Psychiatric Publishing, 2009.
140. Cohen CI. *Schizophrenia into later life.* American Psychiatric Publishing, 2003.
141. Mason O, Stott J, Sweeting R. Dimensions of positive symptoms in late versus early onset psychosis. *Int Psychogeriatr.* 2013;25(2):320-327.
142. Mitford E, Reay R, McCabe K, Paxton R, Turkington D. Ageism in first episode psychosis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(11):1112-1118.
143. Granholm E, McQuaid JR, McClure FS, Link PC, Perivoliotis D, Gottlieb JD, Patterson TL, Jeste DV. Randomized controlled trial of cognitive behavioral social skills training for older people with schizophrenia: 12-month follow-up. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(5):730-737.
144. Wykes T, Reeder C, Landau S, Matthiasson P, Haworth E, Hutchinson C. Does age matter? Effects of cognitive rehabilitation across the age span. *Schizophr Res.* 2009;113(2-3):252-258.
145. Choi KH, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *Br J Psychiatry.* 2013;203(3):172-178.
146. Damm J, Eser D, Schule C, Obermeier M, Moller HJ, Rupprecht R, Baghai TC. Influence of age on effectiveness and tolerability of electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2010;26(4):282-288.
147. van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, Emmelot-Vonk MH. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas.* 2013;74(4):357-362.

Annexe

Tableau : Doses équivalentes des antipsychotiques autorisés en Suisse

Antipsychotiques autorisés en CH	Préparation originale CH	Dose équivalente à	
		100 mg de chlorpromazine (mg)	1 mg d'olanzapine (mg)
<i>AP de deuxième gén.</i>			
Amisulpride	<i>Solian®</i>	116.3	34.5
Aripiprazole	<i>Abilify®</i>	5.0	1.5
Clozapine	<i>Leponex®</i>	66.7	20.0
Lurasidone	<i>Latuda®</i>	-	-
Olanzapine	<i>Zyprexa®</i>	3.3	1.0
Palipéridone	<i>Invega®</i>	1.5	0.45
Quétiapine IR/XR	<i>Seroquel®</i>	125	37
Sertindole	<i>Serdolect®</i>	3.3	1.0
Rispéridone	<i>Risperdal®</i>	1.0	0.3
<i>AP de première gén.</i>			
Chlorprothixène	<i>Truxal®</i>	83.0	25.0
Clotiapine	<i>Entumin®</i>	16.7	5.0
Flupentixol	<i>Fluanxol®</i>	1.7	0.5
Halopéridol	<i>Haldol®</i>	1.7	0.5
Lévomépromazine	<i>Nozinan®</i>	66.7	20.0
Promazine	<i>Prazine®</i>	-	-
Pipampérone	<i>Dipiperon®</i>	-	-
Sulpiride	<i>Dogmatil®</i>	133.3	40.0
Zuclopenthixol	<i>Clopixol®</i>	8.3	2.5

Les doses équivalentes indiquées ci-dessus sont calculées d'après l'International Consensus Study of Antipsychotic Dosing [41]. Dans la pratique clinique, le rôle des doses équivalentes n'est précisément défini que pour la prévention de la rechute avec des antipsychotiques de la première génération. Les données relatives aux antipsychotiques de la deuxième génération ne sont mentionnés ici qu'à titre indicatif.