Centres Experts Schizophrénie, un outil pour le soin et la recherche : retour sur 10 ans d'expérience

O. Godin, L. Boyer, I. Chereau, M. Andrianarisoa, Bruno Aouizerate, N. Bazin, F. Berna, O. Blanc, L. Brunel, E. Bulzacka, et al.

▶ **To cite this version:**

O. Godin, L. Boyer, I. Chereau, M. Andrianarisoa, Bruno Aouizerate, et al.. Centres Experts Schizophrénie, un outil pour le soin et la recherche : retour sur 10 ans d'expérience. L'Encéphale, 2019, 45 (1), pp.9-14. 10.1016/j.encep.2018.07.007 . hal-03173251

HAL Id: hal-03173251
https://hal.inrae.fr/hal-03173251

Submitted on 22 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700618301660
Manuscript_70e64fd3a940f7ee0913264b86f86798

Centres Experts Schizophrénie, un outil pour le soin et la recherche : Retour sur 10 ans d'expérience

The 10-year findings from the FondaMental Academic Center of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) : review and recommendations for clinical practice.

Schürhoff F[a,b*], Fond G[a], Berna F[a,e], Bulzacka E[a,b], Godin O[a,p], Boyer L[a,c], Misdrahi D[a,d,o], Andrianarisoa M[a,b], Brunel L[a,b], Coulon N[a,b],, Aouizerate B[a,d,n], Capdevielle D[a,f], Chereau I[a,g], D'Amato T[a,h], Dubertret C[a,i], Dubreucq J[a,j], Faget C[a,k], Gabayet F[a,j], Mallet J[a,i], Rey R[a,h], Lancon C[a,k], Passerieux C[a,l], Schandrin A[a,f], Urbach M[a,l], Vidailhet P[a,e], Leboyer M[a,b] , Llorca PM[a,g]

And the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group*

[a] Fondation FondaMental, Créteil, France

[b] INSERM U955, Translational Psychiatry team, Créteil, France,Paris Est University, DHU Pe-PSY, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France

[c] Pôle psychiatrie universitaire, CHU Sainte-Marguerite, F-13274 Marseille cedex 09, France

[d] Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33076 Bordeaux, France; Université de Bordeaux

[e] Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France

[f] Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital la Colombière, CHRU Montpellier, Université Montpellier 1, Inserm 1061, Montpellier, France.

[g] CMP B, CHU, EA 7280 Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France.

[h] Université Claude Bernard Lyon 1/Centre Hospitalier Le Vinatier Pole Est BP 300 39 - 95 bd Pinel - 69678 BRON Cedex, France.

[i] AP-HP, Department of Psychiatry, Louis Mourier Hospital, Colombes, Inserm U894, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, France.

[j] Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale, CH Alpes Isère, Grenoble, France.

[k] Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), pôle universitaire de psychiatrie, Marseille, France.

© 2018 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

[l] Service de psychiatrie d'adulte, Centre Hospitalier de Versailles, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France.

[n] Inserm, Neurocentre Magendie, Physiopathologie de la Plasticité Neuronale, U862, F-33000 Bordeaux, France

[o] CNRS UMR 5287-INCIA

[p] Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F-75013, Paris, France, INSERM, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F-75013, Paris, France

*FACE-SCZ Group

Andrianarisoa Ma,e, MD; Aouizerate Ba,b, MD PhD; Bazin Na,l, MD; Berna Fa,c, MD PhD; Blanc Oa,d, Msc; Brunel La,e, Msc; Bulzacka Ea,e, Msc; Capdevielle Da,f, MD PhD; Chereau-Boudet Ia,d, MD; Chesnoy-Servanin Ga,g, Msc; Coulon Na,e, MD PhD; Danion Jma,c, MD; D'Amato Ta,g, MD PhD; Deloge Aa,h, MD; Delorme Ca,i, Msc; Denizot Ha,d, MD; Dorey JMa,g, MD; Dubertret Ca,j, MD PhD; Dubreucq Ja,i, MD; Faget Ca,k, MD; Fluttaz Ca,i, Msc; Fond G,a, MD; Fonteneau Sa,l, Msc; Gabayet Fa,i, Msc; Giraud-Baro Ea,i, MD; Jarroir Ma,l, MsC; Lacelle Da,d, Msc; Lançon Ca,k, MD PhD; Laouamri Ha, Msc; Leboyer Ma,e, MD PhD; Le Gloahec Ta,e, Msc; Le Strat Ya,j, MD PhD; Llorcaa,d PM, MD PhD; Mallet Ja,j, MD; Metairie Ea,k, Msc; Misdrahi Da,h, MD; Offerlin-Meyer Ia,c, PhD; Passerieux Ca,l, MD PhD; Peri Pa,k, Msc; Pires Sa,d, Msc; Portalier Ca,j, Msc; Ramet La,l, Msc; Rey Ra,g, MD; Roman Ca,i, Msc; Schandrin Aa,m, MD; Schürhoff Fa,e, MD PhD; Tessier Aa,h, Msc; Tronche Ama,d, MD; Urbach Ma,l, MD; Vaillant Fa,k, Msc; Vehier Aa,g, Msc; Vidailhet Pa,c, MD PhD; Vilà Ea,h, Msc; Yazbek Ha,f, Ph.D; Zinetti-Bertschy Aa,c, Msc.

a Fondation Fondamental
b Pôle de psychiatrie Générale et Universitaire, Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33076 Bordeaux, France; Laboratoire de Nutrition et de Neurobiologie intégrée (UMR INRA 1286), Université de Bordeaux, France
c Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France
d CMP B, CHU, EA 7280 Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France
e INSERM U955, équipe de psychiatrie translationnelle, Créteil, France, Université Paris-Est Créteil, DHU Pe-PSY, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France
f Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital la Colombière, CHU Montpellier, Université Montpellier 1, Inserm 1061, Montpellier, France
g INSERM U1028, CNRS UMR5292, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Equipe PSYR2, Centre Hospitalier Le Vinatier, Pole Est, 95 bd Pinel, BP 30039, 69678 Bron Cedex, France
h Pôle de psychiatrie Générale et Universitaire, Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33076 ; Université de Bordeaux, CNRS UMR 5287-INCIA, Bordeaux, France

i Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale, CH Alpes Isère, Grenoble, France
j AP-HP, Department of Psychiatry, Louis Mourier Hospital, Colombes, Inserm U894 Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, France
k Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), pôle universitaire de psychiatrie, Marseille, France
l Service de psychiatrie d'adulte, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, EA 4047 HANDIReSP, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France
m CHU Carémeau, Nîmes, France

*** Pour correspondance : Pr Franck SCHÜRHOFF**

Pôle de Psychiatrie et d'addictologie, 40 rue de Mesly, 94 000 CRETEIL, France

e-mail: franck.schurhoff@inserm.fr

Centres Experts Schizophrénie, un outil pour le soin et la recherche : Retour sur 10 ans d'expérience

The 10-year findings from the FondaMental Academic Center of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ): review and recommendations for clinical practice.

Résumé

Objectifs : Le présent article propose de faire un retour sur les 10 ans d'expérience du réseau national des 10 centres experts schizophrénie Français, à travers une revue des principales publications scientifiques qui en sont issues. **Méthodes :** A ce jour, les données de plus de 700 patients ont pu être analysées. Globalement, cette population est composée de trois quarts d'hommes, est âgée en moyenne de 32 ans, la durée moyenne de maladie est d'environ 11 ans, l'âge moyen de début de maladie est de 21 ans, la durée de psychose non traitée est d'environ un an et demi. 55 % des sujets sont consommateurs de tabac au moment de l'évaluation. Enfin, un focus sera fait sur les projets de recherche multicentriques collaboratifs déployés au sein de ce réseau. **Résultats :** Les principales données obtenues peuvent être résumées comme suit : (i) Le syndrome métabolique reste deux fois plus fréquent dans la schizophrénie qu'en population générale et n'est pas correctement pris en charge ; (ii) Des troubles cognitifs spécifiques ont été identifiés chez les patients consommateurs de benzodiazépines et chez les patients présentant une inflammation périphérique. Des spécificités liées au sexe ont également été observées ; (iii) La dépression comorbide reste très fréquente, elle est associée à une diminution de la qualité de vie et à une augmentation de la dépendance nicotinique chez les fumeurs. Prendre en charge la dépression et les symptômes négatifs pourraient fortement améliorer la qualité de vie des patients ; (iv) Le délai à l'instauration du traitement est plus long pour les schizophrénies se déclenchant avant 19 ans et chez les consommateurs de cannabis. L'adhésion au traitement est diminuée chez les patients rapportant un ressenti subjectif négatif du traitement, indépendamment de la prise de poids ou d'un syndrome extrapyramidal. Enfin, l'akathisie est très fréquente et fortement associée à la polythérapie antipsychotique. **Conclusions :** Ces résultats conduisent à formuler plusieurs recommandations. Le dépistage du trouble et le traitement devraient être renforcés chez

les adolescents et les consommateurs de cannabis. Tous les patients devraient bénéficier d'une évaluation neuropsychologique au début de leur trouble, après stabilisation sous traitement, puis de façon plus espacée au cours de leur suivi. La prise en charge des paramètres métaboliques, de l'alimentation et de l'activité physique devrait être renforcée. La balance bénéfice/risque de la prescription de benzodiazépines doit être réévaluée régulièrement au regard de son impact notamment sur la cognition. La monothérapie antipsychotique est recommandée autant que possible pour limiter les effets indésirables. La dépression reste sous-diagnostiquée et doit faire l'objet d'une évaluation systématique et d'un traitement spécifique. La remédiation cognitive doit également être plus largement proposée chez les patients présentant des troubles cognitifs.

Mots-clés : schizophrénie, centre expert, inflammation, dépression, traitement, syndrome métabolique, cognition

Abstract

Objectives : The present article is a synthesis of the first 10 years of follow-up of the FondaMental Academic Center of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) cohort. **Methods:** More than 700 community-dwelling stabilized subjects have been recruited and evaluated to date. The mean age was 32 years with 75 % males, the mean illness duration was 11 years, the mean age at illness onset was 21 years, the mean duration of untreated psychosis was 1.5 years and 55 % were current daily tobacco smokers. **Results:**

The major findings of the FACE-SZ cohort may be summarized as follows: (i) The metabolic syndrome is twice more frequent in schizophrenia as compared to the general population and is not correctly assessed and treated; (ii) Cognitive disturbances have been found in benzodiazepine consumers and in patients with chronic low-grade peripheral inflammation. (iii) Major depressive disorder (MDD) is a common current comorbid condition in about 20 % of the subjects at the evaluation. MDD is associated with impaired quality of life and with increased nicotine dependency in SZ daily tobacco smokers. Improving depression and negative symptoms may be the most effective strategies to improve quality of life in schizophrenia. (iv) The duration of untreated psychosis is much longer in cannabis smokers and in subjects with an age at illness onset <19 years. Adherence to treatment is diminished in subjects who report a

subjective negative feeling after treatment intake independent of objective side effects (extrapyramidal syndrome and weight gain). Akathisia has been found in 18 % of the subjects and has been associated with antipsychotic polytherapy. **Conclusions:** In the light of these results, some recommendations for clinical care may be suggested. The early detection of schizophrenia should be specifically increased in adolescents and/or cannabis smokers. All patients should be administered a comprehensive neuropsychological evaluation at the beginning of the illness and after stabilization under treatment. Improving metabolic parameters and lifestyle (diet and physical activity) should be reinforced. The benefit/risk ratio of benzodiazepine and antipsychotic polytherapy should be regularly reevaluated and withdrawn as soon as possible. If MDD remains underdiagnosed and undertreated, improving depression may strongly improve the quality of life of SZ subjects. In the end, Cognitive Remediation Therapy and anti-inflammatory strategies should be more frequently included in therapeutic strategies.

Key-words : schizophrenia, Expert Centre, inflammation, depression, treatment, metabolic syndrome, cognition

Le premier réseau national de Centres Experts a été créé en 2007 sous l'égide de la Fondation FondaMental. Le réseau Centre Expert Schizophrénie a quant à lui, été créé en 2009, incluant dix centres (Bordeaux, Créteil, Colombes, Clermont-Ferrand, Lyon, Grenoble, Montpellier, Strasbourg, Marseille, Versailles). Au cours d'un bilan initial, chaque patient a reçu une évaluation complète incluant un bilan somatique, clinique et neuropsychologique sur deux journées. Les patients inclus ont un âge supérieur ou égal à 16 ans et une pathologie cliniquement stabilisée. Chaque patient a reçu une restitution de ses résultats au cours d'un entretien d'une heure en présence du patient et si possible de ses proches. Un suivi annuel de trois ans minimum est ensuite proposé à chaque patient ayant reçu le diagnostic de schizophrénie ou de troubles apparentés. A ce jour, une cohorte nationale plus de 600 patients stabilisés a ainsi été créée. Les données ont été saisies dans la base FACE (FondaMental Academic Center of Expertise) décrite dans un précédent article (1). Cette base dispose d'une structure identique à celle utilisée dans les autres centres experts de la fondation, permettant une analyse comparative

avec les troubles bipolaires de l'humeur, la dépression résistante et l'autisme de haut niveau.

En septembre 2017, cette cohorte est composée de trois quarts d'hommes, son âge moyen est de 32 ans (31 ans pour les hommes et 34 pour les femmes), la durée moyenne de maladie est d'environ 11 ans, l'âge moyen de début de maladie est de 21 ans, la durée de psychose non traitée est d'environ un an et demi. 55 % des sujets étaient fumeurs au moment de l'évaluation, environ 10 % présentaient un trouble lié à l'usage du cannabis et 9 % un trouble lié à l'usage d'alcool définis selon le Structured Clinical Interview for Mental Disorders (SCID 1.0).

L'objectif du présent article est de proposer une synthèse des principaux résultats issus des analyses de la phase initiale du suivi de cette cohorte. Quatre thématiques principales ont été retenues : les données métaboliques, l'inflammation périphérique de bas grade, l'effet des traitements et la dépression comorbide.

1 Les données métaboliques

Les maladies cardio-vasculaires représentent désormais la première cause de mortalité chez les personnes ayant une schizophrénie, devant le suicide (2). Plusieurs études ont été conduites sur le réseau des Centres Experts Schizophrénie pour explorer la prévalence et les facteurs cliniques associés au syndrome métabolique, un syndrome associant une augmentation du tour de taille et des triglycérides (définissant l'obésité abdominale), une hypertension, une hypocholestérolémie HDL et un diabète. Dans notre échantillon, la prévalence du syndrome métabolique était de 24.2 %, soit le double de la prévalence en population Française générale âgée de 40 ans (environ 10 %)(3).

Lorsqu'on explore les variables associées à une prise de poids significative après 1 an d'observation, c'est la présence d'un épisode dépressif caractérisé comorbide (défini par un score initial à la *Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia* supérieur ou égal à 6) qui la valeur prédictive la plus marquée (4).

Dans cette population, seulement 10 % des sujets hypertendus, 18 % des patients diabétiques et 8 % des patients présentant une dyslipidémie recevaient un traitement pharmacologique adéquat (i.e. au moins des recommandations hygiéno-diététiques), ce qui souligne la nécessité d'amélioration de la prise en charge somatique chez les patients atteints de schizophrénie.

2 L'inflammation périphérique de bas grade

L'inflammation périphérique de bas grade est une inflammation présente dans le sang, au long cours, en dehors de toute infection aiguë. Plusieurs définitions biologiques ont été proposées, en accord avec les données de la littérature, nous avons retenu celle d'un taux de protéine C-reactive (CRP)>3 mg /L ("*The Emerging Risk Factors Collaboration*"; 2010).

Dans la population des patients consultant dans le réseau des Centres Experts, une inflammation périphérique de bas grade a été associée :

- à une altération significativement plus marquée des fonctions cognitives, en particulier l'efficience intellectuelle générale et le raisonnement abstrait (5). Une méta-analyse récente a mis en évidence que l'ajout d'anti-inflammatoires au traitement antipsychotique était associé à une meilleure efficacité du traitement antipsychotique sur la symptomatologie psychotique (6). Notre résultat permet d'évoquer l'hypothèse, encore non explorée, de l'intérêt des anti-inflammatoires comme adjuvants aux antipsychotiques pour la prise en charge des troubles cognitifs.

- à un niveau plus élevé de dépendance à la nicotine (7). La nicotine est un puissant anti-inflammatoire, elle se lie à des récepteurs non seulement dans le cerveau mais aussi au niveau de cellules immunitaires. Ce résultat est un nouvel argument en faveur de l'hypothèse de l'automédication qui expliquerait la prévalence élevée de tabagisme chez les patients ayant une schizophrénie (8).

- à une consommation d'antidépresseurs, en particulier des antidépresseurs non ISRS et non IRSNA (clomipramine, mianserine, mirtazapine, agomelatine) (9), mais aussi à la consommation d'hypnotiques et aux traitements par quetiapine et cyamemazine.

3 Les traitements médicamenteux

L'adhésion au traitement est une notion qui inclut à la fois l'observance (le fait de prendre correctement son traitement tel que prescrit) et l'attitude générale vis-à-vis du traitement et des effets ressentis lors de sa prise. La version Française de l'auto-questionnaire d'adhésion *Medication Adherence Rating Scale* (MARS), a été validée dans la population FACE-SZ, confirmant les excellentes propriétés psychométriques de ce questionnaire (10).

L'analyse de l'adhésion des patients à leur traitement a révélé que les patients les moins adhérents se plaignaient davantage des effets indésirables subjectifs négatifs des traitements (comme la fatigue, le manque de motivation ou de se sentir « comme un zombie ») (11). Aucune association n'a en revanche été trouvée avec les effets indésirables dits « objectifs » (les syndromes extrapyramidaux et la prise de poids en particulier). Explorer le ressenti subjectif du patient lors de la prise du traitement est donc un meilleur facteur prédictif de l'adhésion que la prise en compte des effets secondaires mesurables. Il devrait être systématiquement évalué lors de la mise en place du traitement médicamenteux.

La durée de psychose non traitée est définie comme le temps écoulé entre l'apparition des symptômes de la schizophrénie et le début du traitement antipsychotique. Elle fait partie des facteurs modifiables qui peuvent améliorer le pronostic de la schizophrénie. Dans la cohorte FACE-SZ, la durée moyenne de maladie non traitée était d'un an et demi, et 17 % des patients avaient une durée de psychose non traitée supérieure à 2 ans. Un âge de début plus précoce et la consommation de cannabis ont été les deux facteurs retrouvés associés à une durée de psychose non traitée élevée après ajustement sur les facteurs confondants (12).

L'analyse des traitements a également permis de montrer que 18 % des patients évalués par les centres experts souffraient d'akathisie, un effet indésirable insuffisamment évalué (13). La présence d'akathisie était définie par un score ≥2 à l'échelle Barnes Akathisia Scale (BAS; Barnes 1989). L'analyse des facteurs de risque a montré que la polythérapie par antipsychotique multipliait le risque d'akathisie par 2, et que la combinaison d'antipsychotiques de seconde génération (AP2G) multipliait ce risque par 3 (en comparaison à la monothérapie par AP2G). La prise de benzodiazépines n'était pas associée à une incidence plus faible d'akathisie. Ces résultats permettent de souligner auprès des cliniciens l'importance de rechercher systématiquement les symptômes akathisiques et de privilégier autant que possible la monothérapie par AP2G, tout particulièrement en cas d'akathisie clinique.

L'effet des traitements sur l'agressivité dans la schizophrénie est l'objet de données contradictoires, certaines études suggérant que les antipsychotiques de première génération sont plus efficaces sur l'agressivité, d'autres que la clozapine ou l'olanzapine, des AP2G, seraient plus efficaces sur cette composante. Dans notre population, les analyses des scores d'agressivité (selon l'échelle Buss-Perry Agression

Questionnaire) ont révélé que les patients traités par antipsychotiques de seconde génération présentaient des scores d'agressivité plus bas (14) que les autres. Par ailleurs, les patients traités par benzodiazépines présentaient des scores d'agressivité plus élevés. Aucun effet des thymorégulateurs ou des antidépresseurs n'a été retrouvé. Il existe un biais probable de prescription, les psychiatres prescrivant probablement davantage d'antipsychotiques de seconde génération aux patients les moins agressifs, et prescrivant plus de benzodiazépines dans un but sédatif. Toutefois, ces résultats viennent questionner l'idée que la prescription de benzodiazépines améliorerait suffisamment les scores d'agressivité puisque ces scores restent significativement plus élevés. L'effet désinhibiteur des benzodiazépines ainsi que leur impact délétère sur la cognition pourraient même être un des mécanismes expliquant une possible augmentation de l'agressivité.

Une autre étude a en effet démontré que l'administration de benzodiazépines au long cours chez les patients ayant une schizophrénie était associée à des fonctions cognitives altérées, en particulier une altération de la mémoire de travail et de l'attention, deux fonctions essentielles à un bon fonctionnement dans la vie quotidienne (15). Les auteurs recommandent par conséquent de limiter autant que possible les benzodiazépines au long cours chez les patients ayant une schizophrénie.

Des différences de traitements médicamenteux ont également été retrouvées entre les fumeurs et les non-fumeurs. Ainsi, les non-fumeurs recevaient plus souvent de la clozapine, de l'aripiprazole et des anticholinergiques (16). Plusieurs hypothèses physiopathologiques impliquant les circuits dopaminergiques et cholinergiques pourraient expliquer que les antipsychotiques et les anticholinergiques puissent modifier le comportement tabagique des fumeurs. Ces résultats sont concordants avec des études antérieures suggérant que la clozapine pouvait améliorer le comportement tabagique des sujets ayant une schizophrénie et fumeurs.

4 La dépression

La schizophrénie et la dépression partagent des symptômes communs, comme l'anhédonie, le repli sur soi et le manque de motivation qui peuvent parfois conduire à ne pas reconnaître un trouble dépressif caractérisé chez les patients souffrant de schizophrénie en les considérant comme relevant du trouble psychotique seul. Compte tenu des conséquences dommageables pour les patients de cette non-identification d'un

trouble dépressif, l'échelle *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* est utilisée de façon systématique à chaque évaluation clinique proposée aux centres experts. Cette échelle ne retient que les symptômes spécifiques de la dépression dans les troubles schizophréniques, comme la tristesse de l'humeur et les idées suicidaires par exemple. Un patient sur cinq consultant dans le réseau de Centres Experts schizophrénie a été identifié comme présentant une dépression caractérisée. Un patient de la cohorte sur trois recevait un traitement antidépresseur au moment de la visite (9). Contrairement à la population générale dans laquelle la dépression est trois fois plus fréquente chez les femmes, aucun effet du sexe n'a été retrouvé dans la population des centres experts.

Nous avons également montré que la prévalence de la dépression comorbide au moment de l'évaluation s'élevait à 26 % chez les patients fumeurs (contre 20 % dans l'échantillon total) et que la dépression était associée à une dépendance nicotinique plus sévère (17). Les liens entre tabac et dépression avaient déjà été identifiés en population générale (18). Les cliniciens peuvent ainsi être sensibilisés au fait que la dépression touche plus particulièrement leurs patients fumeurs et incités à procéder à une évaluation systématique de l'humeur avant une tentative de sevrage tabagique chez leurs patients atteints de schizophrénie.

L'étude des déterminants de la qualité de vie rapportée par les patients (évaluée par l'auto-questionnaire S-QOL-18) a révélé que ceux qui rapportaient les niveaux les plus faibles de qualité de vie ressentie étaient ceux qui avaient subi le plus de traumatismes dans l'enfance et qui présentaient les niveaux de dépression et de symptômes négatifs les plus élevés, ces trois facteurs étant indépendants (19). Ce sont ces trois dimensions qui doivent faire l'objet d'intervention de façon prioritaire pour améliorer la qualité de vie des patients.

Discussion

Les études menées dans le réseau des Centres Experts Schizophrénie permettent de compléter nos connaissances sur la schizophrénie chez des patients vivant en France en décrivant une population de plus de 600 patients stabilisés vivant dans la communauté et suivis en ambulatoire.

Les résultats des différentes études publiées peuvent être résumés de la façon suivante :

- le syndrome métabolique reste deux fois plus fréquent dans la schizophrénie qu'en population générale et n'est pas correctement pris en charge.

- des altérations cognitives plus prononcées ont été identifiées chez les femmes, les consommateurs de benzodiazépines et ceux présentant une inflammation périphérique de bas grade.

- la dépression reste très fréquente et insuffisamment traitée, elle est associée à une diminution de la qualité de vie et à une dépendance nicotinique élevée chez les fumeurs

- la durée de psychose non traitée est beaucoup plus élevée chez les patients ayant déclenché une maladie avant 19 ans et chez les consommateurs de cannabis

- l'adhésion au traitement est diminuée chez les patients rapportant un ressenti subjectif négatif du traitement indépendamment de la prise de poids ou d'un syndrome extrapyramidal

- l'akathisie touche près d'un patient sur 5 et est fortement associée à la polythérapie antipsychotique

- la prise de benzodiazépines est associée à des taux d'agressivité plus élevés et des troubles cognitifs pouvant impacter le fonctionnement quotidien du patient.

À partir de ces résultats, on peut préconiser :

- l'amélioration de la prise en charge des troubles métaboliques par la collaboration avec le médecin traitant, la mise en place de mesures visant l'alimentation et l'activité physique et l'adaptation des traitements antipsychotiques.

- la monothérapie antipsychotique et l'arrêt des benzodiazépines autant que possible pour limiter les effets secondaires notamment cognitifs

- le dépistage et le traitement de la dépression comorbide

- la réalisation systématique d'une évaluation neuropsychologique initiale après stabilisation sous traitement. Les stratégies pour améliorer les fonctions cognitives devraient discuter en plus de la remédiation cognitive, la réduction voire l'arrêt des benzodiazépines et l'ajout d'anti-inflammatoires chez certains patients.

Les comptes rendus d'évaluation de chaque visite au centre expert sont envoyés aux patients, aux psychiatres traitants et aux médecins généralistes et comportent un certain nombre de préconisations thérapeutiques. Un souci de concision et de clarté est

apporté à ces comptes rendus. Leur réception par les cliniciens n'a toutefois pas encore été évaluée à ce jour. Elle doit faire l'objet d'une étude de qualité de service rendu. Au-delà des résultats publiés, l'expérience de soins prodigués aux patients évalués dans le cadre du réseau révèle la disparité des moyens mis à la disposition des patients et de leurs familles en fonction du lieu de vie du patient. La possibilité d'accès aux différentes méthodes de réhabilitation psychosociale (psychoéducation, thérapie cognitive et comportementale, remédiation cognitive, entraînement aux habiletés sociales) reste très disparate sur le territoire. L'harmonisation des moyens fonctionnels sur le territoire est un enjeu de santé publique.

Une autre des forces du réseau est la possibilité de communication entre les différents réseaux de centre expert (avec les réseaux bipolaire, dépression résistante et Asperger) notamment pour les diagnostics différentiels sur des pathologies à la frontière de plusieurs diagnostics.

Ce réseau d'expertise est à développer en particulier chez les patients en début de maladie dans le but d'améliorer le pronostic (prévention des rechutes, du déclin cognitif, du retentissement professionnel social et familial, de l'apparition de comorbidités psychiatriques, addictives, et somatiques).

Perspectives

Des études longitudinales sont en cours pour faire suite à ces études transversales initiales. Elles vont permettre de déterminer l'impact des différentes interventions proposées au sein du réseau centre expert (modifications de traitement, adhésion thérapeutique, style de vie, prise en charge des comorbidités addictives, effet des différentes approches de réhabilitation psychosociale).

Certains des résultats obtenus dans notre échantillon pourraient être affinés en réalisant des analyses en sous-groupes portant sur des formes particulières de schizophrénie. Dans les années à venir, l'augmentation de la taille de la base nous permettra de réaliser ce type d'analyses.

Le réseau des centres experts a également permis la constitution d'une bio-banque (incluant notamment des échantillons d'ADN, d'ARN, de plasma et de cellules mononuclées périphériques). Ces collections biologiques vont permettre d'étudier et d'identifier des bio-marqueurs potentiels du déclenchement de la maladie, de son entretien, des troubles cognitifs, du pronostic et de la réponse au traitement. L'influence

du style de vie et notamment de la qualité du sommeil, de l'alimentation et de l'activité physique vont également être pris en compte dans les études futures et font l'objet de modules spécifiques de psychoéducation.

Enfin, le réseau des centres experts offre également une plateforme nationale multicentrique pour le développement de projets de recherche et d'évaluation des soins, comme des projets visant à évaluer la cognition sociale dans la schizophrénie, l'efficacité médico-économique de remédiation cognitive de groupe, ou bien encore des questionnaires de satisfaction des soins chez les patients.

Limites

La représentativité des sujets inclus dans le réseau des centres experts schizophrénie peut être questionnée. En effet, les sujets constituant notre échantillon sont adressés par leur psychiatre traitant ou leur médecin généraliste, nous n'avons donc que des sujets pris en charge par le système de soin, ce qui est la limite de toutes les études. Nos résultats ne sont pas généralisables aux patients en accès psychotique aigu ou hospitalisés. Notre population a un âge moyen de 32 ans, la plupart des patients avaient un âge compris entre 16 et 45 ans, ces résultats ne sont donc pas généralisables aux sujets plus âgés. De plus, une de nos études a pu mettre en évidence une sous-représentation de femmes ayant déclenché des schizophrénies tardives (>45 ans)(20), ce qui explique l'absence de différence d'âge de début entre les hommes et les femmes dans notre échantillon. Néanmoins, à l'exception d'un sex-ratio nettement en faveur des hommes, l'âge de début de la maladie (21 ans), la durée de psychose non traitée (1,5 an), le QI moyen, l'âge moyen, la proportion d'ultra-résistance (10 %) et d'inflammation périphérique (28 %), le tabagisme (52 %), le syndrome métabolique (21 %) suggèrent que notre population est représentative d'une population de patients souffrant de schizophrénie âgée en moyenne de 32 ans lorsqu'on se compare aux autres études internationales.

Conclusion

Le réseau des Centres Experts Schizophrénie a été développé sous l'égide de la fondation FondaMental pour offrir une plateforme de soins et de recherche. Les données publiées à partir des bases de données permettent d'orienter le soin, d'informer les

cliniciens sur l'état de santé des patients et les possibilités thérapeutiques pour améliorer leur pronostic. Le suivi longitudinal des patients permettra d'explorer d'autres facteurs pronostiques et de confirmer ces résultats préliminaires, il permettra également d'évaluer la fréquence et l'efficacité de différentes interventions thérapeutiques spécifiques dans la schizophrénie.

Conflits d'intérêts.

Les auteurs ne rapportent pas de liens d'intérêt avec le présent article.

Remerciements.

Ce travail a été partiellement financé par l'AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), la Fondation FondaMental (RTRS Santé Mentale), par le programme investissement d'avenir sous la référence ANR-11-IDEX-0004-02 et ANR-10-COHO-10-01, et par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Nous exprimons nos remerciements aux infirmières et aux patients qui ont participé aux études présentées dans cet article, ainsi qu'à Hakim Laouamri, et son équipe (Stéphane Beaufort, Seif Ben Salem, Karmène Souyris, Victor Barteau et Mohamed Laaidi) pour le développement de la base FACE-SZ et l'interface e-schizo, la gestion des données, le contrôle qualité et les aspects réglementaires.

RÉFÉRENCES

1. Schürhoff F, Fond G, Berna F et al. A National network of schizophrenia expert centres: An innovative tool to bridge the research-practice gap. Eur Psychiatry 2015; 30:728-35.

2. Samaras K, Correll CU, Curtis J. Premature mortality and schizophrenia-The need to heal right from the start. JAMA Psychiatry 2016; 73:535-6.

3. Godin O, Leboyer M, Gaman A et al. Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. Schizophr Res 2015; 166: 388-94.

4. Godin O, Leboyer M, Schürhoff F et al. Predictors of rapid high weight gain in schizophrenia: Longitudinal analysis of the French FACE-SZ cohort. J Psychiatr Res 2017; 94: 62□9.

5. Bulzacka E, Boyer L, Schürhoff F et al. Chronic peripheral inflammation is associated with cognitive impairment in schizophrenia: Results from the multicentric FACE-SZ dataset. Schizophr Bull 2016; 42: 1290-302.

6. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ et al. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. Schizophr Bull 2014; 40: 181-91.

7. Fond G, Berna F, Andrianarisoa M et al. Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with severe nicotine dependence in schizophrenia: results from the national multicentric FACE-SZ cohort. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (in press).

8. Hahn B, Harvey AN, Concheiro-Guisan M et al. A test of the cognitive self-medication hypothesis of tobacco smoking in schizophrenia. Biol Psychiatry 2013; 74: 436□43.

9. Fond G, Godin O, Brunel L et al. Peripheral sub-inflammation is associated with antidepressant consumption in schizophrenia. Results from the multi-center FACE-SZ data set. J Affect Disord 2016; 191: 209□15.

10. Fond G, Boyer L, Boucekine M et al. Validation study of the Medication Adherence Rating Scale. Results from the FACE-SZ national dataset. Schizophr Res 2017; 182: 84□9.

11. Misdrahi D, Tessier A, Swendsen J et al. Determination of Adherence Profiles in Schizophrenia Using Self-Reported Adherence: Results From the FACE-SZ Dataset. J Clin Psychiatry 2016; 77: e1130□6.

12. Fond G, Boyer L, Andrianarisoa M et al. Risk factors for increased duration of untreated psychosis. Results from the FACE-SZ dataset. Schizophr Res 2018; 195: 529-33.

13. Berna F, Misdrahi D, Boyer L et al. Akathisia: prevalence and risk factors in a community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. Schizophr Res 2015; 169: 255-61.

14. Fond G, Boyer L, Favez M et al. Medication and aggressiveness in real-world schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. Psychopharmacology (Berl) 2016; 233: 571-8.

15. Fond G, Berna F, Boyer L et al. Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2018; 266: 17-26.

16. Mallet J, Le Strat Y, Schürhoff F et al. Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2017; 79(Pt B): 332□9.

17. Rey R, D'Amato T, Boyer L et al. Nicotine dependence is associated with depression and childhood trauma in smokers with schizophrenia: results from the FACE-SZ dataset. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2017; 267: 567-577.

18. Fond G, Guillaume S, Artero S et al. Self-reported major depressive symptoms at baseline impact abstinence prognosis in smoking cessation program. A one-year prospective study. J Affect Disord 2013; 149: 418□21.

19. Andrianarisoa M, Boyer L, Godin O et al. Childhood trauma, depression and negative symptoms are independently associated with impaired quality of life in schizophrenia. Results from the national FACE-SZ cohort. Schizophr Res 2017; 185:173□81.

20. Fond G, Boyer L, Leboyer M et al. Influence of Venus and Mars in the cognitive sky of schizophrenia. Results from the first-step national FACE-SZ cohort. Schizophr Res 2018; 195: 357-65.

CONFLITS D'INTÉRÊTS: Aucun