

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2004

N°117

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en PSYCHIATRIE

par

**David ALLENDER**

né le 28 octobre 1976 à Sainte Catherine les Arras

---

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2004

---

**ACTUALITE DE LA CLOZAPINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU  
PATIENT SCHIZOPHRENIE**

---

Président : Monsieur le Professeur J.-M. VANELLE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur J.-M. VANELLE

<b>INTRODUCTION – CAS CLINIQUES .....</b>	<b>6</b>
1 <sup>ER</sup> CAS CLINIQUE : MME A .....	9
2EME CAS CLINIQUE : MME B .....	17
<b>INDICATIONS, CONCEPT DE SCHIZOPHRENIE RESISTANTE .....</b>	<b>33</b>
I. INTOLERANCE AUX NEUROLEPTIQUES.....	34
II. SYMPTOMES PSYCHOTIQUES ET PARKINSON.....	35
III. SCHIZOPHRENIES RESISTANTES. ....	37
1) <i>Evolution du concept.....</i>	37
a) Critères de Kane.....	39
b) Critères initiaux du dictionnaire Vidal. ....	40
c) Les 6 niveaux de réponse de May et Dencker. ....	41
d) Les 7 niveaux de réponse de Brenner et Dencker. ....	43
e) Continuum de réponse thérapeutique et approche multidimensionnelle de Meltzer. ....	45
2) <i>Difficultés d’élaboration et limites d’utilisation d’une définition objective applicable en pratique clinique. ....</i>	46
3) <i>Nouvelle formulation de l’indication de la clozapine par le dictionnaire Vidal. ....</i>	48
4) <i>Données de la littérature concernant la schizophrénie résistante. ....</i>	51
<b>GENERALITES .....</b>	<b>53</b>
I. ASPECTS HISTORIQUES. ....	54
1) <i>L’avènement des neuroleptiques. ....</i>	54
2) <i>Histoire de la clozapine. ....</i>	59
a) La découverte du produit : de la synthèse chimique (1959) à 1988. 59	59
b) De 1988 à nos jours : la redécouverte de la clozapine. ....	60
II. NEUROLEPTIQUES, ANTIPSYCHOTIQUES ET ATYPICITE.....	62

<b>III. PHARMACOLOGIE.....</b>	<b>66</b>
1) <i>Structure chimique.</i> .....	66
a) Famille des dibenzo-azépines. ....	66
b) La clozapine.....	67
2) <i>Pharmacocinétique.....</i>	68
a) Résorption. ....	68
b) Distribution. ....	69
c) Métabolisme et élimination.....	69
d) Facteurs influençant la concentration plasmatique.....	70
3) <i>Eléments de psychopharmacologie.....</i>	71
a) La voie mésolimbique et l'hypothèse dopaminergique des signes positifs.....	71
b) La voie mésocorticale. ....	72
c) La voie nigro-striée. ....	72
d) La voie tubero-infundibulaire. ....	73
e) Impact des neuroleptiques.....	74
4) <i>Psychopharmacologie de la clozapine.....</i>	75
a) Impact de la clozapine sur le système dopaminergique.....	75
b) Impact de la clozapine sur le système sérotoninergique. ....	78
c) Clozapine et système noradrénergique. ....	80
d) Clozapine et système cholinergique muscarinique.....	82
e) Clozapine et système glutamatergique. ....	82
f) Clozapine et système GABAergique.....	83
<b>EFFETS CLINIQUES DE LA CLOZAPINE .....</b>	<b>85</b>
<b>I. EFFETS DE LA CLOZAPINE SUR LES SYMPTOMES PSYCHOTIQUES. ....</b>	<b>86</b>
1) <i>Efficacité de la clozapine chez les patients résistants aux traitements....</i>	87
2) <i>Durée adéquate d'une séquence d'essai par clozapine. ....</i>	93
3) <i>Posologies adéquates d'une séquence d'essai par clozapine....</i>	95

<i>4) Profil d'action de la clozapine.....</i>	97
<i>5) Conséquences de l'arrêt brutal du traitement. ....</i>	99
<i>6) Effets à long terme.....</i>	101
<i>7) Facteurs prédictifs de réponse au traitement. ....</i>	103
<i>8) Effets de la clozapine sur les symptômes négatifs.....</i>	104
a) Aspects historiques. ....	104
b) Aspects actuels.....	106
c) Effets de la clozapine sur les symptômes négatifs.....	107
<i>9) Clozapine et troubles cognitifs de la schizophrénie. ....</i>	112
a) Anomalies cognitives dans la schizophrénie. ....	113
b) Effets de la clozapine sur les troubles cognitifs de la schizophrénie.	
.....	116
<b>II. AUTRES PERSPECTIVES CLINIQUES. ....</b>	<b>117</b>
<i>1) Schizophrénie et suicidalité.....</i>	118
a) Introduction.....	118
b) Données épidémiologiques.....	120
c) Effets de clozapine. ....	122
<i>2) Schizophrénie et troubles thymiques.....</i>	129
a) Introduction.....	129
b) Aspects nosographiques.....	131
c) Intérêts de la clozapine dans les troubles schizoaffectifs. ....	135
<i>3) Conduites agressives.....</i>	144
a) Introduction.....	144
b) Conduites agressives et pathologie mentale. ....	147
c) Intérêt de la clozapine dans les conduites agressives du patient schizophrène. ....	150
<i>4) Clozapine et dyskinésies tardives.....</i>	157
a) Généralités. ....	157
b) Effets de la clozapine sur les dyskinésies tardives. ....	161

<b>EFFETS SECONDAIRES MAJEURS DE LA CLOZAPINE .....</b>	<b>165</b>
I. AGRANULOCYTOSE ET CLOZAPINE.....	167
II. ARRETS CARDIORESPIRATOIRES.....	169
III. CONVULSIONS ET CLOZAPINE.....	169
IV. MYOCARDIOPATHIE SOUS CLOZAPINE.....	171
V. SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES.....	171
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>172</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>177</b>

# INTRODUCTION – CAS CLINIQUES

Lors de notre rencontre avec le patient, il n'est pas rare que nous soyons l'objet de projections diverses de la part de ce dernier ; projections dont le contenu archaïque ou infantile peut paraître teinté d'agressivité. Afin d'accueillir confortablement ces dernières, nous avons à nous constituer ce que l'on pourrait appeler un matelas théorique. Outre la meilleure compréhension des projections dont nous sommes l'objet et des situations auxquelles nous sommes confrontés, nous pourrons aussi utiliser ce bagage théorique à des fins thérapeutiques. Nous aurons alors la possibilité de le mettre à profit pour le patient comme pour son entourage.

Cet apport théorique est donc une condition indispensable à notre pratique ; tout au moins à une pratique confortable. Cependant, cette condition n'est parfois pas suffisante, surtout en psychiatrie adulte et dans le cadre de la schizophrénie. Nous pouvons alors avoir recours à un certain nombre d'outils, notamment l'outil chimiothérapique. Ce dernier va nous permettre d'agir sur le symptôme, au sens du symptôme médical et d'un traitement symptomatique, dans l'objectif de mettre en place d'autres interventions autour du processus symptomatique pathologique. C'est ainsi, en tant qu'outil supplémentaire au sein d'une prise en charge globale, que nous envisagerons les traitements psychotropes dans les propos qui vont suivre.

Dans ce travail, nous allons nous intéresser aux situations où les symptômes schizophréniques ne répondent pas ou partiellement aux traitements habituels et à la seule alternative chimiothérapique actuellement disponible dans ce contexte : la clozapine. Nous allons passer en revue les effets surprenants de ce produit, qui souffre pourtant d'un handicap majeur : la crainte des médecins. En effet, le risque d'agranulocytose a diabolisé son utilisation, qui n'est finalement envisagée qu'en dernier recours par les quelques médecins qui la prescrivent. Les données de la littérature en témoignent : ce traitement ne serait prescrit que seulement chez un tiers des patients susceptibles d'en bénéficier [22]. La formulation initiale de l'indication de ce produit, très restrictive, n'a quant à elle pas aidé à faciliter sa prescription. Or, alors qu'on pourrait s'attendre à une diminution de l'intérêt pour ce traitement au profit des nouvelles molécules, son indication vient d'être élargie [141]. Initialement réservée aux cas d'absence totale de réponse, la clozapine est maintenant indiquée dans les situations où la réponse n'est pas assez satisfaisante, notamment pour rendre la prise en charge opérante.

Il nous a donc semblé intéressant de réactualiser les connaissances sur ce produit, tant sur ses effets cliniques que sur le risque d'agranulocytose, afin de l'utiliser au mieux chez les nombreux patients susceptibles d'en bénéficier.

Dans une première partie, nous allons présenter deux cas cliniques. L'un est représentatif de l'utilisation classique de la clozapine telle qu'on l'entendait jusqu'à présent, c'est à dire en cas d'absence totale de réponse. L'autre se rapproche plus de l'utilisation vers laquelle la pratique devrait s'orienter, c'est à dire utiliser des critères de sélection rigoureux, mais dépassant le cadre de la stricte résistance. Ceci définira alors une population plus large de patients relevant de ce traitement et permettra sûrement son instauration plus précoce chez ces patients.

## **1<sup>er</sup> cas clinique : Mme A**

Il s'agit d'une patiente de 36 ans, née le 8 juin 1967 à Bordeaux. Elle est la deuxième d'une fratrie de deux. Sa sœur Isabelle, de 4 ans son aînée, est mariée et vit actuellement sur Montaigu. Les parents, Brestois d'origine, habitent Saint Nazaire depuis maintenant 24 ans.

La scolarité de Mme A révèle les premières difficultés qui aboutiront à un retard scolaire. Après avoir redoublé son CM1, elle n'apprendra à lire qu'à 9 ans. Orientée en CPPN (classe pré-professionnelle de niveau), puis en Lycée d'enseignement professionnel pendant 4 ans, elle échouera finalement son CAP de couture. Elle cherchera alors un emploi pendant un an, sans succès.

Durant son adolescence, divers éléments inquiétants ont commencé à apparaître : isolement, préoccupations hypochondriaques et idées de références.

En 1987, Mme A a 20 ans et vit repliée chez ses parents. Ses investissements extérieurs sont très limités. La cohabitation avec ses parents devient de plus en plus difficile ; ce d'autant plus que des comportements bizarres, des interprétations erronées et un délire de persécution s'installent progressivement. Ce délire est alors centré sur les seules personnes qu'elle fréquente : ses parents. Ils lui volent et abîment ses affaires personnelles.

En juillet 1987, Mme A agresse sa mère dans un contexte délirant. Elle tente de l'étrangler. Elle dira le même jour à son père : « tu n'es pas mon père, vous n'êtes pas mes parents ». S'en suit une altercation où Mme A quitte la maison, laissant ses parents dans l'incompréhension la plus totale.

Par un concours de circonstances et au hasard des rencontres, Mme A prend alors le train pour Nantes. Ce voyage pathologique l'amène dans un foyer pour étudiants étrangers. Elle y réside pendant quelques semaines, mais est rapidement repérée et prise en charge, d'abord par le service social (AS de circonscription), puis par une équipe médicale.

Nous ne saurons que peu de choses sur cette prise en charge, si ce n'est qu'elle aboutira à ce que Mme A puisse accéder à un logement individuel ; un petit studio dans la banlieue nantaise. De nouveau à cette époque, Mme A cherche du travail ; en vain. Tant bien que mal, elle est maintenue à ce domicile jusqu'à son admission en urgence à l'hôpital Saint Jacques, fin septembre 87. Elle a vingt ans.

Le médecin qui suivait Mme A l'adresse alors pour état délirant compliqué de troubles du comportement avec agitation majeure. Elle affirme qu'elle est en train d'accoucher, que le médecin est Hitler et aussi son frère jumeau. C'est la sœur de Mme A, alarmée par un coup de téléphone incohérent qu'elle a reçu, qui a prévenu le médecin.

Les premières semaines d'hospitalisation sont marquées par un état de repli autistique complet, avec prostration et mutisme. Une fois ce dernier levé, la patiente extériorise un délire non-systématisé, polythémique (filiation, hypochondriaque, persécution, syndrome d'influence, fin du monde), polymorphe (mécanisme interprétatif, hallucinatoire : hallucinations intra-psychiques et sensoriels, intuitif), auquel elle adhère avec une conviction inébranlable : « ils (ses parents) ne sont pas mes vrais parents, ils m'ont achetée à la naissance... je suis la fille de chanteurs brésiliens milliardaires, « les MENDES »... j'ai une sœur jumelle « Claire » (comme sa mère) dont j'ai été séparée... » ; préoccupations autour de ses dents « qui pourrissent », de la vue (sans lien avec les thérapeutiques employées) ; délire autour de la grossesse (se sent enceinte bien qu'elle ne le fut pas) ; idées délirantes ayant trait à l'acte sexuel (pense qu'on la viole, le ressent, on la traite de « putain », « d'obsédée ») ; automatisme mental et syndrome d'influence (on sait ce qu'elle pense, on l'influence). Ce délire durait depuis quelque mois et envahissait maintenant toute l'activité mentale. Un traitement neuroleptique à visée antipsychotique (HALDOL) et sédative (NOZINAN) dont nous n'avons pas retrouvé les posologies, est alors mis en place, associé à un correcteur (ARTANE).

Au cours de l'hospitalisation, Mme A reprend contact petit à petit avec ses parents. Cependant le délire reste longtemps présent. L'augmentation de posologie n'aboutira qu'à une levée partielle de celui-ci.

Devant la relative stabilisation de la patiente et malgré des idées délirantes évoluant à bas bruit, il est décidé, au terme de cinq mois d'hospitalisation, de prendre le relais par une

hospitalisation de jour, ce qui nécessite un hébergement extérieur. Un contact est donc pris avec un foyer (ANEF), qui prend en charge Mme A à partir de février 1988.

Cependant, il s'avère rapidement impossible de poursuivre cette expérience au foyer, du fait des aspects déficitaires que présentait Mme A. Elle nécessite une aide constante. De plus, elle est incapable de rester seule au foyer lors des week-ends et vit très mal la cohabitation avec les quatre jeunes filles de son âge la semaine. Quant à l'équipe éducative du foyer, elle dit ne plus pouvoir prendre en charge cette patiente, dont elle juge la pathologie trop lourde.

La patiente refusant d'être hospitalisée, il est donc décidé de poursuivre les soins sous la forme d'une hospitalisation de jour à Saint Nazaire avec hébergement chez les parents, eux aussi plus favorables à cette alternative. Mme A sort donc du service de St Jacques en mars 1988 avec le traitement suivant : HALDOL 30 mg/j, NOZINAN 200 mg/j et ARTANE 10 mg/j.

A sa sortie, son état est plus ou moins stable. L'éventualité de la persistance d'une activité délirante à bas bruit est toujours évoquée. Cependant, l'angoisse paraît jugulée et Mme A accepte les soins. Mme A est ainsi prise en charge par l'équipe de secteur de Saint Nazaire pendant à peu près deux ans. Cependant, se pose toujours la question de la réinsertion, ou plutôt de l'insertion, chez cette patiente dont le processus psychotique est maintenant ancien, qui n'a jusque là jamais travaillé et qui montre des capacités d'adaptation à la réalité et à la vie sociale restreintes. Dans cette optique de réinsertion, une tentative de prise en charge en appartement thérapeutique est donc réalisée.

Les choses tiennent tant bien que mal pendant à peu près deux ans, jusqu'au jour où le rendez-vous médical de la patiente doit être avancé par l'équipe de l'hôpital de jour qui la trouve « très mal ». Il y a, à l'évidence, une flambée de l'activité délirante, à thématique essentiellement persécutrice et de mécanisme interprétatif et intuitif : « On » rentre chez elle... elle en a la preuve parce qu'elle trouve toujours le deuxième verrou ouvert... « On » lui vole du courrier... elle appelle sans cesse chez sa sœur pour lui annoncer un grand malheur. La prise du traitement n'était pas respectée.

Cet état conduit donc à la deuxième hospitalisation de la patiente en novembre 1990. Cette hospitalisation durera presque un an. La durée de celle-ci traduit les difficultés rencontrées. Mme A, initialement admise pour un état délirant, passe par de nombreux états émaillés d'oscillations thymiques et compliqués de troubles du comportement, tantôt très régressifs, tantôt sthéniques et agressifs. Lors des épisodes féconds, les thèmes du délire sont pratiquement les mêmes que lors du premier épisode, à savoir, des thèmes de filiation : « ses parents ne sont pas ses vrais parents... ils l'ont achetée... son vrai père est pilote », et des thèmes de persécution : « on l'a violée... on la traite de putain... on entre chez elle... on vole son courrier... ». Les mécanismes sont aussi les mêmes : hallucinations, interprétations, intuitions. Le traitement habituel sera repris, à savoir : association Nozinan-Haldol, plus un correcteur. Il aboutira là encore, à une levée partielle du délire.

A sa sortie, Mme A retourne en appartement thérapeutique, mais cette fois-ci, associé à l'encadrement serré de l'équipe de secteur et de l'Hôpital de jour, aux visites à domicile rapprochées et aux consultations régulières, un traitement neuroleptique retard est mis en place : HALDOL décanoas 5 ampoules IM toutes les 4 semaines (250 mg/mois).

Cependant, malgré la vigilance de l'équipe, la situation se dégrade à nouveau. Mme A refuse maintenant à l'équipe l'accès à son appartement lors des visites à domicile et ne se présente plus régulièrement à l'HDJ. Elle refuse aussi de faire son injection retard et critique vivement ses soignants référents. Des idées de grandeur réapparaissent, viendront ensuite des troubles du comportement et finalement les thématiques délirantes habituelles. Le père de Mme A doit de nouveau demander une hospitalisation. La patiente est alors réhospitalisée en février 1992, 3 mois après sa sortie.

Après un bref passage en chambre de soins intensifs qui permet la conduite d'un traitement injectable adapté, Mme A se restructure progressivement. Le travail institutionnel qui s'en suit permet d'aboutir à une certaine acceptation par la patiente de sa pathologie. Mme A, qui avait jusque là toujours dénié sa maladie, semble pour la première fois l'accepter. De même, elle semble aussi accepter la notion de projet de soin autre que des allers-retours entre l'appartement thérapeutique et l'hôpital lorsqu'elle ne peut plus faire autrement.

C'est ainsi que, d'un commun accord entre la patiente, sa famille et l'équipe soignante, il est décidé d'une prise en charge au centre psychothérapeutique du PIN en MAUGE. Après

entretien de préadmission et délai de réflexion, Mme A se montrant toujours favorable à cette prise en charge, est transférée au PIN en MAUGE en juillet 92.

Dans cette structure, elle bénéficie de toute une série de mesures thérapeutiques, tant psychothérapeutiques que chimiothérapeutiques, qui n'éviteront pas de voir réapparaître le délire et les troubles du comportement. Lors de sa dernière permission, Mme A manifeste à nouveau une vive agressivité verbale, à la limite de l'agressivité physique vis à vis de ses parents. À son retour dans l'unité, elle devient interprétative et fuyante, oscillant entre repli mutique et agressivité explosive. Cet état rend bientôt impossible son maintien dans une structure ouverte comme le PIN en MAUGE. Le déni des troubles et l'opposition de la patiente à toute forme de traitement, constraint alors l'équipe du PIN en MAUGE à réaliser un placement à la demande d'un tiers. L'idée du recours à la CLOZAPINE est évoquée à cette époque.

La patiente réintègre donc le service d'admission de son secteur en juin 1993. Elle est alors en pleine décompensation psychotique. Les idées délirantes sont les mêmes qu'au tout début. L'automatisme mental et les hallucinations envahissent totalement la patiente, qui soliloque et ne peut plus regarder la télévision ou écouter la radio sans penser qu'on parle d'elle.

Son traitement (200 gouttes d'HALDOL faible, associé à 2 ROHYPNOL et 75 gouttes de THERALENE le soir, plus un correcteur) s'avère maintenant quasiment inefficace. D'autres séquences de neuroleptiques sont essayées, sans plus de résultat. La patiente reste délirante et refuse tout soin. Au bout d'un mois d'hospitalisation, nous pouvons lire dans un certificat médical : « *prise en charge difficile..., n'accuse aucun progrès depuis son admission dans l'unité..., toujours aussi délirante..., aussi agressive qu'opposante... ».*

Six mois plus tard et au bout de 6 ans d'évolution de la maladie, la décision d'introduire la clozapine est prise (fin 1993). L'arrêt du premier neuroleptique se fait alors progressivement après augmentation régulière de la posologie de la clozapine. Une nette amélioration est notée dès les premières semaines de traitement et se confirme de jour en jour. Un mois après la mise sous clozapine les certificats font part de « *changements significatifs..., meilleur contact avec elle..., acceptation de la prise en charge ».*

Trois mois après, (en mars 1994) nous lisons : « *Mme A accuse de gros progrès depuis plusieurs mois. Encore ambivalente dans le choix et la mise en place des projets il y a peu de temps, mais fait preuve depuis quelques semaines d'une « maîtrise » dans certaines situations difficiles. Les préparatifs de sortie en appartement thérapeutique entrepris depuis quelques temps confirment cette constante amélioration et autorisent l'élargissement du cadre en levant la mesure d'HDT encore en cours* ».

Après 2 ans d'hospitalisation, la patiente quitte le service (avril 1994) pour intégrer un nouvel appartement, thérapeutique dans un premier temps. La prise en charge ambulatoire consiste alors en plusieurs ½ journées d'HDJ par semaine sous forme d'atelier, avec entretiens médicaux et VAD régulières. Elle n'a comme traitement médicamenteux, que 450 mg de CLOZAPINE par jour en 3 prises, bien toléré sur le plan hématologique.

Assez rapidement, Mme A montre des capacités d'autonomie importantes. Tant dans son appartement qu'elle assume tout à fait, qu'au niveau des ateliers de l'HDJ qu'elle investit bien et où elle fait preuve d'initiative. De même, dès les premières semaines suivant sa sortie, elle demande à participer à diverses excursions avec le CATTP, reprend contact avec ses parents et organise des sorties avec ses deux colocataires de l'appartement thérapeutique. Enfin, elle entreprend un régime pour se débarrasser des kilos superflus, favorisés par une imprégnation neuroleptique déjà ancienne. L'aide d'une diététicienne lui est alors proposée.

Huit mois après sa sortie (en décembre 1994), elle fait le projet d'appartement individuel et investira celui-ci un mois plus tard. Cette période se traduit par quelques difficultés où l'appartement de Mme A est moins bien entretenu et sa présentation moins soignée. De même, elle est beaucoup moins concentrée à ce qu'elle fait aux différents ateliers. Quelques écarts de régimes sont à déplorer.

De même, chaque période de renouvellement de contrat avec l'HDJ sera source d'angoisse pour la patiente et se traduira par les mêmes difficultés. Cependant, avec l'aide de l'équipe de secteur et des différents aménagements proposés, la patiente arrivera toujours à passer ces caps difficiles.

En août 1995, elle part en voyage organisé pendant 3 semaines avec l'encadrement de l'EPAC. En 1996, la tutrice de la patiente fait une demande pour alléger la mesure de tutelle

au niveau des activités quotidiennes. Elle repart en voyage pendant l'été, cette fois-ci en Italie. Enfin, elle réalise son premier essai en CAT. Il est très positif et le directeur « *pense, sans aucune réserve, que Mme A est capable de travailler en CAT* ». Une demande d'orientation COTOREP en CAT est alors réalisée. Le mieux se confirme l'année suivante, Mme A part cette fois-ci à JERSEY et le projet d'arrêter l'HDJ qui fut jusque là trop angoissant pour être concevable par la patiente, peut être envisagé avec elle. Un arrêt progressif est décidé avec en parallèle, un relais par le club d'accueil du service. La fin de prise en charge en HDJ aura lieu début 1998.

Ensuite, Mme A occupera ses journées sans trop de difficultés entre le club et les différentes occupations qu'elle pouvait avoir chez elle et à l'extérieur avec ses amis. Elle partira en voyage organisé chaque année. Son état restera stable, bien que la prise en charge soit devenue minime. Elle se résumait alors à un entretien médical tous les mois et à quelques demi-journées d'accueil dans le mois. La posologie de CLOZAPINE était inchangée, les numérations de formule sanguine n'ont jamais posé de problème.

Malheureusement, le parcours de Mme A fut à nouveau marqué par une décompensation. Nous sommes en juin 2001, la patiente vient de jeter tout le mobilier de son appartement par la fenêtre et d'être amenée aux urgences par la police. Elle est alors hospitalisée en HDT dans un contexte de réactivation délirante. Cela faisait 7 ans qu'elle n'avait pas été hospitalisée.

Cependant, le délire n'est pas aussi franc que lors des dernières hospitalisations. Mme A est tout au plus fuyante et quelque peu discordante. Elle reste très hermétique quant aux raisons qui l'ont motivée à passer son salon par la fenêtre. Elle est assez calme dans l'unité et accepte de prendre le traitement qui n'est pas modifié. Nous apprendrons alors assez vite, que cette réactivation délirante faisait suite à un arrêt intempestif du traitement pour des velléités de perte de poids. La reprise du traitement aboutira à la restitution ad-integrum de la présentation habituelle de la patiente en quelques jours, ce qui permettra à Mme A de sortir au bout d'une dizaine de jours. Elle retourne alors chez ses parents le temps de réaménager son appartement.

Après sa sortie, la prise en charge est un peu plus importante. L'aide d'une diététicienne est à nouveau proposée et Mme A retrouve rapidement son fonctionnement

habituel. Elle s'investit bien dans les activités de secteur auxquelles elle est inscrite et gère sans difficulté son appartement. Elle repartira en voyage chaque été comme avant.

En 2002, elle refera deux essais en CAT, le premier projet n'ayant pu se concrétiser pour différentes raisons et notamment le délai de réponse pour l'orientation COTOREP en CAT. Ces deux essais furent à nouveau très positifs mais pour l'instant, la patiente n'a toujours pas eu accès au travail, faute de place dans les CAT qui pourraient lui correspondre.

Chez cette patiente, il a donc fallu attendre 6 années de prise en charge difficile, émaillées de 3 hospitalisations de 5 mois, 1 an et 2 ans avec seulement 3 mois « d'intervalle libre » entre les deux dernières, pour introduire ce traitement et obtenir ce résultat. Hormis la prise de poids, aucun autre effet secondaire de la clozapine n'a été noté chez cette patiente.

## **2ème cas clinique : Mme B**

Mme B est née le 5 novembre 1962 à Rennes, elle a 42 ans. Elle est l'aînée d'une fratrie de 4. Elle a deux frères de 1 et 3 ans de moins qu'elle et une sœur de 5 ans sa cadette. Ses parents, retraités, vivent sur la région nantaise depuis de nombreuses années. Son père travaillait au ministère de l'équipement, sa mère était enseignante.

L'enfance de Mme B se déroule sans difficulté apparente, hormis un épisode d'anorexie de quelques semaines à l'âge de 8 mois, spontanément résolutif et qui resta inexpliqué. Elle ne rencontre aucun problème pendant sa scolarité et obtient facilement son Baccalauréat série D à 17 ans.

Suite à cela, Mme B part sur Paris pour commencer une formation d'agronomie. Mais sa première année est interrompue par un grave accident de la voie publique avec double fracture tibia péroné et traumatisme crânien (sans séquelle neurologique) qui l'immobilise pendant un an (aucun doute quant à l'origine accidentelle). Une fois rétablie, Mme B ne reprend pas ses études d'agronomie et se dirige vers une carrière d'infirmière.

Mme B a alors 18 ans et commence sa première année d'infirmière. Celle-ci sera marquée par le décès de son meilleur ami dans un accident de voiture. Etudiant en médecine et ami d'enfance, il vivait alors sur Paris et partageait avec Mme B une relation aux sentiments ambigus. Elle émettra toujours des doutes quant à l'origine de l'accident et s'obstinera à penser qu'il s'agissait d'un suicide : ils venaient de se disputer.

Le début des troubles se situe après ce décès, avec la première hospitalisation en psychiatrie de Mme B pour un épisode maniaque délirant à thématique essentiellement érotomaniaque. Elle est alors mise sous lithium, se stabilise assez vite et reprend ses études rapidement. Mais celles-ci seront bientôt émaillées de multiples hospitalisations (à la Pitié Salpêtrière, à Kremlin Bicêtre, sur Montpellier, etc...) pour des décompensations toujours sur le même mode ; maniaque. L'inobservance thérapeutique était souvent mise en cause.

Finalement, ces hospitalisations finissent par empêcher la poursuite des études que Mme B décide d'arrêter en cours de 3<sup>ème</sup> année. Nous sommes en 1983, la patiente a 21 ans et va maintenant s'orienter vers la profession d'aide soignante. Elle obtient une équivalence, réalise des stages, finit par travailler en intérim faute de mieux, puis fait des remplacements dans différents établissements. Elle a toujours le même studio et vit ainsi des maigres salaires et des allocations chômage qu'elle perçoit pendant 5 ans. Ses investissements extérieurs sont pauvres, son réseau d'amis se limite à deux ou trois collègues de travail, traduisant peut-être les premiers aspects déficitaires chez cette patiente. Les hospitalisations restent très fréquentes toujours pour la même raison. La solitude devient insupportable. Mme B abandonne Paris et décide de retourner vivre chez ses parents sur Nantes au début de l'année 1988. Elle a maintenant 26 ans.

A Nantes, elle cherche à reprendre le travail et, aidée par son père, elle trouve un poste de remplacement d'aide soignante dans une clinique nantaise. Elle y travaille épisodiquement mais doit à nouveau être hospitalisée, sur Guérande cette fois-ci, toujours pour épisode maniaque. L'hospitalisation durera près d'un mois, le lithium sera maintenu et associé à un traitement neuroleptique sédatif (Nozinan). Après sa sortie, elle reprend son travail à la clinique. S'en suit une période de stabilité un peu plus longue de presque 1 an où elle obtient un poste fixe à la clinique. Pour des raisons de planning, elle devra rester 2 mois sans travail avant de prendre ses fonctions.

Quinze jours avant sa prise de fonction, Mme B est hospitalisée en urgence par le biais de SOS médecin, car « elle se sent délirer ». Nous sommes en mai 89, cela fait 8 ans que Mme B est sous lithium, un an qu'elle est sortie de la clinique de Guérande, c'est sa première hospitalisation dans son secteur. Le diagnostic retenu est celui d'état mixte chez une patiente étiquetée cyclothymique. Cependant, des symptômes schizophréniques sont déjà repérés, à savoir : propos sub-délirants (elle pense que la guérison est l'équivalent d'une ascension), idéalisations, bizarreries comportementales et aspects déficitaires. La patiente évoque déjà des propos confus autour de problèmes d'homosexualité, qui seront plus tard une thématique récurrente. La réintroduction du lithium, manifestement arrêté vu la lithiémie à l'entrée, associée au LYSANXIA et au NOZINAN permet rapidement de juguler l'épisode et une sortie est proposée 2 mois après son admission. La prise en charge ambulatoire se résume alors à des entretiens médicaux réguliers et Mme B retourne vivre chez ses parents.

Non sans difficultés, Mme B reprend son travail à la clinique. Elle est maintenant titulaire d'un poste fixe, ce qui lui permet d'envisager de reprendre un logement individuel. Elle fait alors les démarches et avec l'appui de son père, trouve rapidement un appartement qu'elle intègre dès novembre 89 (3 mois après sa sortie). Mais très vite les choses se compliquent, la patiente devient très agressive sur son lieu de travail et présente de grandes difficultés à s'autonomiser chez elle. Elle vit très mal les visites de sa mère, qui prennent alors une dimension persécutoire. En janvier 1990, soit 5 mois après la dernière hospitalisation, elle accepte une nouvelle hospitalisation pendant laquelle elle refuse de voir son père sans donner de raison et exprime des propos très agressifs vis à vis de ses parents, le tout est sous-tendu par des idées délirantes de persécution. Elle évoquera aussi d'autres propos délirants, à savoir : l'effet produit par le regard d'un jeune homme qu'elle a croisé une fois dans sa cage d'escalier alors qu'elle prenait son courrier. Ce regard lui a permis de se sentir reconnue. Dès le premier instant, elle a su qu'il était quelqu'un de bien, qu'il avait des sentiments pour elle et qu'ils se marieraient un jour. Même si la conviction n'apparaissait pas comme totale à l'époque, cette thématique érotomaniaque perdurera, elle aussi, pendant longtemps.

Cependant, le contenu hospitalier semble bien rassurer la patiente, qui se stabilise assez vite. On parle de décompensation psychotique réactionnelle au retour en logement individuel et au conflit avec les parents. L'hospitalisation est donc courte et la patiente sort au bout d'une dizaine de jours pour retour à domicile. Son traitement est alors : THERALITHE 3-0-2-1/2, NOZINAN 50 mg/j, LYSANXIA 20 mg/j.

Bien qu'il persiste un léger état de tension psychique et que les conflits avec les parents soient à peine désamorcés, Mme B veut reprendre le travail quasiment instantanément après sa sortie. Les choses se dégradent donc très vite et Mme B doit bientôt être réhospitalisée. Cela fait juste un mois qu'elle est sortie. Nous sommes en février 1990.

La symptomatologie thymique est alors modérée et se sont les éléments psychotiques qui sont au premier plan. Son discours est teinté d'éléments mégalomaniaques et d'un sentiment de toute puissance qu'on ne peut intégrer, vu l'humeur, dans le cadre d'un état maniaque ou hypomane. Dans le service elle devient fuyante, reste à distance des soignants comme des soignés. Elle finit par s'isoler, paraît tendue, crispée, devient interprétative. Le traitement doit donc être modifié. Elle reçoit maintenant 300 mg de SOLIAN en remplacement du NOZINAN, et le lithium : THERALITHE 3-0-2-½. Elle est nettement

améliorée par cette nouvelle option thérapeutique et en une quinzaine de jours, paraît plus détendue, le contact est meilleur lors des entretiens et en dehors. Elle critique alors ses propos. Les permissions organisées se passent bien et la sortie peut être envisagée au bout de 3 mois d'hospitalisation.

Elle sort avec comme traitement : SOLIAN 300 mg/j rapidement passé à 150 après la sortie, THERALITHE 3-0-2, ROHYPNOL 1 le soir, LYSANXIA 10 2 le soir. Elle reprendra le travail et conservera l'activité peinture du service, à laquelle elle s'était inscrite pendant son hospitalisation.

Neuf mois après sa sortie : réhospitalisation. Nous sommes en janvier 1991, la patiente à 28 ans, elle vit seule en appartement et travaille à tiers-temps. Mme B est adressée par SOS médecins pour troubles du comportement avec propos délirants. Elle paraît fatiguée, sa présentation est négligée, son habillement désorganisé. Sa pensée est franchement tangentielle. Il existe des idées délirantes essentiellement à thème érotomaniaque avec mécanisme interprétatif et sous-tendues par un automatisme mental. On distingue également des thèmes de persécution. L'objet du délire érotomaniaque est ce jeune homme qu'elle a croisé il y a deux ans et qu'elle n'a jamais revu depuis. Elle est toujours persuadée de l'épouser un jour. Dans le même registre, elle se croit enceinte, alors qu'elle avoue n'avoir jamais eu de relations sexuelles et que le dosage des bêta-HCG est négatif. Des hallucinations céphalées sont suspectées. Son jugement autour de ces thèmes est très perturbé. Sa conviction est maintenant totale.

Pendant l'hospitalisation, le lithium est poursuivi, l'augmentation du SOLIAN sans effet, de même que l'introduction du TERCIAN à visée sédatrice. Le délire reste présent. La patiente évoque à nouveau l'histoire de cet externe des hôpitaux qu'elle a connu platoniquement à l'âge de 19 ans. Elle pense toujours qu'il s'est suicidé. Cette histoire semble interférer avec celle du jeune homme croisé dans la cage d'escalier. Par contre, l'humeur reste stable. Aussi, le traitement doit-il être modifié : HALDOL 30 mg/j et NOZINAN 30 mg/j, associé au lithium. Après l'introduction de ce traitement, elle conservera des propos bizarres pendant plusieurs jours et voudra notamment se faire exorciser.

Finalement, le délire finit par céder une semaine après l'introduction de l'HALDOL et Mme B pourra bientôt critiquer ses propos au sujet du jeune inconnu. La stabilité la patiente

permet d'organiser sa sortie. Son traitement est alors : HALDOL 30 mg/j, NOZINAN 25 mg/j et THERALITHE 2-0-2. Après la sortie le traitement de Mme B sera modifié par le psychiatre libéral qui la suit, en remplaçant l'HALDOL par l'ORAP 4, 1 le soir. Nous n'avons pu retrouver les raisons de ce changement. La patiente semble alors stabilisée. Son suivi se résume aux entretiens médicaux réguliers. Cet intervalle libre durera un an, pendant lequel elle reprendra le travail.

En 1992, elle demande à être hospitalisée, mais il n'y a pas de franche décompensation. Mme B est plutôt sur un versant dépressif face à ses difficultés relationnelles au travail. Il semble que ce soit la première fois. Elle est alors très interprétative par rapport au comportement et aux paroles des autres. Son apragmatisme et son isolement en dehors la font aussi beaucoup souffrir. Rapidement rassurée par cette hospitalisation, elle demande sa sortie au bout d'une dizaine de jours. Le traitement n'est guère modifié, elle reçoit maintenant : THERALITHE 2-0-2, ORAP 4 0-0-1, VALIUM 5 1-0-0 et MEPROMIZINE ½ le soir. Elle retourne donc chez elle, reprend son travail, ainsi que son suivi ambulatoire. S'en suit une période de 4 ans où la patiente reste stable. Les thérapeutiques sont inchangées et la patiente se maintient à l'extérieur. Nous n'aurons que peu d'information sur la prise en charge réalisée pendant cette période, si ce n'est que la patiente était suivie par son psychiatre libéral et que l'équilibre était précaire, voire impossible sans l'aide de ses parents qui l'assistaient de plus en plus.

En mars 1996 son psychiatre l'adresse à nouveau pour décompensation. Finalement l'état psychique de la patiente reste canalisable et semble plutôt à mettre en lien avec une réorganisation de son travail (changement de poste et de collègues), qu'avec une décompensation authentique. Pendant cette hospitalisation, le traitement sédatif est augmenté. La patiente a maintenant du LEVOTHYOX 25 1cp½/j suite à une hypothyroïdie sur nodules bénins, THERALITHE 0-0-3, TERCIAN gtte 20-0-25 et ORAP 1 0-0-2. Là aussi, elle se restaure vite et demande une permission dès la première semaine. Celle-ci se déroule bien et rassure la patiente qui demande alors sa sortie. Elle sort au bout de 15 jours d'hospitalisation et reprendra les mêmes habitudes de vie qu'avant.

On assiste ensuite à une seconde période de 4 ans sans hospitalisation dont nous n'avons pas d'information hormis une intervention pour thyroïdectomie en août 1999. Mais en février 2000 la patiente doit à nouveau être hospitalisée pour un état d'agitation avec

propos délirants autour des thèmes habituels. Même si cette décompensation délirante apparaît alors comme brutale, il semble que le délire évoluait à bas bruit depuis quelques temps (plusieurs mois). Mme B posait de plus en plus de difficultés à la clinique. Outre certains comportements qui paraissaient inadaptés (agressivité envers l'équipe), elle avait aussi investi un jeune stagiaire qui, comme tout stagiaire, devait quitter le service. Elle avait alors essayé de le joindre à plusieurs reprises, sans succès. Elle avait un projet de vie commune à lui proposer. Ce qui faisait évoquer un condensé des histoires de son ami d'enfance étudiant en médecine et de l'inconnu avec qui elle avait voulu se marier. De plus, elle présentait pendant cette période des troubles du sommeil et un état de tension psychique important, probablement en lien avec l'activité délirante.

A son entrée dans le service la patiente est délirante, méfiante et réticente. Elle ne veut pas réexpliquer les raisons qui l'ont amenée à l'hôpital, arguant qu'elle les a déjà racontées à plusieurs reprises. Elle est agressive et finit par être isolée après avoir agressé une infirmière. Par contre, il n'est pas retrouvé d'éléments thymiques francs.

Le THERALITHE, qui avait été arrêté par la patiente est repris et associé à la prescription de neuroleptiques (antiproductifs et sédatifs). Ceci permet une certaine amélioration de la symptomatologie. La patiente reconnaît bientôt le caractère inadapté de son comportement vis à vis de ce jeune homme et le critique. De même, elle évoque assez clairement ses difficultés au travail où elle avoue ne plus être à la hauteur par moments et explique qu'elle n'arrive plus à gérer son appartement sans l'aide de ses parents. Une proposition de prise en charge de secteur lui sera proposée, avec notamment des visites à domicile. Au bout d'un mois et demi et devant une bonne stabilisation de la symptomatologie, la sortie est prononcée. Nous sommes en avril 2000. Son traitement est maintenant : THERALITHE 1-1-1, LEVOTHYROX 150µg le soir, HALDOL 20 mg/j, TERCIAN 250 mg/j. Pour l'instant, il est convenu qu'elle ne reprenne pas le travail et que ses parents l'accueillent quelques temps.

De fait, son état ne permettra pas la reprise du travail et rendra le retour en appartement difficile. De ses comptes bancaires à l'entretien de l'appartement, ce sont ses parents qui gèrent tout. Au vu de la situation le père demande une tutelle en mai 2000. En juin, soit deux mois après sa sortie, Mme B est à nouveau hospitalisée pendant une dizaine de jours. Sans franche décompensation, la patiente demandait à être hospitalisée car elle

n'arrivait plus à rester seule chez elle. De plus, la clinique la relançait de plus en plus fréquemment pour savoir si, et quand, elle allait reprendre le travail. Elle ne s'en sentait plus capable, ce qui l'angoissait beaucoup. Pendant cette courte hospitalisation, seul le traitement sédatif fut augmenté. A sa sortie, Mme B ne reprend pas son travail. Elle reste tributaire des ses parents et a beaucoup de mal à se maintenir chez elle.

En décembre 2000, cela fait maintenant 10 mois que Mme B n'a pas repris le travail et 6 mois qu'elle est sortie de l'hôpital. Pour la clinique, il commence à être question d'un licenciement. De plus, le médecin du travail, la juge maintenant inapte à reprendre en tant qu'aide soignante. Il lui conseille alors un poste d'ASH, éventuellement aménagé. L'employeur est quant à lui très réticent pour ceci et l'informe que de toutes façons, il n'a pas un tel poste à lui proposer. Bien sur, Mme B ne supporte pas cette situation, les angoisses se réactivent et la patiente exprime des idées suicidaires qui imposent alors une hospitalisation en urgence.

A l'entrée, Mme B est franchement discordante. Elle présente des stéréotypies gestuelles avec notamment un balancement du tronc. Des barrages sont relevés dans son discours. Elle est extrêmement angoissée. La présentation est telle que le médecin doute dans ses comptes rendus de sa qualification d'aide soignante. Les propos relatifs à son ami d'enfance sont à nouveau évoqués par la patiente. Les idées suicidaires, sans velléité ni passage à l'acte, sont rattachées par la patiente à un sentiment de solitude important. De même, le constat de son apragmatisme grandissant et de son incapacité à vivre sans l'aide de ses parents entretient ces idées. Cependant, on ne peut pas parler d'épisode dépressif.

Durant cette hospitalisation, le traitement est modifié et l'HALDOL est remplacé par du RISPERDAL 2 mg 1-0-1. Ceci, associé à une clarification de la situation professionnelle de la patiente, a pour effet de la voir rapidement rassurée. Elle est alors moins discordante, les idées suicidaires sont mises à distance. La patiente réalise alors des sorties dans le parc puis des permissions chez elle. Celles-ci se passent bien, une sortie est alors organisée et Mme B retourne vivre dans son appartement après 3 semaines d'hospitalisation. Le traitement de sortie associe : THERALITHE LP 400 1-1-1, LEVOTHYROX 150µg/j, TERCIAN 100mg/j, RISPERDAL 4mg/j, IMOVANE 1 au coucher.

En 2001, un suivi de secteur avec VAD est à nouveau mis en place sur sollicitation des parents. La patiente est maintenant suivie par un psychiatre du service depuis quelques mois. Une prise en charge au CATTP est programmée. Elle prend aussi contact avec l'association « recherche et rencontre ». La patiente sera réhospitalisée 2 jours, devant une majoration des angoisses, rapidement jugulée par le traitement. Elle ne reprendra pas le travail de l'année. En janvier 2002 la patiente est hospitalisée pendant un mois pour raptus anxieux en lien avec la reprise du travail qui se profilait. Alors qu'elle idéalisait beaucoup la reprise du travail auparavant, elle commence à la craindre de plus en plus. Après sa sortie, elle va vivre quelques temps chez ses parents, son appartement étant en travaux : son père avait décidé de le rénover pour qu'il soit plus agréable pour sa fille.

En juin 2002, Mme B est toujours suivie au CMP, bénéficie d'une prise en charge pluri-hebdomadaire au CATTP et fréquente « recherche et rencontre ». Elle souffre essentiellement d'angoisses psychotiques et dit être envahie par des idées de mort par moments. Cet état l'amènera à être admise en hôpital de semaine. L'hospitalisation ne durera qu'une semaine, l'évolution étant rapidement favorable dans l'unité. La patiente se dit rassurée et ne se plaint plus d'idées suicidaires. Son traitement de sortie est alors : THERALITHE 1g/j, RISPERDAL 2 mg le soir, TERCIAN 25 ½-0-1, LEVOTHYROX 1-0-0, THERALENE 30 gttes le soir.

Cependant, dès la sortie les angoisses réapparaissent. Le traitement sédatif est augmenté, mais Mme B doit à nouveau être hospitalisée une semaine après sa sortie. Nous sommes en juillet 2002, la patiente a maintenant 40 ans et vit chez ses parents. Elle n'a plus de voiture, est sous tutelle et à l'évidence, va bientôt perdre son travail. L'idée de vivre seule lui est devenue insupportable. La vie à l'extérieur n'est plus possible, trop angoissante. Chaque tentative de sortie avec le CATTP se solde par un échec, Mme B se rétractant à chaque fois.

Aux entretiens dans l'unité, Mme B exprime des affects dépressifs en rapport avec sa situation sociale et sa perte d'autonomie. D'autres symptômes dépressifs commencent à apparaître. Le bilan thyroïdien est normal. La patiente est éreintée par ses ruminations et son angoisse. Ses préoccupations la rendent incapable de se concentrer. Elle s'isole, devient clinophile. On note un pragmatisme grandissant. Les idées suicidaires apparaissent maintenant de façon impulsive. Le maintien en HDS n'est plus possible et la patiente doit être

transférée dans l'unité d'admission, plus contenante. Ceci n'empêchera pas d'assister à la première tentative de suicide de la patiente qui, profitant que la porte du service venait d'être ouverte par une stagiaire, bouscula cette dernière et se jeta dans la cage d'escalier. Elle retombe alors sur la verrière de sécurité qui surplombait la cage, sans faire la chute de 2 étages. Le passage en CSI, l'instauration d'un traitement antidépresseur et l'augmentation du traitement sédatif et neuroleptique permettront une relative amélioration, mais n'empêcheront pas de voir réapparaître les ruminations et les impulsions suicidaires.

Lorsque Mme B évoque ses ruminations, ses propos sont délirants. Bien qu'elle fasse une description assez pertinente de son état psychique, elle en a une interprétation erronée. Elle rattache cet état à la mort de son ami il y a 20 ans (l'étudiant en médecine) et exprime des idées de culpabilité délirante à cet égard. Elle ne peut s'empêcher de penser que ce qui lui arrive prouve bien qu'elle est responsable de la mort de ce jeune homme. Ce qui la conforte dans son idée initiale qu'il s'est suicidé à cause d'elle. Elle est comme maudite. Ce qui expliquerait peut-être les propos qu'elle a tenu 10 ans plus tôt, où elle voulait se faire exorciser et traduirait alors l'évolution à bas bruit depuis 10 ans d'idées de damnation. De plus, apparaissent aussi des préoccupations morbides ayant trait à l'acte sexuel, elle s'accuse de fantasmes homosexuels vis à vis de ses voisines de chambre successives et incestueux par rapport à sa mère. Il faudra mettre en place toute une série de mesures tant institutionnelles que chimiothérapeutiques pour permettre à la patiente de sortir de cet épisode mélancoliforme et de mettre à distance ses idées suicidaires.

A la fin du mois d'août 2002, cela fait un mois que la patiente n'a plus de rumination, ni d'idée suicidaire. Elle paraît détendue. Elle a repris les activités au CATTP, la permission organisée avant sa sortie s'est bien passée. Une sortie peut donc être organisée. Associée à la prise en charge antérieure, un suivi de secteur est remis en place avec des VAD fréquentes, ce qui contribue à rassurer Mme B. Elle sort donc fin août 2002 au bout d'un mois d'hospitalisation, pour retour chez ses parents qui continuent à l'accueillir. Son traitement est alors : THERALITHE 0-0-2, RISPERDAL 6 mg/j, LEVOTHYROX 125 µg/j, DEROXAT 50 mg/j, NOZINAN 75 mg/j.

Le lendemain de sa sortie, la patiente se défenestre du 2<sup>ème</sup> étage du domicile de ses parents. Elle est alors hospitalisée d'abord en orthopédie, puis en rééducation pendant trois mois. Durant cette hospitalisation elle est suivie dans le cadre de la psychiatrie de liaison. Elle

peut alors dire au psychiatre qui la suit, qu'elle a trompé l'équipe, car même si elle était mieux et qu'elle n'avait plus d'idées suicidaires, elle avait toujours ses ruminations et pensait que le fait de sortir aurait pu lui faire du bien. Elle voulait sortir de toute façon. Pendant cette hospitalisation le traitement antérieur fut reconduit. Au regard de la lithiémie, l'observance semblait bonne. L'état de la patiente était pourtant fluctuant. Tantôt elle avait des propos délirants, tantôt elle les critiquait. Elle réalisera deux tentatives de suicide dans le service de rééducation et devra être hospitalisée en psychiatrie de manière prématurée. Nous sommes alors en décembre 2002.

A son arrivée dans le service, les troubles sont plus d'ordre schizophrénique que thymique. Les ruminations morbides autour de fantasmes homosexuels et incestueux sont toujours présentes. La patiente parle encore du décès de son ami il y a 20 ans. Les impulsions suicidaires restent présentes et sont toujours aussi imprévisibles. Mme B peut passer plusieurs jours sans parler de ses ruminations, en paraissant apaisée et pouvant même parfois arriver à critiquer certains éléments de son délire. Mais cela n'empêche pas de la voir à tout moment réenvahie par ses idées délirantes, prostrée et littéralement sidérée par l'angoisse, à la merci de ses impulsions suicidaires. Le simple fait de voir une voisine rentrer de la douche en peignoir, ou toute autre chose ayant trait à la féminité réenclenche le délire. Les modifications thérapeutiques ne permettent aucunement d'entamer le délire. Des entretiens médicaux et infirmiers réguliers et à heure fixe sont mis en place, des temps d'isolement sont proposés. Il est convenu que la patiente nous interpelle à la moindre anxiété. Ce qui se produit dans un premier temps. Mais le travail institutionnel devient vite inopérant et n'arrive pas à agir sur l'imprévisibilité des crises. Les périodes d'apaisement sont de plus en plus courtes et rares. Seul l'isolement de la patiente permet de désamorcer le processus mais chaque sortie se solde par une recrudescence délirante. Mme B est maintenant franchement discordante et il n'est pas relevé d'éléments thymiques francs. A plusieurs reprises et ce malgré la vigilance de l'équipe soignante, la patiente passera à l'acte dans l'unité (électrocution, tentative de défenestration, tentative de section des 2 carotides). A chaque fois, c'est dans les tous premiers instants de la réactivation délirante que la patiente est passée à l'acte.

Après la dernière TS il est décidé d'introduire la CLOZAPINE pour essayer de diminuer le risque suicidaire chez cette patiente dont la symptomatologie semble plus d'ordre schizophrénique que thymique et dont l'histoire fait évoquer le diagnostic de schizophrénie

dysthymique. La clozapine fut préférée à l'ECT devant la faible participation thymique de cet épisode.

Nous sommes en janvier 2003, la patiente est en CSI, délirante et discordante. L'instauration de la CLOZAPINE s'est faite après arrêt du RISPERDAL, du TERCIAN, du DEROXAT et du lithium, la patiente restant en CSI au début. Il faut une quinzaine de jours, pendant lesquels l'état de la patiente reste très inquiétant, pour atteindre des posologies satisfaisantes (350mg). Après quoi, la patiente devient progressivement plus accessible au dialogue et présente un meilleur contact. Cependant elle reste encore angoissée et paraît assez fuyante en dehors des entretiens. La posologie est donc encore augmentée, jusqu'à 400 mg ; il ne fut pas réalisé de clozapinémie.

L'état de la patiente va alors progressivement s'améliorer d'une manière inespérée. L'angoisse qui l'envahissait disparaît assez rapidement. Le contact devient bon, la patiente est présente pendant les entretiens, elle commence à s'intéresser aux autres patients et à la vie du service. Elle qui avait tendance à s'isoler, commence maintenant à se montrer et se promener dans le service. Les propos délirants, réévoqués pendant les entretiens, sont abordés avec une certaine distance. Les fantasmes homosexuels laissent place à de simples questionnements autour de la sexualité, sans angoisse apparente. Les propos quant au décès de son ami d'enfance sont relativisés et laisse place un peu plus au doute. Les idées autour du lien qu'il pourrait y avoir entre sa maladie et ce décès sont critiquées. Les idées suicidaires ne sont plus évoquées et seront critiquées par la suite. Mme B est sereine et se restructure progressivement. Elle se met bientôt à plaisanter et à jouer aux cartes ou aux jeux de société avec les autres patients.

Parallèlement à cette amélioration, le travail institutionnel redevient opérant, d'autant que la patiente a maintenant des projets adaptés. Elle constate effectivement que la reprise du travail n'est plus possible. De même, elle pense que la vie seule en appartement n'est pas envisageable et que vivre chez ses parents n'est pas une solution. Une demande d'AAH avec orientation COTOREP est réalisée. En parallèle, Mme B prend contact avec l'UNAFAM dans le but de pouvoir vivre dans leur foyer si possible. Une orientation en famille d'accueil est de toute façon proposée par la COTOREP. Un travail auprès des parents est aussi réalisé notamment afin de les informer sur la maladie de leur fille et de les déculpabiliser par rapport à son évolution.

Au bout d'un mois et demi, les premières sorties accompagnées dans le parc sont réalisées. Comme elles se passent bien, des sorties seules puis des permissions chez les parents sont tentées, ce qui paraissait inenvisageable jusque-là. Il ne faudra que quelques semaines de plus, pour que la patiente se sente capable de sortir seule en permission. Elle peut donc maintenant prendre contact avec le CATTP et y aller seule, de même qu'à l'UNAFAM.

En 3 mois l'état de la patiente est tout à fait stable et les idées suicidaires et délirantes ne sont plus évoquées. Son état permet maintenant d'envisager une hospitalisation dans une structure ouverte et son transfert à l'unité de réadaptation pour psychotiques chroniques en avril 2003.

Cette admission ne pose pas de problème les premiers jours. Cependant, le changement de locaux, de médecin et de rythme semble être difficilement vécu par Mme B. Elle avoue être angoissée par moments, mais les entretiens infirmiers la rassure. Dans cette unité, elle reste finalement relativement stable et continue ses activités régulières au CATTP et à l'UNAFAM, même s'il lui arrive parfois de repenser à ses idées délirantes. Ces moments d'angoisse sont par contre beaucoup moins intenses et fréquents qu'avant. La patiente arrive assez bien à les juguler. De même, il n'y a pas d'impulsion suicidaire.

Cependant, au bout de deux mois, dans un moment d'angoisse important, elle commet un nouveau geste auto-agressif, mais beaucoup moins grave que les derniers. Elle est isolée peu de temps et il est décidé d'augmenter la posologie de CLOZAPINE à 500 mg/j. C'est finalement cette posologie qui stabilisera la patiente.

En février 2004, cela faisait presque 9 mois qu'elle n'avait pas eu un seul de ces moments d'angoisse. Dans l'unité, elle était asymptomatique, hormis les aspects déficitaires séquellaires d'un processus maintenant ancien. Il n'a jamais été question d'idées délirantes, ni suicidaires pendant ces 9 mois. Elle participait toujours aux activités du CATTP et à l'UNAFAM. Une place se libérant au foyer de l'UNAFAM, le projet put aboutir et Mme B quitta le service définitivement. Son intégration au foyer s'est alors déroulée sans encombre, la patiente connaissant bien la structure et ayant le projet de l'intégrer depuis le début.

Cela fait maintenant plusieurs mois qu'elle a intégré le foyer, elle occupe ses semaines entre les activités au sein du foyer (art plastique, peinture) et celles du CATTP (balnéothérapie, chant, etc.). Son comportement est adapté, elle dit se reposer régulièrement.

Elle n'a comme traitement que :

Clozapine 500 mg/j,

Levothyrox 125 1/j,

Rivotril 2 mg 3/j.

Chez cette patiente, la surveillance hématologique n'a jamais révélé de perturbation. Il n'a jamais été constaté de prise de poids ou d'autre effet secondaire classique de ce traitement.

La première situation clinique illustre l'intérêt de la clozapine dans un cas assez typique de schizophrénie résistante aux traitements. Chez cette patiente, le diagnostic de schizophrénie ne faisait aucun doute, l'efficacité des thérapeutiques sur la symptomatologie positive était partielle, voire nulle avant l'introduction de la clozapine. Nous avons pu constater avant la mise en place de ce traitement, la difficulté du travail institutionnel, ses échecs et la dépendance de la patiente au milieu hospitalier (plus de trois ans d'hospitalisation sur 6 années d'évolution).

C'est le constat d'une absence totale de réponse aux traitements qui a motivé le recours à la clozapine. L'indication était effectivement formulée comme telle par l'AMM à l'époque. Cela correspondait à l'utilisation classique du produit. C'est ainsi, que ce traitement a été introduit au bout de 6 années de prise en charge difficile. Nous avons alors constaté l'efficacité surprenante de ce produit chez cette patiente dont les symptômes résistaient pourtant aux autres thérapeutiques.

Outre les effets sur la symptomatologie positive et la dimension agressive, nous sommes surpris par l'évolution générale de la patiente. La durée et le nombre des hospitalisations se sont considérablement réduits. La présentation de la patiente contraste avec celle des premières années de prise en charge. Le travail institutionnel est devenu opérant, les projets ont pu être mis en place ; Mme A est devenue autonome. Notons enfin que ce résultat a été obtenu en monothérapie.

En 2004, la formulation de l'indication de la clozapine a changé et s'est considérablement élargie. Comme nous l'avons déjà évoqué, elle n'est plus réservée aux cas de non-réponse, mais concerne maintenant les situations de réponses partielles et non satisfaisantes. En nous référant à cette nouvelle indication, la clozapine aurait pu être mis en place 4 ans plus tôt chez cette patiente, lors de l'hospitalisation de 1990. Cela faisait 2 ans que la patiente restait plus ou moins délirante malgré le traitement et le produit était disponible. Notre objectif n'est pas d'invalider la prise en charge réalisée à l'époque, mais plutôt de mettre en exergue le gain que peut représenter pour les patients cette nouvelle formulation de l'indication du produit. Ainsi au regard de cette nouvelle indication, que pourrait-on dire d'un point de vue éthique, si un tel délai était encore observé de nos jours ? Y-a-t-il lieu de n'utiliser ce produit toujours qu'en dernier recours ? Ou peut-on modifier les mentalités et actualiser les données sur ce traitement ?

Ceci nous amène à évoquer le premier objectif de ce travail : mettre l'accent sur cette nouvelle formulation de l'indication de la clozapine, réactualiser les connaissances concernant les effets du produit sur les symptômes psychotiques du schizophrène et faire le point sur les agranulocytoses sous clozapine. Ceci aura pour but d'envisager le recours à ce traitement en connaissance de cause et peut-être plus précocement dans la prise en charge de patients dont la persistance des symptômes entrave considérablement l'évolution.

Il existe cependant d'autres arguments en faveur de l'introduction de la clozapine, dont le deuxième cas clinique illustre l'un d'entre eux. Le deuxième cas clinique correspond à une situation un peu moins classique : à l'instar du premier, il ne concerne pas une situation typique de résistance aux traitements chez un patient présentant une schizophrénie paranoïde, mais décrit un essai thérapeutique dans une indication pas encore reconnue en France mais validée aux Etats-Unis : la prévention du risque suicidaire du patient schizophrène (ici dysthymique). En effet, dans ce cas, au-delà de la symptomatologie psychotique qui semblait certes mal répondre aux traitements, c'est bien le risque suicidaire qui a motivé l'introduction de la clozapine. Nous avons alors pu constater l'intérêt du produit dans la prise en charge du risque suicidaire et dans la prévention des mouvements thymiques de la schizophrénie dysthymique, ainsi que ses effets sur les symptômes psychotiques.

Ce cas introduit une autre approche de l'utilisation de la clozapine. Il s'agit de la prise en compte, dans la balance décisionnelle, des effets de ce traitement sur d'autres symptômes que les symptômes psychotiques et de les rallier à la mauvaise réponse aux traitements comme autant d'arguments en faveur de son indication. Ceci représente le deuxième objectif de notre travail : mieux connaître les symptômes cibles (autres que psychotiques) du produit, afin d'évaluer au mieux l'intérêt de la clozapine chez tel ou tel patient. Un rappel pharmacologique permettra alors de faire quelques liens entre profil d'action clinique et profil d'action pharmacologique.

Dans une première partie nous aborderons les indications de la clozapine et préciserons alors la notion de schizophrénie résistante.

La seconde partie concernera les généralités sur ce produit. Nous aborderons les aspects historiques du développement des neuroleptiques et plus particulièrement l'histoire singulière de la clozapine. Nous évoquerons ensuite la notion d'atypicité et détaillerons la pharmacologie et les hypothèses neuropharmacologiques formulées autour de ce traitement.

La troisième partie sera consacrée aux effets cliniques de la clozapine. Nous préciserons ses effets sur les symptômes psychotiques en nous centrant sur les aspects pratiques. Le second volet de ce chapitre décrira les autres perspectives cliniques envisageables avec ce traitement. Nous exposerons alors les données les plus récentes de la littérature sur les principaux symptômes cibles de cette molécule.

Le 4<sup>ème</sup> chapitre envisagera le problème des agranulocytoses sous clozapine et les effets secondaires majeurs de la clozapine.

Enfin, nous conclurons sur les intérêts actuels de la clozapine dans la prise en charge du patient schizophrène.

# **INDICATIONS, CONCEPT DE SCHIZOPHRENIE RESISTANTE**

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la clozapine en France a suivi de quelques années l'étude princeps de Kane [53] et date de 1991. Ses indications définies par l'AMM ont été harmonisées au sein de l'union européenne par décision de la commission européenne en novembre 2002. Les trois indications validées du dictionnaire Vidal sont :

- L'intolérance aux neuroleptiques,
- La survenue de symptômes psychotiques chez le patient parkinsonien,
- La résistance aux neuroleptiques, dont les problèmes de définition seront évoqués dans ce chapitre.

## ***I. Intolérance aux neuroleptiques.***

On entend généralement par intolérance aux neuroleptiques, la survenue d'effets latéraux extrapyramidaux dont la sévérité compromet la prolongation du traitement. Ce type d'effet secondaire est identifié comme l'une des principales causes, voire la première cause d'inobservance aux traitements avant l'ère des neuroleptiques atypiques [144]. Les neuroleptiques atypiques, beaucoup mieux tolérés sur le plan neurologique, ont effectivement permis de diminuer les situations d'intolérance et d'améliorer quelque peu l'observance aux traitements des patients schizophrènes. Cependant, ils ne sont pas totalement dénués d'effets sur la motricité et peuvent eux aussi engendrer des syndromes extrapyramidaux. La clozapine peut alors être une alternative intéressante. Ainsi, en cas d'intolérance, on choisira en première intention un neuroleptique atypique autre que la clozapine, à moins que les patients présentant ce type d'effets secondaires ne soient résistants aux neuroleptiques ou qu'il ne s'agisse déjà d'une intolérance à un neuroleptique atypique [93]. On comprend donc que depuis l'avènement des autres neuroleptiques atypiques, l'intolérance aux neuroleptiques est devenue une indication assez rare de la clozapine. Par contre, nous verrons qu'elle est un argument majeur en faveur de l'introduction de la clozapine chez les patients résistants.

L'intolérance aux neuroleptiques peut aussi être vue sous l'angle d'autres effets secondaires, dont les deux principaux sont le syndrome malin des neuroleptiques et les dyskinésies tardives. Les données de la littérature évoquent des effets curatifs de la clozapine sur les dyskinésies tardives et semblent indiquer une moindre survenue de syndrome malin

des neuroleptiques avec ce produit. Les bénéfices qu'apporterait la clozapine dans ces deux situations en ont fait des indications à discuter. Ces questions seront détaillées respectivement au chapitre des effets cliniques et des effets secondaires.

## ***II. Symptômes psychotiques et parkinson.***

La survenue de symptômes psychotiques chez un patient parkinsonien, souvent appelée psychose parkinsonienne, est une complication fréquente des traitements antiparkinsoniens. Elle surviendrait chez 7 à 50 % des patients traités et serait plus fréquente en cas d'atteinte cognitive [107] [144].

Avant l'apparition des neuroleptiques atypiques, la conduite à tenir face à ce type de complication était d'arrêter le dernier traitement mis en place, surtout s'il s'agissait d'un anticholinergique ou d'un agoniste dopaminergique. L'électro-convulso-thérapie (ECT) montre aussi de bons résultats, mais la suspension des troubles psychotiques n'est alors que transitoire et nécessite des ECT de maintenance [107].

La découverte des propriétés antipsychotiques des neuroleptiques atypiques et de leur impact limité sur les symptômes extrapyramidaux a considérablement modifié ces pratiques et l'évolution des psychoSES parkinsoniennes. La clozapine est alors particulièrement indiquée et son profil d'action rend compte du double intérêt du produit dans cette indication (cf. psychopharmacologie).

Par son action antipsychotique essentiellement corticolimbique impliquant peu les récepteurs D2 et la voie nigro-striée, cette molécule permet de diminuer les symptômes psychotiques des patients parkinsoniens sans aggraver leurs troubles moteurs. Inversement, son action singulière « stabilisatrice » de la voie nigro-striée permet une amélioration des troubles moteurs de ces patients, sans engendrer la survenue de symptômes psychotiques.

A ce sujet, une revue de la littérature réalisée par Young en 1997, évoque 90% de disparition totale des tremblements chez les parkinsoniens sous dopathérapie mis sous clozapine à des posologies comprises entre 12.5 et 50 mg/j. Des effets curatifs significatifs sur

les dyskinésies sont aussi notés à des posologies un peu plus élevées, de l'ordre de 75 à 200 mg/j [144]. De plus, on observerait à ces posologies une augmentation des périodes « on-time » (périodes de contrôle adéquat des symptômes moteurs après la prise des traitements dopaminergiques), et une diminution de la durée et de la sévérité des périodes « off-time » (phases de mauvais contrôle des symptômes moteurs entre les prises de traitement). Cet impact encore mal connu de la clozapine sur la voie nigro-striée concernerait aussi l'action curative du produit sur les dyskinésies tardives secondaires aux neuroleptiques [144].

Nous disposons d'une trentaine d'études cliniques concernant l'action antipsychotique de la clozapine dans le cadre des psychoses parkinsoniennes. Une synthèse réalisée par Factor et Friedman en 1997, rapporte les résultats de 25 d'entre-elles [107][41]. Il s'agissait d'une étude ouverte qui regroupait un total de 342 malades parkinsoniens présentant des symptômes psychotiques et bénéficiant de faibles doses de clozapine, généralement inférieures à 50 mg/j. Les résultats montraient une amélioration significative de la symptomatologie psychotique (définie de diverses façons selon les études) dans près de 85% des cas. Dans chaque étude, cette amélioration ne s'accompagnait pas d'aggravation des troubles moteurs et pour certaines, une amélioration de ces derniers était constatée. Ces études restaient toutefois critiquables sur le plan méthodologique.

Cependant, le « Parkinson Study Group » coordonné par Friedman, a conduit en 1999 une étude de méthodologie fiable, randomisée en double aveugle contre placebo, dont les résultats ont confirmé les données des études précédentes [110]. Il s'agissait d'une étude comprenant 60 patients parkinsoniens (moyenne d'âge 72 ans) qui présentaient des symptômes psychotiques depuis au moins 4 semaines. Le groupe sous clozapine recevait des doses comprises entre 6.25 et 50 mg/j (en moyenne 24.7) et les patients des deux groupes conservaient leur traitement antiparkinsonien habituel à dose fixe pendant les 4 semaines de l'étude. L'évaluation clinique se fit à l'aide de la Clinical Global Impression Scale (CGI), de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) et de la Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Au terme de l'étude, le groupe sous clozapine montrait une amélioration significative par rapport au groupe témoin des scores aux trois échelles suscitées. Aucune aggravation du parkinsonisme n'était notée dans le groupe sous clozapine avec de surcroît, une amélioration des tremblements chez certains patients. Par contre, cette étude ne concernait que des psychoses d'intensité « moyenne », pour ne pas mettre en danger le groupe sous placebo. Un patient fut exclu de l'étude pour neutropénie.

Les dernières données [107] avancent 85 à 90% d'évolution satisfaisante des symptômes psychotiques chez les patients parkinsoniens sous clozapine. Les posologies conseillées restent basses, entre 10 à 50 mg/j. La limitation la plus nette à cette alternative thérapeutique serait l'état cognitif du patient, ce d'autant plus qu'une augmentation des difficultés mnésiques et l'apparition de syndromes confusionnels peuvent être notées sous clozapine.

### **III. Schizophrénies résistantes.**

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait qu'un certain nombre de patients schizophrènes résistent aux traitements neuroleptiques ; mais les critères de définition de cette résistance diffèrent sensiblement [138]. Alors que cette notion fut évoquée pour la première fois en 1938 par Bardenat et Sutter, au sujet d'une jeune patiente schizophrène restée « indifférente » au traitement insulinique [7], Kane rappelle dans une conférence de consensus près de 65 ans plus tard (juin 2003), qu'il n'existe toujours pas de critère validé permettant de définir la résistance aux neuroleptiques [58]. Après avoir développé les différents modèles de définitions, l'évolution du concept de schizophrénie résistante et les problèmes méthodologiques que soulève cette question, nous mettrons en exergue les difficultés d'élaboration d'une définition objective applicable en pratique clinique et la conséquence de l'utilisation d'une telle définition pour l'indication de la clozapine. Nous envisagerons ensuite la nouvelle recommandation du dictionnaire Vidal concernant l'utilisation de ce produit et quelques données sur la schizophrénie résistante.

#### **1) Evolution du concept.**

L'avènement des neuroleptiques au début des années 1950 a littéralement révolutionné la prise en charge des patients schizophrènes et suscité de nombreux espoirs du côté des cliniciens. Ont suivi les grandes campagnes de désinstitutionnalisation des années 1960, mais aussi les premières désillusions face au constat des limites d'efficacité des neuroleptiques. Ainsi, parallèlement au regain d'intérêt pour les méthodes de chocs (cures de Sackel et ECT), allait s'élaborer au début des années 1970 la notion de résistance aux neuroleptiques.

Non sans lien probablement avec la politique de désinstitutionnalisation de l'époque, la résistance aux neuroleptiques fut définie dans un premier temps par la dépendance au milieu hospitalier et les patients non-répondeurs furent ceux dont l'hospitalisation se prolongeait au-delà de deux ans [119]. Cependant, il fut vite reconnu que de tels patients pouvaient être maintenus hospitalisés pour bien d'autres raisons que la résistance aux neuroleptiques. L'intolérance aux traitements et son corollaire l'inobservance thérapeutique ou tout simplement l'absence d'autre alternative dans le champ psychosocial pouvaient, par exemple, être mis en cause. Inversement, la symptomatologie pouvait persister chez certains patients, authentiquement résistants, sans que ces derniers ne relèvent ou bénéficient d'une hospitalisation chronique.

En 1977, LOO et ZARIFIAN [77] apprécient les limites d'efficacité des neuroleptiques et précisent alors la notion de résistance aux traitements. Ils commencent par rappeler que les neuroleptiques sont des traitements stabilisateurs de la psychose et non des traitements curatifs. Ils proposent ensuite un délai de trois mois sans réponse satisfaisante avant d'évoquer une résistance aux neuroleptiques. Enfin, ils distinguent deux grandes catégories de résistances, primaire et secondaire, selon la réponse initiale de ces patients aux neuroleptiques. A cette époque, seule la persistance de symptômes positifs malgré un traitement adéquat était retenue comme critère principal [109]. Plus précis, ce point de vue n'en était pas moins incomplet, ne prenant en compte qu'une partie de l'ensemble symptomatique de la pathologie schizophrénique.

En 1980, Crow propose d'opposer les schizophrénies productives de type I, avec une bonne réponse aux traitements, aux schizophrénies déficitaires de type II, pour lesquelles les neuroleptiques semblent peu efficaces. Cette typologie sera affinée par Andreasen [3], selon un continuum symptomatique entre formes positives et négatives.

Dans une approche plus intégrative, d'autres critères basés sur le niveau de réduction des scores aux échelles d'évaluation clinique et psychosociale furent proposés [109]. Cependant, même si cette approche évaluait un plus large spectre de la maladie schizophrénique, elle restait partielle. En effet, quand bien même un patient montre une amélioration clinique globale, s'il persiste après traitement des symptômes entravant considérablement son fonctionnement, il ne s'agit pas alors de simples symptômes résiduels et on ne peut parler de réponse clinique satisfaisante.

### a) Critères de Kane

La première définition rigoureuse du concept de résistance aux neuroleptiques fut réalisée dans le cadre de la recherche clinique. En 1988, Kane coordonne une étude sur les effets de la clozapine dans les schizophrénies résistantes et se heurte aux problèmes de définition de la résistance. Dans un souci méthodologique, il propose alors des critères objectifs et reproductibles qui resteront une référence en la matière [53]. Ces critères sont au nombre de 4 :

1. Persistance de symptômes positifs avec un score supérieur ou égal à 4, à au moins deux des 4 items suivant de la BPRS :
  - Comportement hallucinatoire
  - Méfiance
  - Pensées inhabituelles
  - Désorganisation conceptuelle.
2. Pathologie évolutive avec un score total supérieur ou égal à 45 à la BPRS ou 4 à la CGI.
3. Pas de période de « *good functioning* » pendant les 5 dernières années, qu'on pourrait comprendre comme : « symptomatologie ne permettant pas une vie sociale, personnelle et professionnelle satisfaisante et épanouissante ».
4. Le tout, malgré un traitement adéquat qualifié par trois séquences de traitements neuroleptiques d'au moins deux classes différentes, à des posologies supérieures ou égales à 1000 mg de chlorpromazine équivalent, pendant une période d'au moins 6 semaines ; chaque séquence se traduisant par une absence de réponse symptomatique qui est définie par une amélioration du score à la BPRS de moins de 20%, soit un score total supérieur à 35. Hors intolérance, une des séquences devait comprendre l'halopéridol à des posologies supérieures à 60 mg/j.

Ces critères requièrent donc l'association d'une maladie évoluant au long cours et la persistance de symptômes positifs malgré un traitement adéquat.

Quelques années après l'élaboration de cette définition, le quatrième critère fut quelque peu remanié. Les neuroleptiques étant considérés comme interchangeables en terme d'efficacité par les auteurs anglo-saxons (avec seulement 5% d'effets bénéfiques lors d'un switch entre deux neuroleptiques conventionnels), ces derniers furent amenés à ne plus proposer que deux séquences de neuroleptiques de classes différentes, avant d'évoquer la résistance [32].

De même, la posologie de 1000 mg/j de chlorpromazine équivalent semblait trop importante. Sachant que seulement 400 mg/j de chlorpromazine suffisent pour bloquer 80 à 90% des récepteurs D2 et qu'une augmentation des posologies n'entraînerait aucun effet bénéfique supplémentaire mais s'accompagnerait d'une majoration de la toxicité du produit et donc des effets secondaires, une posologie comprise entre 400 et 600 mg/j fut préconisée [32].

### **b) Critères initiaux du dictionnaire Vidal.**

Les critères initiaux de définition de la résistance du Vidal ont été calqués sur ceux de Kane et leur remaniement. Ils définissaient la résistance comme : « *L'absence d'amélioration clinique ou sociale malgré la prescription d'au moins deux neuroleptiques successifs prescrits à des posologies élevées pendant au moins 6 semaines, chez des patients schizophrènes chroniques sévères, dont la maladie évolue depuis au moins deux ans ; ces patients restant étroitement dépendant du milieu hospitalier* » [140].

La résistance était donc définie par l'absence totale de réponse, selon un modèle catégoriel dichotomique répondre / non-répondeur. Or, l'expérience clinique montre que la réponse aux traitements s'échelonne le long d'un continuum allant de la rémission complète à la non-réponse, en comprenant différents niveaux de réponses intermédiaires. L'abord catégoriel constituait à cet égard une approche très partielle de la réponse aux traitements et certains auteurs ont alors proposé de définir la résistance en rendant compte de l'hétérogénéité de la réponse clinique. La définition du Vidal restera cependant en vigueur pendant plus d'une dizaine d'années.

### **c) Les 6 niveaux de réponse de May et Dencker.**

May et Dencker furent les premiers en 1988 à systématiser les niveaux de réponse aux traitements des patients schizophrènes [137]. Ils les évaluèrent en se basant sur les temps de réponse, l'ensemble des moyens mis en œuvre et l'importance de la rémission clinique et sociale. Dépassant ainsi le cadre strict de la chimiorésistance, ils ont défini 6 niveaux de réponse récapitulés comme suit : (cf tableau 1)

Tableau 1 : les 6 niveaux de réponse de May et Dencker.

NIVEAUX	REONSE
1	---> Rémission totale en 1 semaine (quel que soit le traitement)
2	---> Réponse au traitement antipsychotique en moins d'un mois  ---> Rémission clinique permettant un retour à la situation sociale antérieure
3	---> Bonne réponse au traitement antipsychotique en moins d'un mois mais avec persistance de signes résiduels  ---> Rémission sociale permettant un retour à la situation antérieure mais avec des possibilités moindres pour étudier et travailler
4	- ---> Amélioration lente et incomplète (pas de rémission clinique)  ---> Nécessité d'un programme de réhabilitation après un long séjour à l'hôpital  ---> possibilité de quitter l'hôpital, mais au prix de mesures de soutien et de réhabilitation s'ils doivent vivre en société (rémission sociale partielle)
5	---> Pas de rémission clinique ni sociale malgré - Des traitements antipsychotiques administrés à doses suffisantes pendant 6 mois (ou dont l'observance a du être interrompue en raison d'effets secondaires) - Une prise en charge non médicamenteuse et des programmes de réhabilitation  ---> La sévérité des symptômes résiduels impose le maintien à l'hôpital ou dans une autre institution
6	---> Absence totale de réponse après 6 mois de traitement hospitalier ---> Maintien à l'hôpital nécessaire

La résistance correspondait selon ces auteurs aux niveaux 5 et 6.

**d) Les 7 niveaux de réponse de Brenner et Dencker.**

Brenner et Dencker [137] ont caractérisé en 1990, 7 niveaux de réponse thérapeutique à partir des scores minimum à la CGI, la BPRS et l'ILSS (Independent Living Skill Survey de Wallace). Cette dernière évaluait le déficit social et occupationnel dans divers domaines, à savoir : l'alimentation, la propreté, les tâches domestiques, la gestion de l'argent et des transports, les relations sociales et le travail). Il s'agissait d'une approche où la réponse aux traitements était appréciée sur 4 dimensions : signes positifs, signes négatifs, le déficit fonctionnel et les troubles du comportement. A partir d'une synthèse des résultats, ils ont proposé les 7 niveaux suivants :

*Tableau 2 : les 7 niveaux de réponse de Brenner et Dencker*

NIVEAUX	REONSE	CGI	BPRS	ILSS
<b>1</b>	Rémission clinique (anhédonie et autres symptômes résiduels possibles)	Normal	Tous les items <2	Patient ne nécessitant aucune assistance
<b>2</b>	Rémission partielle	2	Aucun item >3	Assistance ponctuelle
<b>3</b>	Résistance légère	3	Pas plus d'un item >4	Difficultés dans au moins deux domaines ; assistance ponctuelle
<b>4</b>	Résistance modérée	4	Deux items à 4 et score global >45	Difficultés dans au moins 4 domaines ; assistance régulière
<b>5</b>	Résistance sévère	5	Un item à 5 ou au moins trois items à 4 et score global >50	Difficultés dans au moins 6 domaines ; assistance régulière
<b>6</b>	Réfractaire	6	Au moins un item à 6 ou deux items >5 et un score global >50	Perturbations dans tous les domaines psychosociaux
<b>7</b>	Sévèrement réfractaire	7	Au moins un item à 7 et tous les autres à au moins 5	Dépendance ; assistance continue ; perturbations graves dans tous les domaines

### **e) Continuum de réponse thérapeutique et approche multidimensionnelle de Meltzer.**

En 1992, Meltzer rappelait dans un article au sujet de l'indication de la clozapine, l'aberration qu'était d'envisager la réponse aux traitements uniquement sous l'angle strict de la chimiorésistance et de son corollaire le modèle dichotomique répondeur / non-répondeur. Pour cet auteur, une approche selon un continuum de réponse thérapeutique était plus adaptée à la pratique clinique. Il précisait alors l'intérêt d'une évaluation multidimensionnelle impliquant entre autre, les aspects symptomatiques (signes positifs et négatifs, conduites agressives et suicidaires, abus de substances, etc.), les fonctions cognitives, la tolérance des traitements, notamment neurologique, le fonctionnement social (vie professionnelle, sociale et personnelle), la compliance aux traitements, le travail institutionnel mis en œuvre, le retentissement familial et social de la maladie, la qualité de vie, etc [85].

Cette approche éludait la question de la définition de la résistance aux traitements, mais avait le mérite de ramener l'évaluation de la réponse thérapeutique et de l'indication de la clozapine au sujet ; c'est à dire qu'il s'agit finalement d'une évaluation au cas par cas. Elle mettait alors l'accent sur les multiples paramètres tant objectifs que subjectifs à prendre en compte.

Il nous semble important de rappeler à ce sujet l'intérêt de considérer les différentes formes évolutives de la maladie et leur pronostic. De même, l'évaluation des moyens thérapeutiques mis en œuvre dans le champ psychothérapeutique, social et de la réadaptation, nous semble être un aspect fondamental.

Un certain nombre de problèmes d'ordre méthodologiques et pratiques peuvent être dégagés à ce stade.

L'absence de consensus sur la pratique des neuroleptiques peut ainsi être évoquée. Qu'est ce qu'une bonne pratique ? Au bout de combien de temps et à quelle posologie peut-on dire qu'un neuroleptique est inefficace ? La notion d'interchangeabilité entre les différents neuroleptiques conventionnels est-elle admissible ? A partir de cela, combien de neuroleptiques faut-il essayer ; lesquels ? Doit-on prioriser certains d'entre eux ? Ces

questions mériteraient d'être précisées, afin de mieux cerner la réponse aux traitements et donc la résistance.

Les limites des systèmes catégoriels et des critères diagnostiques de schizophrénie sont aussi un obstacle. En effet, que dire du diagnostic de schizophrénie chez les patients répondreurs de niveau 1 selon May et Dencker ? Que dire des rémissions spontanées décrites dans certaines études catamnèstiques ?

La limite des échelles d'évaluation et la définition d'une réponse à partir de ces derniers peuvent aussi être mentionnées. Pourquoi 20% d'augmentation à la BPRS ? Peut-on toujours considérer la réponse comme satisfaisante dès lors que le score du patient passe sous la barre de 35 ?

Des questions plus larges sur la notion de réponse aux traitements peuvent aussi être évoquées. Qu'est-ce qu'une rémission chez un patient schizophrène ? La restitution ad integrum est-elle toujours possible chez un patient schizophrène ? Dans quelle mesure la persistance de symptômes résiduels est-elle compatible avec la notion de rémission ?

Au-delà de ces problèmes méthodologiques, le principal problème que pose la définition de la résistance semble selon nous, d'ordre pratique. L'intérêt de définir la résistance de manière rigoureuse est, avant tout, de pouvoir disposer d'une approche objective et reproductible utilisable dans le cadre de la recherche clinique, épidémiologique et thérapeutique. La difficulté majeure réside alors dans l'applicabilité de cette définition à la réalité de la pratique clinique, comme nous allons le préciser dans le paragraphe suivant.

## 2) Difficultés d'élaboration et limites d'utilisation d'une définition objective applicable en pratique clinique.

Nous venons donc de mettre en avant le caractère élastique de la définition de la résistance. Partant d'une définition assez large, ce concept fut rigoureusement défini par Kane dans le cadre d'une étude clinique concernant l'indication de la clozapine dans les schizophrénies dites résistantes. Ce modèle emprunté à la recherche clinique fut à l'origine de la définition du Vidal qui réservait alors l'indication du produit exclusivement aux cas de non-réponse. Cependant, la réalité clinique montrait une réponse hétérogène aux neuroleptiques,

qui amenait les auteurs à constater le caractère inapproprié d'un tel modèle de définition et à proposer d'autres approches moins restrictives pour aboutir au modèle du continuum. Mais l'indication de la clozapine ne fut cependant pas modifiée.

L'appréciation de l'opportunité d'une prescription est pourtant une situation complexe qui doit prendre en compte de multiples données portant sur des plans d'observation hétérogènes (somatique, psychopathologique, social, familial, etc.) et situant le sujet à un moment de son histoire. Cette évaluation diachronique et synchronique guidera alors les choix thérapeutiques dans le cadre d'un temps fondamental : la rencontre clinique entre un patient et le psychiatre responsable de son traitement.

Les instruments variés dont nous disposons pour catégoriser et quantifier les situations cliniques permettent la standardisation nécessaire à la recherche clinique. Mais dans le cadre qui nous intéresse, la rencontre clinique, l'éventail dont nous disposons dans nos grilles d'évaluation ne permet pas d'embrasser la globalité de la situation clinique. Les échelles réalisent une évaluation d'ordre photographique ne prenant pas le patient et son histoire dans leur ensemble. Le recueil des données sémiologiques aux échelles d'évaluation ne fait que juxtaposer les différents éléments relevés. Or, le clinicien doit apprécier des équilibres symptomatiques ; équilibres qui ne sont pas déterminés par une somme de facteurs, mais se situant à la convergence de ces multiples éléments. Enfin, comment rendre compte de manière objective et homogène du retentissement de la maladie pour un groupe de patients, alors qu'à intensité égale nous savons qu'un symptôme n'aura pas le même impact chez l'un et chez l'autre (retentissement d'un tremblement chez un patient exerçant un travail de précision par rapport à un autre exerçant une profession ne requérant pas une motricité fine) ?

Il existe ainsi un hiatus entre d'un côté, la réalité clinique avec sa part de subjectivité, l'approche fine, multidimensionnelle et au cas par cas qu'elle impose, et de l'autre, l'approche objective, ciblée, standardisée et reproductible empruntée à la recherche, qui sera plus restrictive.

C'est dire alors, combien il est difficile de codifier l'utilisation clinique d'un médicament en psychiatrie fonction d'une non-réponse définie selon un modèle emprunté à la recherche. Ce fut pourtant le cas de la clozapine. L'indication de ce produit reposait sur la notion de résistance et les enjeux de l'introduction d'un tel traitement ont conduit les autorités

à définir la résistance de manière objective selon le modèle catégoriel dichotomique répondeur / non répondeur emprunté à la recherche clinique [53]. Le caractère trop restrictif de cette approche n'incitant pas le médecin à réaliser une épreuve thérapeutique avec ce traitement, pouvait ainsi aboutir à une position attentiste chez certains d'entre eux.

L'impact de cette approche dans la pratique quotidienne explique donc en partie pourquoi ce traitement est longtemps resté réservé aux patients réfractaires aux neuroleptiques depuis de nombreuses années et déjà largement inscrits dans le circuit du handicap. Ceci, associé au risque d'agranulocytose, a fait de la clozapine un traitement de dernière intention. Cependant, la nouvelle indication de la clozapine formulée par le dictionnaire Vidal, va considérablement modifier cette donnée et peut-être permettre d'élargir l'utilisation de ce produit.

### 3) Nouvelle formulation de l'indication de la clozapine par le dictionnaire Vidal.

Sortant du modèle dichotomique, cette indication définit le profil de patients susceptibles de bénéficier de ce traitement, plus que la résistance en elle-même. Elle permet l'utilisation de la clozapine en cas « *d'absence d'amélioration clinique satisfaisante, malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante* » [141].

Cette nouvelle formulation, beaucoup plus large, rend ainsi justice aux éléments fins de la clinique dans l'appréciation de l'opportunité d'introduire ce traitement chez un patient. Elle peut dès lors être entendue comme une recommandation. Délivrée d'une indication initiale trop restrictive, le clinicien pourra alors envisager le recours à la clozapine beaucoup plus tôt dans l'évolution du processus schizophrénique de ses patients. Il devra alors s'astreindre à une évaluation rigoureuse du rapport bénéfices / risques, chez et avec chaque patient. C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de pouvoir faire le point sur les avantages et inconvénients de ce produit, au regard des 13 années de recul dont nous disposons depuis sa mise sur le marché.

Cependant, avant d'aller plus loin dans ces considérations, revenons sur l'accent mis dans cette nouvelle formulation de l'indication, sur la nécessité d'essayer au moins un

neuroleptique atypique avant d'envisager l'introduction de la clozapine. Il semble important de faire quelques précisions à ce sujet.

Nous disposons de peu d'études sur la question. Cependant, ayant un spectre d'action plus large comprenant les symptômes négatifs, cognitifs ou affectifs et présentant moins d'effets secondaires, les neuroleptiques atypiques se sont vite montrés intéressants aux yeux des cliniciens et furent rapidement utilisés dans les situations de résistance aux traitements.

Pour les molécules utilisées en France, olanzapine et risperidone ont maintenant toutes deux montré une efficacité supérieure aux neuroleptiques conventionnels chez des patients considérés comme résistants aux traitements [27]. Les critères les définissant étaient cependant beaucoup moins stricts dans cette étude que dans les travaux habituels. De surcroît, il a été démontré dans des études de méthodologie fiable (randomisées en double aveugle) que ces deux molécules étaient comparables à la clozapine en terme d'efficacité, chez ce type de patients [135][13][19][11]. Bien que ces études ne concernaient pas des patients authentiquement résistants, mais plutôt des répondeurs partiels, il convient donc comme le recommande Kane dans une conférence de consensus récente (juin 2003), d'essayer au moins un, voire tous les neuroleptiques atypiques (dont l'éventail est beaucoup plus large aux USA qu'en France) avant d'envisager un relais par clozapine [58]. C'est dans ce contexte qu'a été formulée la nouvelle indication de la clozapine.

Nous opposerons cependant certaines remarques aux données pré-citées. D'abord, il faut souligner le caractère peu sélectif des critères de résistance utilisés dans ces études. D'autre part, depuis l'avènement des neuroleptiques atypiques, les pratiques ont considérablement changé. Ces molécules sont devenues les traitements médicamenteux de choix des patients schizophrènes, surtout au cours des premiers épisodes et il est bien rare à notre époque de prescrire successivement deux neuroleptiques conventionnels en première intention chez un patient schizophrène. La démonstration de l'intérêt des neuroleptiques atypiques après deux tentatives de neuroleptiques conventionnels a donc peu d'intérêt, puisque ces nouvelles molécules sont, de fait, prescrites en première intention. C'est même l'inverse qui se produit désormais en pratique : les neuroleptiques conventionnels sont souvent essayés en cas de réponse insuffisante sous neuroleptiques atypiques.

De plus, leur efficacité au long cours en ont fait des traitements largement prescrits dans la population schizophrène. Mais, fait troublant, 8 et 10 ans respectivement après la mise sur le marché de l'olanzapine et de la risperidone, alors qu'on pourrait s'attendre à une diminution des chiffres de résistance aux traitements puisque ces molécules sont largement prescrites et apparemment plus efficaces, ces chiffres de résistance restent pourtant invariablement les mêmes, soit approximativement 30% des patients schizophrènes [11]. Les neuroleptiques atypiques ne semblent donc pas aussi innovants face à la résistance que ne le laissent entendre les études précitées.

Enfin, des travaux se sont intéressés aux situations de résistance aux neuroleptiques atypiques et à l'efficacité de la clozapine dans ces situations. Ils retrouvent un taux d'efficacité de la clozapine comparable à ceux décrits avant l'apparition des neuroleptiques atypiques, c'est à dire où la résistance ne concernait que les neuroleptiques conventionnels, soit 50 à 60 % de réponses positives [103] [34]. Bien qu'il ne s'agisse pas exactement des mêmes patients, notamment du fait du changement des critères diagnostiques de la schizophrénie, il semble que l'on puisse dire que la résistance aux neuroleptiques concerne les neuroleptiques atypiques et les neuroleptiques conventionnels, dans des proportions assez proches.

Ainsi, en ce qui concerne la résistance aux traitements, l'avènement des neuroleptiques atypiques ne semble pas avoir révolutionné la pratique autant que le laisseraient entendre certaines études.

En conclusion, les multiples définitions élaborées autour du concept de schizophrénie résistante en ont fait une notion difficile à cerner, tant sur le plan clinique que dans le domaine de la recherche. On peut cependant distinguer deux approches. Une approche standardisée, proche de celle des systèmes catégoriels et une approche moins restrictive inhérente à la clinique.

La première aboutira à une définition rigoureuse et reproductible du concept et permettra son étude. Elle permettra notamment de déterminer si la résistance est un épiphénomène au sein de la pathologie schizophrénique, où s'il s'agit d'un phénomène distinct faisant de la schizophrénie résistante un sous-type bien défini au sein des schizophrénies. Dans cette optique, une définition proche de celle de Kane, mais adaptée à la

pratique actuelle, notamment à l'utilisation des neuroleptiques atypiques, mériterait d'être proposée et utilisée dans l'étude des schizophrénies résistantes.

L'autre approche, l'approche clinique, implique une définition plus large du concept pour rendre justice aux éléments fins de la clinique. La définition proposée par le dictionnaire Vidal sous forme d'une recommandation pour l'indication de la clozapine, nous semble alors adaptée à la pratique.

Toute confusion entre les deux approches aboutira, selon nous, à une définition peu opérationnelle dans un domaine comme dans l'autre.

#### 4) Données de la littérature concernant la schizophrénie résistante.

Malgré la difficulté à étudier le concept inhérente aux problèmes de définition, un certain nombre de données sont néanmoins disponibles.

Concernant l'incidence des situations de résistance aux neuroleptiques chez le schizophrène, la littérature s'accorde sur le chiffre de 30% selon les anciens critères de Kane. Cependant, 60% des patients schizophrènes seraient répondeurs partiels et 15% ne montreraient strictement aucune réponse aux traitements [70].

Des facteurs de résistance ont aussi été proposés [49]. Ils sont souvent associés, voire confondus, avec les facteurs de mauvais pronostic de la pathologie schizophrénique. Il convient pourtant de rester prudent quant à leur interprétation, la frontière entre ces deux notions n'étant pas clairement établie. Certains sont liés au patient, à savoir : le sexe masculin, certains groupes ethniques (Afrique, Amérique du sud), une personnalité pré morbide schizoïde, l'évolution insidieuse avec prise en charge tardive et les antécédents familiaux de schizophrénie [137][52][70]. Il existe aussi des facteurs symptomatiques comme l'indifférence affective, les symptômes déficitaires et les dyskinésies tardives [137][52][101]. Par contre, il semble qu'il n'y ait pas de résultats constants associant le nombre ou l'intensité des symptômes et la réponse clinique. Ceci souligne alors la différence qui existe entre sévérité de la maladie et résistance [70]. D'autres facteurs sont liés à la

comorbidité ; notamment l'abus de substance et les troubles affectifs [109]. Des facteurs pharmacologiques ont aussi été proposés, au premier rang desquels on retrouve le défaut de compliance et la mise en place tardive du traitement [137]. Ils sont de loin les plus fréquents. Il serait plus exact de parler dans ce cas de pseudo-résistance. Viennent ensuite des facteurs plus proprement pharmacologiques, à savoir : les problèmes de tolérance pharmacologique, les facteurs faisant diminuer le taux plasmatique des neuroleptiques (cf. pharmacologie, ex : diminution de l'absorption intestinale et augmentation de l'élimination) [101]. Des facteurs organiques et neurobiologiques peuvent aussi être évoqués. On citera alors l'asymétrie ventriculaire droite/gauche [137], l'élargissement ventriculaire, l'atrophie corticale et l'élargissement de la fissure sylvienne [101]. Nous citerons enfin les facteurs environnementaux (familiaux et sociaux), où l'absence d'élément déclenchant avant le début des troubles constituerait un facteur de résistance [101].

Concernant la dichotomie résistance primaire / résistance secondaire, la résistance primaire serait moins fréquente (10 à 20% des cas de résistance), mais de pronostic plus réservé. Elle aurait un déterminisme génétique. La résistance secondaire serait quant à elle d'étiologie neurodégénérative. [70]

Nous allons maintenant aborder quelques généralités concernant la clozapine, notamment l'historique de son développement et les hypothèses neuropharmacologiques élaborées autour de son profil d'action.

# **GENERALITES**

## **I. Aspects historiques** [38][67][59]

### 1) L'avènement des neuroleptiques.

La découverte des propriétés thérapeutiques de la chlorpromazine en 1952, a créé un profond bouleversement dans l'histoire des pratiques psychiatriques. Cette date restera étroitement liée à la naissance de la psychopharmacologie.

L'histoire des pratiques médicales nous enseigne pourtant que l'utilisation de substances destinées à modifier le psychisme des individus est très ancienne. Usuellement, l'on distingue 3 périodes marquant le développement de cette discipline. La période archaïque, qui s'étendrait de l'antiquité à la fin du 18<sup>ème</sup> siècle, une période dite classique, allant du début du 19<sup>ème</sup> siècle jusqu'au milieu du siècle dernier, et la psychopharmacologie moderne, qui commence en 1952 avec l'utilisation de la chlorpromazine en psychiatrie.

De nombreux écrits, parfois anciens, relatent l'utilisation, et les effets psychiques, de tel ou tel principe actif par nos ancêtres. Que ce soit le pavot blanc puis l'opium, les racines de *Rauwolfia Serpenta*, utilisées depuis des millénaires par les Indiens pour traiter la folie ou la belladone, connue pour ses vertus sur le sommeil depuis l'Egypte antique et bien d'autres remèdes encore, (noix vomique, peyotl, feuilles de coca, de tabac, baies de cafier, valériane, passiflore, etc.), toute une pharmacopée empirique, mais de plus en plus précise, s'est mise en place au fil du temps.

L'isolement des premiers principes actifs date quant à lui du début du 19<sup>ème</sup> siècle. Nous pourrons citer par exemple :

- La strychnine extraite en 1818 à partir de la noix vomique,
- Les alcaloïdes de l'opium, en particulier la morphine, isolés la même année,
- La caféine, en 1820,
- L'atropine, extraite de la belladone en 1825,
- La mescaline isolée en 1894 à partir du peyotl, etc.

Dans un second temps, ce siècle verra naître les premiers médicaments de synthèse, dont certains auront des implications en psychiatrie. A partir du brome, Locock propose en 1851 le bromure de sodium dans le traitement de l'épilepsie. Le chloral, synthétisé en 1832, connaît un usage thérapeutique depuis 1869. Synthétisé en 1912, le gardénal sera bientôt à l'origine de nouveaux barbituriques. Entre 1931 et 1933, on synthétise la benzédrine, molécule aux propriétés proche de l'adrénaline et de l'éphédrine. Ce sera la première amphétamine employée en thérapeutique.

Enfin, plus proche de notre sujet, Bovet et Staub découvrent, en 1937 à l'institut Pasteur, les antihistaminiques de synthèse dérivés de la pyridine. Halpern étend leurs recherches aux phénothiazines et synthétise alors la prométhazine (Phenergan). Cette molécule sera prescrite pour lutter contre l'agitation des malades mentaux dans les années 50. Dans le cadre des recherches sur ces antihistaminiques de synthèse, de nombreuses molécules seront ainsi créées et parmi elles, la chlorpromazine. Nous sommes alors en 1950.

A côté de ces découvertes pharmacologiques, cette période fut aussi marquée par l'apparition d'autres procédés thérapeutiques, les méthodes de chocs. C'est ainsi que virent le jour cures de Sackel, chocs électriques et leucotomies, dont le caractère empirique et expérimental, non sans conséquence pour les patients, ne participèrent pas à la bonne image de la psychopharmacologie de l'époque. Mais, les publications sur ces procédés thérapeutiques apportèrent aussi leur contribution à la découverte des propriétés thérapeutiques des neuroleptiques, notamment par l'apport d'arguments concernant l'implication du système nerveux végétatif dans les pathologies mentales.

En 1952, la chlorpromazine existe donc depuis deux ans. Synthétisée par P. Charpentier dans les laboratoires Rhône Poulenc, ses implications thérapeutiques sont peu étudiées et elle reste inexploitée. H. Laborit, physiologiste et chirurgien au Val de Grâce, cherchait à l'époque à partir des découvertes récentes sur le système nerveux végétatif, à produire chez les patients qu'il allait opérer, une déconnexion végétative visant à créer un état d'hibernation artificiel. L'objectif était de diminuer l'anxiété anticipatoire et de potentialiser les anesthésiques. Cherchant une molécule aux effets centraux supérieurs à ceux de la prométhazine (Phenergan), le laboratoire lui fournit alors le 4560RP : la chlorpromazine. Aucune publication n'est disponible concernant les propriétés pharmacologiques de la molécule, même chez l'animal, mais Laborit introduit quand même la chlorpromazine dans la

thérapeutique humaine. Les résultats se montrent très vite concluants et dès février 1952, le chirurgien publie la première communication concernant la chlorpromazine : « un nouveau stabilisateur végétatif, le RP 4560 ». Il y décrit l'usage du produit en anesthésiologie, mais laisse aussi entendre d'éventuelles implications en psychiatrie, en signalant un effet de « désintérêt du patient pour tout ce qui est autour de lui ».

Quelques jours plus tard, ses collègues neuropsychiatres du Val de Grâce, dont le Dr Hamon, publièrent un cas d'agitation maniaque traité par association chlorpromazine et phethidine, puis électrochocs. Les publications ne cessèrent alors de se multiplier.

Les travaux psychiatriques les plus probants vont être ceux de Jean Delay et Pierre Deniker. De mai à juillet 1952, ils publient 6 communications portant sur une quarantaine de malades traités par chlorpromazine en monothérapie, de façon « continue et prolongée », dans des états d'agitation et de psychose. Ils écrivent alors pour la première fois : « une simple chimiothérapie administrée de façon continue et prolongée, utilisant un seul médicament qui détermine un syndrome psychomoteur particulier, est capable de réduire les psychoses de types divers » ; c'est une révolution. D'autres auteurs, dont Deschamps, Ey ou Brisset, publient quant à eux des travaux concernant l'association de la chlorpromazine à diverses techniques.

Les premières publications nord-américaines datent quant à elles, de 1954 (Lehmann). Mais la même année, apparaissent déjà en Europe les premières communications concernant les implications de la réserpine en psychiatrie.

Comme nous l'avons déjà mentionné, la médecine ayur-védique connaissait depuis des millénaires, les vertus dans le traitement de la folie de ce principe actif issu de racine de *Rauwolfia Serpenta*. La réserpine ne fut cependant isolée, qu'en 1952 par les laboratoires Ciba. Initialement, les travaux cliniques étaient exclusivement consacrés au traitement de l'hypertension artérielle. Les spécialistes des maladies cardiovasculaires de l'époque, constatèrent alors le calme dans lequel se trouvaient plongés leurs patients et les effets positifs sur les symptômes psychiatriques qui peuvent accompagner l'hypertension. Ironie du sort, ce ne sont plus cette fois-ci des chirurgiens, mais des cardiologues, qui venaient de découvrir à leur insu une autre molécule aux propriétés qu'on appellera bientôt « neuroleptiques ». Effectivement, le rapprochement fut rapidement fait avec l'action calmante, mais non

hypnotique, de la chlorpromazine. L'expérimentation clinique fut donc entreprise, en France et en Suisse, puis aux Etats-Unis. Les premières publications sont celles de Delay, Deniker, Tardieu et Lamprière, de juillet 1954. Elles faisaient état d'effets similaires à la chlorpromazine, mais à des posologies 4 à 10 fois supérieures à celles utilisées dans le traitement de l'hypertension.

Les communications sur ces deux produits, utilisaient à l'époque diverse dénominations pour les qualifier : ganglioplégiques, neurolytiques, neuroplégiques, psychoplégiques, ataraxiques ou tranquillisants. Suite aux travaux suisses de Steck, mettant en évidence le syndrome extrapyramidal commun à la chlorpromazine et à la réserpine, Delay et Deniker, qui avaient observé la similitude d'action des deux produits, proposent lors d'une communication à l'Académie de médecine en 1955, de réunir les produits du type chlorpromazine et réserpine dans un groupe commun qu'ils nommèrent neuroleptiques. Le concept de neuroleptique était né. Nous voyons ainsi comment le terme neuroleptique, qui signifie « prise sur les nerfs », a été forgé à partir de l'effet « secondaire » le plus frappant, le syndrome extrapyramidal. De fait, on ignorait tout à l'époque de la dopamine, de son implication dans la genèse des troubles psychotiques et de l'antagonisme des neuroleptiques. Le dogme était que l'effet psychique était indissociable et proportionnel à l'effet neurologique. On cherchait donc des molécules ayant des effets extrapyramidaux importants.

En 1957, Delay et Deniker, peut-être en réponse aux publications anglo-saxonnes qui continuaient d'utiliser le terme de « tranquillisants majeurs » pour qualifier les neuroleptiques, proposent 5 critères, dont la réunion différencie le groupe des neuroleptiques de celui des tranquillisants et des hypnotiques. Ces critères, devenus classiques, sont les suivants :

- Action psycholeptique sans action hypnotique
- Action inhibitrice à l'égard de l'excitation, de l'agitation, de l'agressivité ; réduction des états maniaques.
- Action réductrice vis à vis de certaines psychoses aiguës et chroniques et vis à vis des psychoses expérimentales.
- Importance des manifestations psychomotrices, neurologiques et neurovégétatives.
- Prédominance d'action sur les centres sous corticaux.

Cette année correspond aussi à la découverte de la dopamine en tant que neuromédiateur central. Le blocage des récepteurs dopaminergiques ne sera reconnu comme le principal effet des neuroleptiques qu'en 1967 et son implication dans l'action antipsychotique, qu'à la fin des années 1970.

Entre temps, d'autres neuroleptiques issus de la chlorpromazine et de la réserpine ont vu le jour. Le groupe des phénothiazines s'enrichit de nombreux composés à action légèrement différente, mais répondant aux critères des neuroleptiques. En 1959, Janssen découvrait une nouvelle molécule inaugurant l'arrivée des butyrophénones : l'halopéridol. Ce produit se distinguait des autres, par sa puissante action anti-hallucinatoire et anti-délirante. Les années suivantes virent l'apparition de nouvelles classes, en particulier les thioxanthènes, les dibenzodiazépines et les benzamides.

Alors que de nombreux neuroleptiques, selon les critères de Delay et Deniker, sont maintenant disponibles, la fin des années 60 voit apparaître de nouveaux produits dont les propriétés antipsychotiques sont évidentes, mais qui ne sont pas catalepsigènes chez l'animal et n'entraînent pas de syndrome extrapyramidal chez l'homme. L'introduction de ces produits, qualifiés au départ de neuroleptiques atypiques, et représentés par le sulpiride et la clozapine, marque une autre étape dans le développement des antipsychotiques.

Le sulpiride (Dogmatil), synthétisé en 1968, sera le chef de file de la famille des benzamides.

Les premières expérimentations de la clozapine datent, quant à elles, du début des années 1970. Nous allons pourtant voir que l'histoire de ce produit est plus ancienne. Hippius, qui l'a retracée d'une façon minutieuse, nous montre qu'elle va se faire en deux étapes [50].

## 2) Histoire de la clozapine.

### a) La découverte du produit : de la synthèse chimique (1959) à 1988.

La découverte des neuroleptiques au début des années 50, a été suivie de nombreuses recherches sur les mécanismes d'action de ces produits. Mais l'hypothèse d'un lien indissociable entre effets psychiques et effets secondaires extrapyramidaux restait encore prédominante. La découverte des molécules tricycliques et de leurs propriétés antidépressives amenait aussi les chercheurs à évoquer l'existence d'un lien entre classe chimique et effet psychique.

En 1958, les laboratoires Wander, suite à la découverte de l'imipramine par Khühn en 1957, initient un programme de recherche sur les propriétés antidépressives de certains dérivés tricycliques. Münzicker synthétise alors la clozapine en 1959 et commence les premières expérimentations. Alors qu'ils s'attendaient à des effets plutôt de nature antidépressive (dérivé tricyclique), ils eurent la surprise de constater non seulement un effet antipsychotique indéniable, mais également l'absence d'effet secondaire extrapyramidal. La surprise fut telle que les laboratoires Wander n'ont alors su que faire, ni que dire, de ce produit qui venait contrecarrer le modèle de définition des neuroleptiques et les nouvelles hypothèses concernant l'association structure chimique-effet psychique. Comme le souligne Hippius, le laboratoire a longtemps hésité à développer le produit, non pas pour une absence d'efficacité, mais en raison de son absence d'effet secondaire [50]. Ces éléments expliquent le relatif manque d'intérêt pour cette molécule pendant quelques années.

Dans les années 1970, la clozapine est de nouveau expérimentée dans quelques centres Autrichiens, Allemands ou Suisses, par des cliniciens déjà entraînés à la recherche, dont Hippius lui-même. Ils démontrent alors son activité antipsychotique très puissante et son absence d'effet secondaire extrapyramidal. Toujours en vertu du dogme de l'époque concernant le mode d'action des neuroleptiques, on lui confère un profil d'action atypique. Le concept d'atypicité venait de naître.

Le produit suscitera alors beaucoup d'intérêt, surtout dans les pays germanophones et scandinaves, où les études contrôlées montreront sa supériorité d'action par rapport à la

chlorpromazine et l'halopéridol. Les premiers grands essais thérapeutiques menés par Kline et Shopsine aux Etats-Unis, viendront bientôt confirmer ces résultats. Le produit est alors l'objet d'un engouement international.

Malheureusement, la survenue en Finlande de seize cas d'agranulocytose dont huit mortels, entraîne l'arrêt de la prescription de la molécule comme traitement usuel, en 1975. Le produit restera toutefois disponible dans quelques pays comme la Suisse ou la Suède, sous des conditions de surveillance très strictes et pour des patients résistants aux traitements ou intolérants aux neuroleptiques. Mais d'autres malades, ne présentant pas ces critères et chez qui la clozapine avait été arrêtée, demandaient aussi à ce qu'elle soit réintroduite. C'est ainsi que quelques patients non résistants aux traitements reçoivent encore ce produit.

En Europe, l'engouement initial pour la clozapine s'effondre et l'intérêt des chercheurs et des cliniciens s'oriente vers d'autres thérapeutiques.

Aux États-Unis, l'intérêt pour cette molécule reste toutefois important. Motivées par l'absence de progrès décisif dans le traitement de la schizophrénie, les recherches se poursuivent et aboutiront bientôt à une véritable redécouverte du produit. La publication ayant entraîné le regain d'intérêt international pour la clozapine fut celle de Kane, en 1988.

### **b) De 1988 à nos jours : la redécouverte de la clozapine.**

L'étude de Kane et coll. [53] avait pour objectif d'évaluer l'effet de la clozapine dans les cas de schizophrénies résistantes aux traitements. Il s'agissait d'un essai clinique de grande ampleur (268 patients) et de méthodologie rigoureuse (randomisée, en double aveugle), comparant l'efficacité de la clozapine à celle de la chlorpromazine chez ce type de patients. Pour ce faire, les auteurs ont dû définir le concept de résistance selon des critères rigoureux que nous avons détaillés dans le chapitre consacré à sa définition. L'étude dura 6 semaines. Le groupe sous clozapine recevait en moyenne 600 mg/j de clozapine, l'autre 1200 mg/j de chlorpromazine. Les critères d'évaluation étaient les scores à la BPRS, la CGI et à la Nurses Observation Scale. Au terme de l'étude, 30 % des patients sous clozapine obtenaient les critères de réponse, contre 4 % avec la chlorpromazine. Les auteurs ne constatèrent aucun cas d'agranulocytose sur cette période somme toute assez courte.

La publication de ces résultats aboutira à une autorisation de la FDA (Food and Drug Administration) en 1990 et à une AMM en France en 1991, pour des patients strictement définis et sous une surveillance rigoureuse.

Après un peu plus d'une décennie, on peut mieux juger des bénéfices de la clozapine sur les patients schizophrènes chroniques et réfractaires aux traitements : une amélioration de la symptomatologie dans 60 % des cas (Meltzer 1992), une meilleure tolérance neurologique, avec absence de dyskinésie tardive, et bien d'autres effets que nous détaillerons tout au long de ce travail. Mais il y a aussi des effets secondaires gênants ou graves : l'agranulocytose bien sûr, dont nous détaillerons l'incidence dans le chapitre consacré aux effets secondaires majeurs de la clozapine, mais aussi l'hypersalivation, la prise de poids, l'abaissement du seuil épileptogène, etc.

Tout ceci fait que la clozapine est peut-être l'antipsychotique pour lequel se pose le plus nettement, à l'échelon individuel, la question de l'évaluation du rapport bénéfices / risques. L'un des objectifs de notre travail est d'apporter à cette évaluation individuelle, les données les plus récentes de la connaissance clinique du produit. Mais avant de passer en revue les propriétés cliniques de la clozapine, il nous semble important de faire quelques rappels sur les notions d'atypicité, de neuroleptiques et d'antipsychotiques et d'exposer les propriétés pharmacologiques du produit.

## **II. Neuroleptiques, antipsychotiques et atypicité.** [60][67]

Nous avons déjà évoqué en quoi le terme de neuroleptique est attaché aux effets secondaires extrapyramidaux de ces médicaments. Il est vrai qu'il est bien inhabituel en médecine et quelque peu illogique de définir une classe de médicaments à partir de leurs effets secondaires. Sauf peut-être si ceux-ci sont considérés comme directement impliqués aux effets thérapeutiques et nécessaires à l'obtention de ces derniers. Or, c'est bien cette hypothèse qui a été évoquée à l'époque de la chlorpromazine et qui a longtemps prévalu.

La découverte de la clozapine et de ces effets antipsychotiques dépourvus d'effets secondaires extrapyramidaux à la fin des années 60, est venue remettre en question ce dogme pharmacologique et a même failli compromettre le propre développement du produit. De là est né le concept d'atypicité, pour faire référence à cette absence d'effet secondaire neurologique d'un médicament ayant par ailleurs, les propriétés des neuroleptiques.

Depuis, d'autres molécules ayant un profil d'action comparable à la clozapine ont été découvertes, constituant progressivement une nouvelle classe de neuroleptiques, que l'on a donc appelée neuroleptiques atypiques. Cependant, il n'y a jamais eu de réel consensus concernant des critères précis permettant de répertorier une molécule parmi les neuroleptiques atypiques et l'on continue de les définir essentiellement par leur absence d'effets secondaires extrapyramidaux. Avec l'avancée des découvertes et notamment l'hypothèse dopaminergique, la question de leur appellation finit bientôt par poser problème et devint l'objet de nombreux débats.

La critique la plus répandue est de dire que l'appellation « neuroleptique atypique » porte à confusion, car elle renvoie à des produits définis par leurs effets secondaires neurologiques, mais n'en ayant justement pas. Vu sous cet angle, le terme de neuroleptique atypique paraît effectivement quelque peu inadapté, voire antinomique et l'on lui concède alors outre-atlantique qu'un intérêt historique ; du bout des lèvres. Ainsi, est-il devenu usuel d'appeler ces médicaments, les antipsychotiques. Nous allons pourtant voir que cette nouvelle dénomination ne paraît pas beaucoup plus adaptée pour décrire une telle classe médicamenteuse.

D'un point de vue historique, ce terme nous vient directement des publications anglo-saxonnes, qui ont toujours boudé celui de neuroleptique. Elle a progressivement remplacé le terme de « tranquillisant majeur », initialement utilisé aux Etats-Unis mais dont la publication de Delay et Deniker soulignait bientôt le caractère réducteur. Elle précisait l'absence d'action hypnotique des neuroleptiques, ce que la dénomination de tranquillisant ne faisait pas. Au départ ce terme ne concernait donc que les neuroleptiques, dits classiques. Mais après la découverte de la clozapine et du sulpiride, il fut vite attribué aux neuroleptiques atypiques et les anciens neuroleptiques devinrent « antipsychotiques classiques », « conventionnels » ou « typiques ». Dernièrement, est même apparue l'appellation « antipsychotiques atypiques » pour désigner les neuroleptiques atypiques. Bref, les appellations se multiplient et il nous semble important de faire quelques précisions terminologiques autour de ces notions.

Il est vrai qu'il est bien plus logique de définir une classe de médicament par ses effets thérapeutiques. Mais rappelons que la mise en avant des effets secondaires par Delay et Deniker répondait avant tout, à une démarche scientifique reposant sur la théorie de l'époque. Ensuite, il ne faut pas oublier qu'en plus d'être définis par leurs effets secondaires neurologiques, les neuroleptiques sont aussi définis par leurs effets thérapeutiques. Et l'on peut dire qu'ils sont alors représentés par l'association d'effets antipsychotiques et d'effets ataraxiques, (c'est à dire psycholeptique sans action hypnotique).

Ainsi, même si les termes de neuroleptique et de neuroleptique atypique ne semblent effectivement plus adaptés sur le plan sémantique, ils renvoient quand même à une approche clinique somme toute plus précise, mais surtout plus intégrative que ce qu'évoque le terme d'antipsychotique. Le terme de neuroleptique reste donc selon nous tout à fait valable et l'appellation neuroleptique atypique ne semble pas plus inadaptée que celle d'antipsychotique, finalement réductrice.

Bien que réducteur sur ce point, le terme d'antipsychotique peut aussi paraître quelque peu abusif. Il s'agit sûrement de purisme que de dire que ces médicaments ont un effet suspensif et non curatif sur les symptômes psychotiques, qu'ils agissent sur le symptôme et non sur la structure et qu'il n'existe pas, à proprement parler, de médicament antipsychotique (au sens d'un traitement étiologique). Rappelons que Delay et Deniker l'avaient déjà évoqué en leur temps et ne parlaient que d'action réductrice sur les psychoses dans les critères qu'ils proposaient. Mais si tout cela relève de purisme, comment qualifier autrement, ce qui amène

certains auteurs à contester l'appellation de neuroleptique et encore plus celle de neuroleptique atypique, en s'attachant au sens premier des mots ? On se demande alors, si le fait de perpétuellement renommer les neuroleptiques ne correspond pas finalement outre atlantique, à une façon de faire acte de paternité ; enjeu de réappropriation.

Ceci étant, la dénomination antipsychotique a toutefois le mérite de rappeler que ces traitements sont avant tout destinés aux patients présentant des symptômes psychotiques. A ce titre, elle ne paraît pas complètement irrecevable et peut être conservée. Mais gardons alors à l'esprit ces quelques précisions.

En ce qui concerne l'atypicité, plusieurs approches de ce concept ont été proposées. Nous savons qu'initialement l'atypicité faisait référence à l'absence d'effet secondaire extrapyramidal d'un médicament aux propriétés neuroleptiques. Dans cette approche, l'atypicité n'a donc de sens qu'associée au mot neuroleptique et la récente appellation antipsychotique atypique paraît alors quelque peu redondante ; le terme antipsychotique se voulant remplacer celui de neuroleptique atypique. Cette dernière appellation semble à ce titre un non-sens. Notons enfin que, malgré les quelques remarques autour de cas de syndrome extrapyramidal sous neuroleptique atypique, le plus souvent à des posologies élevées, cette approche du concept d'atypicité reste partagée par la grande majorité des auteurs.

D'autres comme Gosselin [45], partant du principe que l'hypothèse dopaminergique ne suffit pas à expliquer les effets cliniques des neuroleptiques atypiques sur les symptômes négatifs et cognitifs, proposent une approche intégrative du concept, en l'élargissant aux effets cliniques de cette classe médicamenteuse. Ils évoquent alors trois niveaux d'atypicité :

- Le premier niveau fait référence à la faible incidence des effets extrapyramidaux,
- Le deuxième niveau, à la possibilité d'agir sur les symptômes négatifs de la schizophrénie,
- Le troisième niveau : à la possibilité d'agir sur les symptômes cognitifs de la maladie.

A l'inverse certains auteurs, tels Pere [106], considèrent que l'atypicité ne concerne finalement que l'effet clinique atypique de la clozapine ; c'est à dire, l'association d'une faible incidence d'effets extrapyramidaux, d'une action sur les symptômes négatifs et sur les

cas de schizophrénies résistantes, et d'une absence de dyskinésie tardive, avec peut-être effets curatifs sur ces dernières. Mais la découverte des nombreux autres avantages cliniques de la clozapine, qui seront détaillés plus tard, risque alors de compliquer considérablement la définition de l'atypicité, faisant de la clozapine l'unique « antipsychotique atypique ».

Enfin, l'atypicité peut être vue sous l'angle neurobiologique. Véritables traductions biologiques des effets cliniques, ce sont alors l'absence ou la faible augmentation de la prolactine qui sont évoquées. Peuvent aussi être cités l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 supérieur à l'antagonisme dopaminergique D2, l'affinité pour les récepteurs 5-HT1, 5-HT6, 5-HT7. De même, l'action sur les systèmes muscariniques, adrénnergiques, gabaergiques ou encore la capacité à augmenter préférentiellement la libération de dopamine et d'acétylcholine dans le cortex frontal versus système limbique et strial, ont été proposés.

Malgré ces multiples hypothèses, aucune ne correspond à une action suffisamment spécifique par rapport aux neuroleptiques, pour permettre de remplacer le terme atypique par une appellation biologique plus précise. Dans l'attente d'une éventuelle découverte, il semble plus utile de conserver la définition et le sens premier du terme atypique et de considérer les autres critères cliniques et biologiques comme des facteurs séparés, partagés ou non par certains ou tous les neuroleptiques atypiques.

Au total, les enjeux du débat autour de ces notions dépassent, pour partie, le cadre scientifique et limite une approche intégrative. Par son profil d'action atypique, la clozapine a permis de nombreuses découvertes dans le domaine de la psychopharmacologie. Il serait dommage que les efforts se dispersent dans des querelles terminologiques autour de la pertinence de telle ou telle appellation, alors que c'est justement l'approfondissement des connaissances dans les domaines de la neurobiologie, la réceptologie et la psychopharmacologie, qui permettra sûrement d'établir un consensus sur la question de l'atypicité en général et des appellations qui en découlent. Ces aspects neurobiologiques vont être évoqués dans les paragraphes suivants consacrés aux propriétés pharmacologiques de la clozapine. Les différents sites d'action et les principales hypothèses neurobiologiques qui ont été proposées pour expliquer les effets atypiques de la molécule, seront alors passés en revue.

### **III. Pharmacologie.**

#### **1) Structure chimique.**

##### **a) Famille des dibenzo-azépines.**

Les dibenzo-azépines sont une grande famille de neuroleptiques ayant en commun un squelette tricyclique de type 6-7-6, c'est à dire deux noyaux benzéniques accolés de part et d'autre à un hétérocycle hepta-atomique, l'azépine. (cf. figure 1)

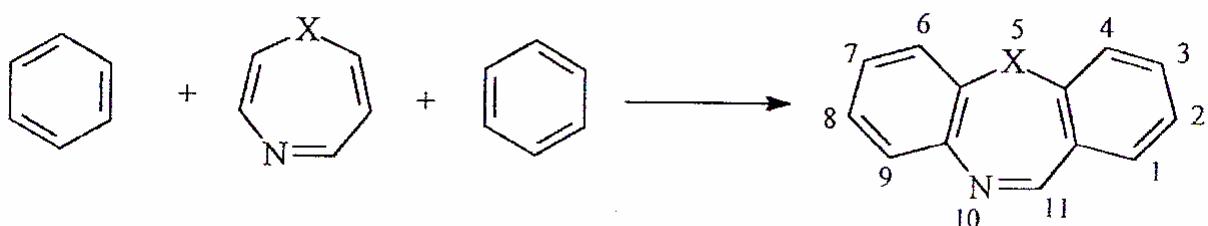


Figure 1 : Famille des dibenzo-azépines.

L'hétérocycle central à 7 atomes renferme toujours deux hétéro-atomes, dont l'un d'eux est constamment un atome d'azote (N). Selon la nature de l'autre hétéro-atome (X) on distingue trois séries chimiques de dibenzo-azépines :

Si X correspond à un atome d'azote, la molécule fera partie des dibenzo-diazépines, dont la clozapine est un dérivé.

Si X correspond à un atome d'oxygène, la molécule fera partie des dibenzo-oxazépines, dont un dérivé est la loxapine.

Si X correspond à un atome de souffre, la molécule fera partie des dibenzo-thiazépines, avec pour dérivé la clorotiapine (Etumine®).

Ces trois séries possèdent toutes un groupement N-méthyl-pipérazinyl ( $C_5H_{11}N_2$ ) greffé sur le carbone 11, ainsi qu'un atome de chlore positionné en 8 pour les dibenzo-diazépines, en 2 pour les deux autres séries.

Les dibenzo-azépines possèdent toutes une angulation d'environ 120° autour d'un axe passant par les hétéro-atomes 5 et 10.

### b) La clozapine.

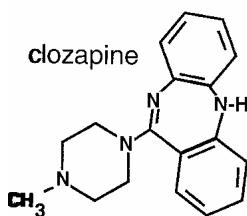
La clozapine est donc un dérivé tricyclique de la série des dibenzo-diazépines décrites dans le paragraphe précédent.

Sa dénomination selon la nomenclature internationale se présente comme suit :

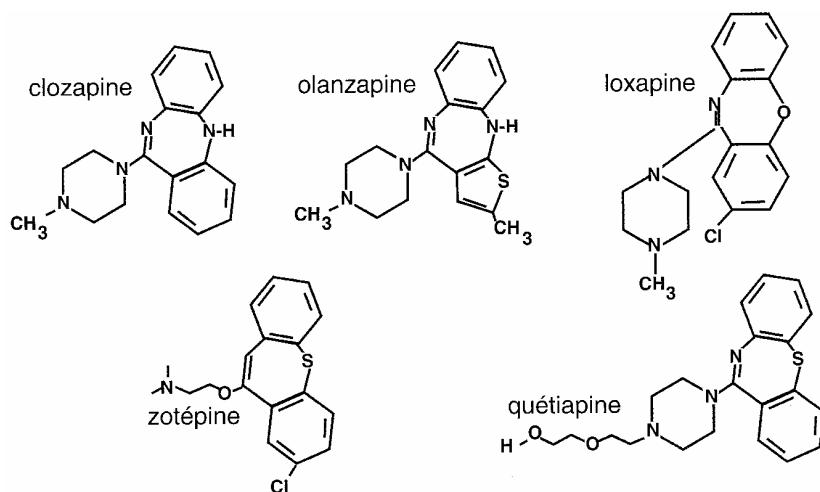
8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)5-hydroxy-dibenzo(1,4)-diazépine.

Sa formule brute est : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>Cl

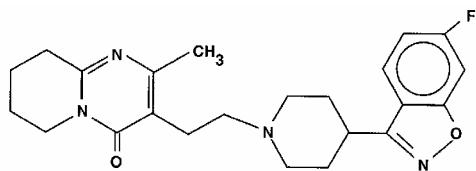
Sa formule développée est la suivante :



Sa structure est proche d'autres neuroleptiques classiques ou atypiques, ayant des propriétés antagonistes 5HT2 supérieures à D2.

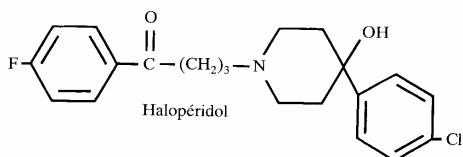
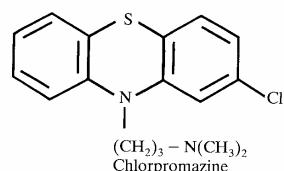


Cependant, la rispéridone, autre neuroleptique atypique à l'antagonisme 5 HT2 supérieur à D2 a une structure différente :



rispéridone

De même, la clozapine se distingue des premières molécules neuroleptiques comme la chlorpromazine et l'halopéridol :



La dénomination commune internationale est la clozapine ; les noms de spécialités sont, en France le leponex® et plus récemment la clozapine panpharma®, du nom du laboratoire commercialisant le générique, clozaril® dans les pays anglo-saxons.

## 2) Pharmacocinétique. [78] [102] [23]

### a) Résorption.

Environ 90 à 95% de la dose de clozapine administrée par voie orale sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. La vitesse et l'importance de cette absorption ne dépendent pas de l'alimentation. Il est possible d'écraser les comprimés pour réaliser une suspension buvable

sans altérer ses propriétés, la molécule étant très stable. Il n'existe pas de forme retard du fait du risque d'agranulocytose.

**b) Distribution.**

Après administration orale, le produit est rapidement absorbé. L'effet de premier passage hépatique est assez important et la biodisponibilité varie en moyenne entre 50 et 60%. Le volume de distribution est assez élevé, avec une moyenne allant de 2 à 5 L/Kg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 92 à 95%. Le produit traverse la barrière hémato-encéphalique et passe dans le lait maternel.

**c) Métabolisme et élimination.**

La concentration plasmatique atteint un pic entre 1.5 et 3.6 heures (en moyenne 2 heures) et diminue ensuite de façon biphasique. La demi-vie d'élimination est estimée à 16 heures. La concentration plasmatique s'équilibre en moyenne en 7 à 10 jours, mais le début de l'effet antipsychotique peut prendre plusieurs semaines, l'effet maximal se situant en général après le 3<sup>ème</sup> mois.

La métabolisation de la clozapine s'effectue essentiellement au niveau hépatique et aboutit à différents composés dont les deux principaux sont la N-oxyde-clozapine et la N-desmethyl-clozapine (norclozapine) ; le second étant pharmacologiquement actif. Son action est assez comparable à celle de la clozapine mais d'une intensité et d'une durée moindres. Le métabolisme de la clozapine dépend du cytochrome P450 avec une implication particulièrement importante de l'iso-enzyme CYP1A2. L'élimination des métabolites se fait à part égale au niveau hépatique et rénal.

#### **d) Facteurs influençant la concentration plasmatique.**

Les concentrations plasmatiques de la clozapine augmentent proportionnellement aux doses administrées. Cependant, les études retrouvent une grande variabilité entre les patients, à posologies équivalentes. Le ratio « concentrations plasmatiques / posologies administrées » peut varier de 45% au niveau interindividuel et de 20% chez un même sujet [118]. Différents facteurs ont été proposés pour expliquer ces variations [78] :

- la corpulence → taux plus bas chez les personnes les plus corpulentes,
- la race → taux plus élevés chez les asiatiques,
- le sexe → taux plus importants chez la femme,
- l'âge → taux plus élevés chez les sujets âgés,
- le tabagisme → taux sériques inférieurs chez les fumeurs.

Les facteurs contextuels augmentant la concentration du produit les plus fréquemment retrouvés sont : les réactions inflammatoires, la prise de caféine, cimétidine, érythromycine, les contraceptifs oraux et les IRS (fluoxétine, fuvoxamine, paroxétine, sertoline). En effet, le système enzymatique hépatique du cytochrome P450 jouant un rôle important dans le métabolisme de nombreux médicaments psychotropes, l'association de certains d'entre-eux à la clozapine peut être responsables de variations de son taux sérique par compétition. C'est ainsi qu'un certain nombre d'antidépresseurs peuvent augmenter le taux plasmatique de clozapine, notamment la fluvoxamine (floxyfral®) et la fluoxétine (Prozac®) [93]. Des associations clozapine-fluvoxamine ont même été proposées pour atteindre les concentrations plasmatiques thérapeutiques chez des patients dont le seuil thérapeutique n'est pas atteint malgré des posologies élevées (limites ou hors AMM) [118]. Ces associations sont maintenant bien documentées [118].

D'autres produits inducteurs enzymatiques comme la phénytoïne ou la carbamazépine vont quant à eux faire diminuer les concentrations de clozapine. Rappelons que l'association carbamazépine-clozapine est fortement déconseillée car elle augmente le risque d'agranulocytose.

Le seuil de toxicité de la clozapine est compris entre 750 et 1050 µg/L.

### 3) Eléments de psychopharmacologie.

Comme nous l'avons déjà mentionné, la dopamine a été isolée en tant que neuromédiateur en 1957 et la « théorie dopaminergique de la schizophrénie » date quant à elle de la fin des années 1970. Elle fut élaborée à l'époque à partir de deux observations principales : la mise en évidence des effets « psychotisants » des agonistes des récepteurs D2 et celle de l'effet antipsychotique du blocage des récepteurs D2 [36].

A l'heure actuelle, les données se sont affinées, mais les bases biologiques et étiologiques sont encore incertaines. La schizophrénie reste le prototype des maladies d'origine multi-factorielle.

Toutefois, les données de la littérature confirment le rôle central de la dopamine dans la genèse des troubles psychotiques et malgré la découverte des autres systèmes de neurotransmissions et de leurs interactions complexes, la transmission dopaminergique reste la pierre angulaire de l'édifice psychotique [36].

Avant d'envisager le mode d'action complexe de la clozapine, nous allons faire un bref rappel sur le système dopaminergique cérébral et l'impact des neuroleptiques sur ce dernier.

Quatre voies dopaminergiques ont été décrites au niveau cérébral. Il s'agit respectivement des voies mésocorticales, mésolimbiques, nigro-striées et infundibulo-pituitaires [59] [130].

#### a) La voie mésolimbique et l'hypothèse dopaminergique des signes positifs.

La voie mésolimbique établit des projections des corps cellulaires de l'aire tegmentale ventrale du tronc cérébral vers les terminaisons axonales du système limbique (noyau accubens, amygdale, septum latéral). Cette voie serait en cause dans la production des hallucinations, du délire et des troubles du cours de la pensée. Elle serait aussi impliquée dans de nombreux comportements dont la perception de plaisir et des émotions, l'agressivité, l'hostilité et la régulation thymique. C'est une hyperactivité de cette voie qui serait

responsable de l'apparition des symptômes positifs de la schizophrénie et des autres psychoses.

**b) La voie mésocorticale.**

La voie mésocorticale envoie quant à elle, des afférences depuis les corps cellulaires dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale du tronc cérébral vers le cortex cérébral, en particulier le cortex limbique, frontal et préfrontal. Notons la proximité des corps cellulaires dopaminergiques des voies mésolimbiques et mésocorticales. Au cours de la schizophrénie cette voie interviendrait dans la production des symptômes négatifs de la maladie et peut-être aussi, de certains symptômes cognitifs. Par contre, c'est ici un déficit en dopamine au niveau des aires de projection mésocorticales frontales et préfrontales qui est mis en cause dans la genèse des symptômes. Les données actuelles sont aussi en faveur d'un processus dégénératif de la voie mésocorticale, à l'œuvre dans l'aggravation progressive des symptômes négatifs et l'état déficitaire croissant des patients schizophrènes. Ce déficit serait alors primaire (constitutionnel) ou secondaire, soit à un antagonisme sérotoninergique (voir plus loin), soit au blocage des récepteurs D2 par les neuroleptiques.

Les voies mésocorticales et mésolimbiques tissent des liens étroits de part leur proximité anatomique et interagissent toujours dans le même sens ; toute augmentation dopaminergique de l'une entraînant une augmentation de l'autre. Ainsi dans la logique dopaminergique pure, l'amélioration des symptômes positifs passe par une aggravation des symptômes négatifs et inversement.

**c) La voie nigro-striée.**

La voie dopaminergique nigro-striée envoie des projections depuis les corps cellulaires situés dans la substance noire du tronc cérébral, vers les ganglions de la base et le striatum. Elle fait partie du système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité. La dopamine est en interaction à ce niveau avec l'acétylcholine et exerce un contrôle inhibiteur sur cette dernière, elle-même influçant la motricité. La diminution de l'activité dopaminergique dans cette voie s'accompagne donc d'une levée d'inhibition du contrôle moteur, se traduisant au niveau clinique par le syndrome extrapyramidal (parkinsonisme iatrogène). Ces troubles

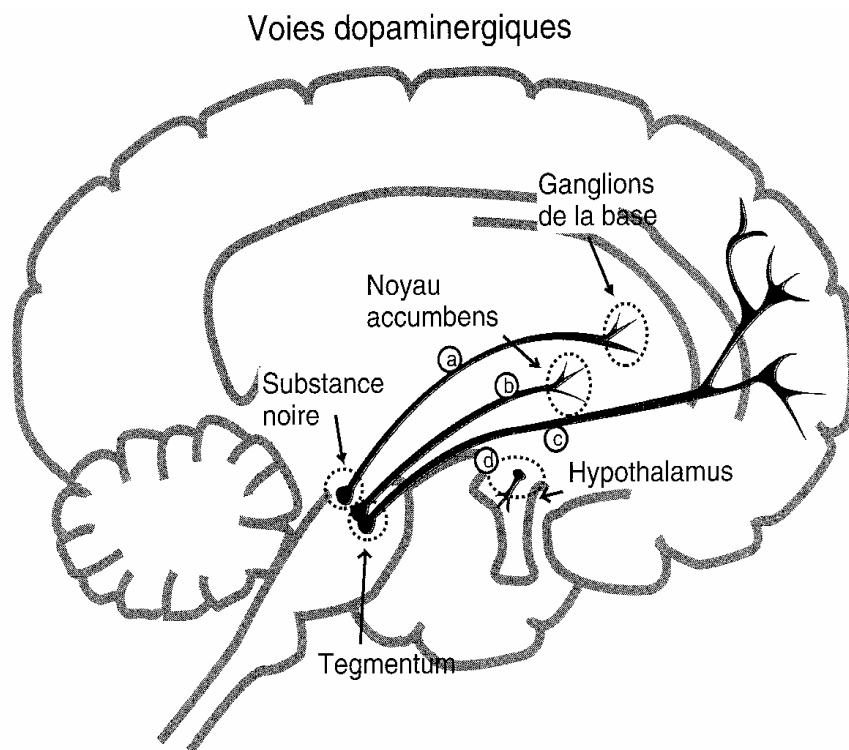
peuvent être corrigés par les molécules anticholinergiques, agissant donc en aval du déficit dopaminergique.

Tout blocage ou déficit dopaminergique chronique de cette voie s'accompagne par rétrocontrôle, d'une hypersensibilisation post-synaptique à la dopamine (principalement par augmentation du nombre de récepteurs D2), pouvant expliquer les dyskinésies tardives. Ce mécanisme serait plus ou moins irréversible.

#### d) La voie tubero-infundibulaire.

Cette voie projette des afférences depuis les corps cellulaires dopaminergiques situés au niveau de l'hypothalamus vers les l'hypophyse antérieure. Physiologiquement, l'activité dopaminergique de cette voie inhibe la sécrétion de prolactine. En cas d'interruption du fonctionnement de cette voie, par blocage dopaminergique par exemple, le taux de prolactine augmente, entraînant galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie et troubles sexuels essentiellement.

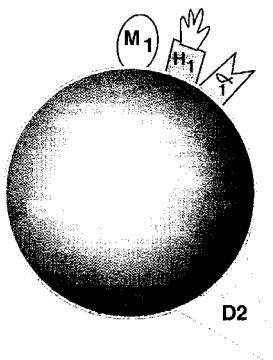
Ces voies peuvent être schématisées comme suit :



a) voie nigro-striée ; b) voie mésolimbique ; c) voie mésocorticale ; d) voie infundibulo-pituitaire

### e) Impact des neuroleptiques. [129] [59]

Le mécanisme d'action des neuroleptiques a été découvert au milieu des années 1970. Ils agissent essentiellement par blocage des récepteurs D2. (cf figure)



Neuroleptique classique.

D'un point de vue moléculaire, les récepteurs D2 font partie d'un grand groupe de récepteurs dopaminergiques appelé le collectif D2. Celui-ci contient les récepteurs D2, D3 et D4, ayant tous en commun d'être couplés négativement à l'adényl-cyclase. D'une manière générale, les récepteurs D2, D3, D4 sont présents dans les quatre voies dopaminergiques avec une concentration en récepteurs D2 particulièrement importante au niveau du striatum, tandis que les récepteurs D3 sont essentiellement représentés au niveau des noyaux accubens (système limbique) et D4 au niveau du cortex [36].

L'effet antipsychotique correspond comme nous l'avons vu au blocage des récepteurs D2 de la voie mésolimbique. Comme les neuroleptiques bloquent les récepteurs D2 de façon non spécifique (avec des taux d'occupation dépassant souvent les 70%), ce blocage mésolimbique va donc s'accompagner d'un blocage des trois autres voies dopaminergiques.

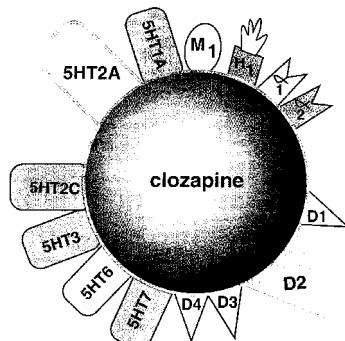
Un antagonisme dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale, déjà déficitaire en dopamine chez le schizophrène, aura donc pour conséquence une aggravation du déficit dopaminergique et donc des symptômes négatifs et cognitifs. Ces symptômes déficitaires secondaires aux traitements sont fréquents et doivent être différenciés des symptômes déficitaires primaires.

Le blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie nigro-striée entraînera une levée d'inhibition motrice de la dopamine sur l'acétylcholine, se traduisant dans un premier temps par l'apparition de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives plus ou moins irréversibles s'il devient chronique.

Enfin, ce blocage dopaminergique au niveau de la voie hypothalamo-hypophysaire entraînera comme nous l'avons vu, toutes les conséquences de l'hyperprolactinémie.

#### 4) Psychopharmacologie de la clozapine.

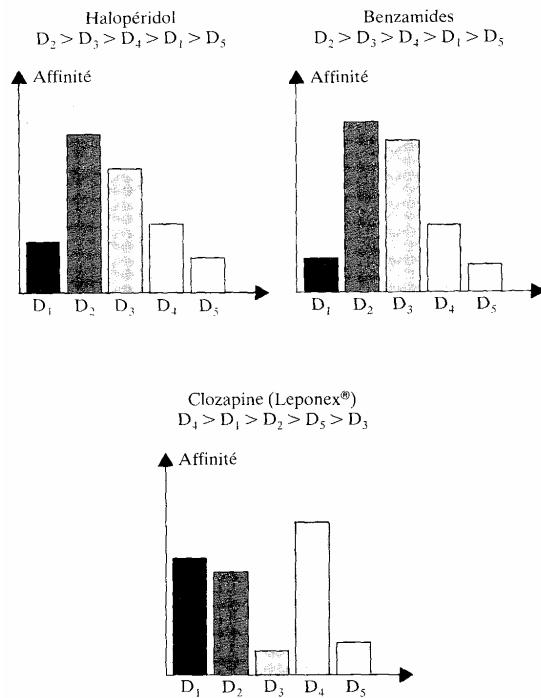
Le profil d'action de la clozapine peut être schématisé comme suit :



##### a) Impact de la clozapine sur le système dopaminergique. [59][129][36] [144]

Alors que les neuroleptiques ont un taux d'occupation des récepteurs D2 compris entre 70 et 90 %, la clozapine a quant à elle une affinité nettement moins importante pour ce type de récepteurs, avec un taux d'occupation aux alentours de 40 %. C'est sa première particularité.

Autres particularités, elle possède une affinité pour les récepteurs D4 et D1 beaucoup plus importante que les neuroleptiques classiques et une affinité relativement plus faible, par rapport à ces derniers, pour les récepteurs D3. Son affinité pour les récepteurs D4 est 10 fois supérieure à celle de D2 et 25 fois plus élevée que celle de D3. On peut noter enfin, une affinité pour le récepteur D5 comparable aux autres neuroleptiques.



#### *Profil d'action dopaminergique de la clozapine.*

La clozapine se caractérise donc au niveau dopaminergique par un différentiel d'action D2 / autres récepteurs que l'on pourrait qualifier d'inversé et d'un blocage D3 faible.

#### *Que peut expliquer ce différentiel d'action dopaminergique ?*

Aux doses thérapeutiques, le récepteur D4 serait le seul du collectif D2 à être occupé de façon manifeste. Cette affinité singulière de la clozapine a fait du récepteur D4, le récepteur de la clozapine. Ce traitement étant le seul actif dans les cas de schizophrénies résistantes, certains auteurs tendraient alors à attribuer au récepteur D4 un rôle majeur dans la résistance aux neuroleptiques et à l'installer au premier rang des récepteurs de la schizophrénie [36].

De plus, les récepteurs D4 sont essentiellement localisés au niveau du système limbique et cortical, très légèrement au niveau de l'hypothalamus et peu ou pas au niveau du striatum. Ceci est donc en faveur d'une action sur les symptômes positifs, dépourvue d'effet extrapyramidal. Par contre, l'action sur D4 ne va pas dans le sens d'une amélioration de la dimension déficiente, puisqu'elle s'accompagne d'une déplétion en dopamine au niveau cortical.

Le deuxième récepteur dopaminergique de la clozapine est le récepteur D1. Or, D1 est lui aussi essentiellement présent au niveau du système cortical et limbique, et y est alors extrêmement plus abondant que les récepteurs D2 ; inversement dans le striatum. Ainsi, l'impact du blocage D1 semble renvoyer aux mêmes conclusions que le blocage D4, c'est à dire, action sur les symptômes positifs sans amélioration des symptômes négatifs et avec moins d'effets neurologiques (action dopaminergique essentiellement cortico-limbique). De plus, il a été montré que les récepteurs du collectif D1 (D1 et D5 couplés positivement à l'adényl-cyclase) avaient une affinité pour la dopamine beaucoup plus importante que ceux du collectif D2. Les effets du blocage des récepteurs D1, à l'affinité pour la dopamine supérieure au collectif D2 (D2, D3, D4), peuvent alors expliquer au niveau mésolimbique la meilleure efficacité du produit sur les symptômes positifs. Enfin, signalons qu'au niveau mésocortical, il a été mis en évidence un antagonisme fonctionnel entre les récepteurs D1 et D2, où le blocage de l'un entraîne une augmentation de l'affinité pour la dopamine de l'autre. Ainsi, le blocage massif des récepteurs D1 mésocorticaux par la clozapine va se traduire à ce niveau par une augmentation de la sensibilité des récepteurs D2, faiblement bloqués quant à eux. Ceci constitue une ébauche dans la compréhension des effets du produit sur les symptômes négatifs et cognitifs du patient schizophrène.

Le faible antagonisme D2 de la clozapine est quant à lui impliqué dans l'absence d'effet secondaire neurologique du produit, les récepteurs D2 étant essentiellement situés au niveau du striatum.

Au total, le profil d'action dopaminergique de la clozapine explique en partie la faible incidence des effets secondaires neurologiques ainsi que l'action intense et différente des autres neuroleptiques sur les symptômes positifs, par un double antagonisme D1-D4 essentiellement cortico-limbique. Par contre, ce profil dopaminergique ne permet pas d'expliquer les effets sur la dimension déficiente. De surcroît, l'antagonisme puissant de la

clozapine au niveau cortical semble à première vue, être en faveur d'une aggravation des aspects déficitaires. A ceci près, que l'antagonisme fonctionnel entre les récepteurs D1 et D2 viendrait, d'une certaine manière, ouvrir la voie dopaminergique D2 dans les aires corticales.

L'action complémentaire de la clozapine sur les systèmes sérotoninergiques va nous permettre de mieux comprendre les effets du produit sur les symptômes négatifs.

### **b) Impact de la clozapine sur le système sérotoninergique. [129][36] [133]**

La clozapine est caractérisée par son affinité importante pour les récepteurs 5-HT 2, avec un taux d'occupation oscillant entre 84 et 94 %. Cette affinité se traduit par un blocage important de l'activité sérotoninergique cérébrale. Elle possède également une affinité pour les récepteurs 5-HT 1(a et d), 5-HT 3, 5-HT 6 et 5-HT 7.

De multiples hypothèses ont été formulées autour de ces différentes affinités pour expliquer l'atypicité du produit. Elles sont reprises dans un tableau récapitulatif à la fin de ce chapitre (tableau 1). Pour autant, ce sont les interactions entre les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques, associées au profil d'action de la molécule sur ces deux systèmes, qui semblent le mieux expliquer ses effets atypiques.

La clozapine, au même titre que tous les neuroleptiques atypiques et certains neuroleptiques conventionnels (lozapine), possède des propriétés antagonistes 5-HT 2 supérieures à son antagonisme D2. Sa singularité est d'avoir le ratio d'antagonisme 5-HT 2 / D2 le plus élevé. Or, nous savons que d'une manière générale, la sérotonine inhibe la libération de dopamine au niveau de toutes les voies dopaminergiques. Cependant, le degré de contrôle n'est pas le même d'une voie à l'autre. L'antagonisme 5-HT 2 / D2 aura donc une influence différente sur la libération de dopamine dans chaque voie dopaminergique, ce qui permet d'expliquer les effets atypiques du produit. Nous allons donc détailler les répercussions de cet antagonisme sur chacune de ces voies dopaminergiques. Tout ce qui sera proposé concernant les interactions sérotonine-dopamine dans ce chapitre est superposable pour tous les autres neuroleptiques atypiques. La spécificité du produit réside dans son ratio d'antagonisme plus élevé et son différentiel d'action dopaminergique.

### ***Clozapine et interaction sérotonine-dopamine au niveau nigro-striée.***

Dans cette voie, la sérotonine inhibe la libération de dopamine, tant au niveau des corps cellulaires, que des terminaisons axonales. Elle exerce donc un contrôle puissant sur la libération de dopamine, car se situant à deux niveaux. Par contre les récepteurs 5-HT 2 sont beaucoup moins représentés à ce niveau que les récepteurs D2. Ainsi, du fait de la répartition de ces deux récepteurs dans la voie nigro-striée, la clozapine permet par son antagonisme 5-HT 2 important et son blocage D2 faible, d'annuler l'antagonisme D2 en libérant une quantité de dopamine suffisante pour permettre un fonctionnement normal de cette voie.

### ***Clozapine et interaction sérotonine-dopamine au niveau mésocortical.***

Dans la voie mésocorticale les rapports ne sont pas les mêmes. Le nombre de récepteurs 5-HT 2 y est très important, tandis que celui des récepteurs D2 est plus modéré. C'est pourquoi, la clozapine ne fait pas qu'annuler l'antagonisme D2 à ce niveau mais l'inverse pour provoquer une libération massive de dopamine. Or on sait que cette zone est déficitaire en dopamine chez le schizophrène et que d'autre part, l'impact dopaminergique du produit aboutit à ce niveau à une hyper-sensibilisation à la dopamine des récepteurs D2, eux mêmes étant faiblement bloqués (cf interaction D1/D2). Cette libération importante de dopamine mésocorticale, couplée à une augmentation de la sensibilité des récepteurs D2 permet alors de mieux comprendre l'impact de la clozapine sur les aspects déficitaires de la maladie.

### ***Clozapine et interaction sérotonine-dopamine au niveau tubero-infundibulaire.***

Comme dans la voie nigro-striée, l'antagonisme 5-HT 2 est capable d'annuler l'antagonisme dopaminergique D2 au niveau tubero-infundibulaire. Il existe aussi un antagonisme fonctionnel entre la dopamine et la sérotonine concernant la sécrétion de prolactine par les cellules hypophysaires. Ces interactions favorisent une sécrétion normale de prolactine et expliquent la faible incidence des effets secondaires de cette voie.

### ***Clozapine et interaction sérotonine-dopamine au niveau mésolimbique.***

L’antagonisme 5-HT 2 n’inverse pas l’antagonisme D2 à ce niveau. Manifestement, l’antagonisme de la sérotonine n’est pas suffisant pour renverser les effets de la clozapine sur les récepteurs D2 et permet donc de ne pas atténuer l’action de la molécule sur les symptômes positifs.

Notons qu’à ce niveau, l’action de la clozapine sur l’activité dopaminergique passe avant tout par l’antagonisme D4 et D1. Cependant, le blocage des récepteurs 5-HT 3 semble aussi jouer un rôle dans les effets de la clozapine sur les symptômes positifs. En effet, les récepteurs 5-HT 3 sont des stimulateurs de la transmission dopaminergique et ils sont essentiellement localisés au niveau de la voie mésolimbique. Leur blocage permet ainsi de diminuer de façon assez spécifique la transmission dopaminergique dans la voie mésolimbique et donc l’intensité des symptômes positifs [144][86][83].

Rappelons enfin que la clozapine a la particularité d’avoir des propriétés agonistes sur les récepteurs 5-HT 1a. Celle-ci serait impliquée dans les effets sur les symptômes dépressifs et certains symptômes négatifs.

### **c) Clozapine et système noradrénergique. [144][86][83]**

La clozapine possède des propriétés de blocage à la fois sur les récepteurs de type alpha 1, alpha 2 et bêta-adrénergique, avec une puissance d’inhibition in vivo des récepteurs alpha 1, supérieure à celle des récepteurs D2. Cet antagonisme alpha 1 est classiquement incriminé dans les effets secondaires cardiovasculaires de la clozapine, à savoir : hypotension, hypotension orthostatique, somnolence, vertiges et certaines tachycardies réflexes.

Cependant selon certaines théories [104], le blocage des récepteurs alpha 1 pourrait aussi participer à l’action antipsychotique du produit. Ces hypothèses s’appuient essentiellement sur les interactions du système noradrénergique avec le système sérotoninergique et dopaminergique.

### ***Clozapine et interactions sérotonine-noradrénaline.***

D'une manière générale, les neurones noradrénergiques exercent une action activatrice sur le système serotoninergique par le biais des récepteurs alpha 1 et 5-HT 2 [133]. Le blocage des récepteurs alpha 1 aurait alors pour effet de diminuer l'activité sérotoninergique et donc de venir renforcer l'antagonisme 5-HT 2. La conséquence serait alors une libération de dopamine dans les zones où les récepteurs 5-HT 2 sont les plus abondants, c'est à dire le cortex frontal et préfrontal. La traduction clinique serait alors une amélioration de la symptomatologie négative. Cette régulation se ferait de manière indirecte par des boucles empruntant les noyaux prepositus hypoglossi [133]. En ne prenant en compte que ce type d'interaction, le blocage alpha 1 tendrait par contre à augmenter les effets secondaires et les symptômes positifs.

### ***Clozapine et interaction dopamine-noradrénaline.***

D'un point de vue anatomique, l'aire tegmentale ventrale reçoit une innervation noradrénergique importante, tandis que ni la substance noire, ni le striatum ne contient de fibre noradrénergique. Les interactions se jouent donc essentiellement au niveau mésocortical et mésolimbique.

Au niveau mésolimbique, il a été montré que l'activation alpha 1 adrénergique augmentait la libération de dopamine, alors que le blocage alpha 1 restait sans effet sur celle-ci [133].

Au niveau mésocortical les interactions sont plus complexes. Il existerait d'une part, un antagonisme fonctionnel entre les récepteurs alpha 1 et les récepteurs D1 dopaminergiques où le blocage alpha 1 augmenterait la sensibilité des récepteurs D1. D'autre part, il y a aussi, comme nous l'avons vu, un antagonisme du même ordre entre les récepteurs D1 et D2.

Ainsi un neuroleptique, en fonction de ses affinités relatives sur ces trois types de récepteurs, est susceptible d'avoir une action différente sur la libération de dopamine corticale. La clozapine par son blocage massif des récepteurs alpha 1 et D1 faciliterait donc

une stimulation exclusive des récepteurs D2 corticaux, ayant probablement un rôle dans ses effets sur les symptômes négatifs.

Au total, c'est dans l'articulation des interactions de ces trois systèmes monoaminergiques et du profil d'action de la clozapine, que le blocage des récepteurs alpha 1 adrénergique semble participer aux effets antipsychotiques du produit. Pris isolément, il aurait plutôt des effets délétères.

#### **d) Clozapine et système cholinergique muscarinique.**

La clozapine exerce un blocage sur les récepteurs muscariniques M1, M2, M3, M5 périphériques et centraux, avec une haute affinité pour M1 et M2 et possède des propriétés agonistes M4. Ses propriétés anticholinergiques M1, M2, M3, M5 centrales entrent en ligne de compte dans la faible incidence des effets secondaires extrapyramidaux. Le mécanisme est double : direct, en bloquant les effets activateurs de l'acétylcholine et indirect, le blocage muscarinique entraînant un augmentation de l'activité dopaminergique striale.

Les propriétés agonistes M4 seraient en cause dans l'hypersalivation. L'action anticholinergique périphérique rendrait compte quant à elle, de la survenue d'effets latéraux atropiniques.

#### **e) Clozapine et système glutamatergique.**

Certains auteurs ont évoqué une éventuelle implication d'un déficit corticolimbique en glutamate dans la genèse des troubles schizophréniques [37]. Cette hypothèse repose sur des expériences thérapeutiques mettant en évidence l'effet "psychotisant" de certaines molécules antagonistes d'un sous-type de récepteur au glutamate, le NMDA. Cependant, la clozapine n'entraîne pas d'augmentation des concentrations de glutamate dans la voie mésolimbique et mésocorticale, contrairement aux neuroleptiques comme l'halopéridol. De même, elle n'entraîne pas d'augmentation des concentrations dans le striatum, alors que l'halopéridol s'accompagne d'une sensible augmentation. Ceci pourrait contribuer à expliquer sa meilleure

tolérance sur le plan des effets extrapyramidaux et la faible incidence des dyskinésies tardives [86].

#### **f) Clozapine et système GABAergique.**

Le GABA est un modulateur de l'activité dopaminergique agissant au niveau limbique et striatal. Il serait impliqué dans l'apparition des dyskinésies tardives. En effet, le blocage dopaminergique induit par un traitement neuroleptique prolongé entraîne une diminution de l'activité GABAergique au niveau de la substance noire, ayant pour conséquence le développement d'une hypersensibilité GABAergique se prolongeant à l'arrêt du traitement. La faible variation de sensibilité GABAergique qu'induit la clozapine avec retour rapide à la normale après arrêt du traitement, pourrait alors expliquer la faible incidence des dyskinésies de ce traitement.

En conclusion, l'action de la clozapine est complexe et de multiples hypothèses ont été formulées pour expliquer ses effets atypiques (cf tableau 1). La combinaison de son profil d'action sur les différents systèmes mono-aminergiques et des interactions entre ces systèmes confère à la clozapine une action essentiellement corticolimbique permettant de mieux comprendre ses effets et l'absence d'effet secondaire neurologique. Cependant aucune explication formelle ne permet à ce jour de rendre compte d'une telle atypicité d'action clinique.

*Tableau 1 : principales hypothèses concernant les mécanismes d'action de la clozapine.*

	Effets thérapeutiques	Effets indésirables
Système dopaminergique		
Antagoniste D1 +	Effet minimal sur la prolactinémie	Dysthermorégulation induite par action sur D1 et D2 à forte dose
Antagoniste D2 +	Effet antipsychotique	
Antagoniste D3 +	Effet désinhibiteur	
Antagoniste D4 ++	Effet antipsychotique avec faible incidence d'effets extrapyramidaux	
Système sérotoninergique		
Antagoniste 5HT1a +	Effet antidépressif ?	
Antagoniste 5HT1c ++	Effet antipsychotique ?	Céphalées hyperthermie
Antagoniste 5HT2 ++	Diminution des effets secondaires extrapyramidaux	
Antagoniste 5HT3	Effet anxiolytique ? Effet antipsychotique Anxiolytique ? Antidépresseur ?	
Système noradrénnergique		
Antagoniste $\alpha$ 2	Antidépresseur ?	Hypotension, sédation
Antagoniste $\alpha$ 1	Action antipsychotique	Hypotension ortho. Sédation Tachycardie réflexe Vertiges
Système histaminergique	0	
Antagoniste H1		Sédation, somnolence Prise de poids Hypotension Céphalées
Système cholinergique		
Antag. Récepteurs muscariniques	Diminution du risque d'apparition des dyskinésies tardives	Troubles de l'accommodation Effets atropiniques (bouche sèche, constipation, tachycardie sinusale)
Système GABAergique ( Action indirecte)	Diminution du risque d'apparition des dyskinésies tardives Action anxiolytique ?	Hypersalivation

++ : Antagoniste puissant

+ : Faible antagoniste

# **EFFETS CLINIQUES DE LA CLOZAPINE.**

## **I. Effets de la clozapine sur les symptômes psychotiques.**

Bien qu'inattendue au départ, l'action antipsychotique de la clozapine, au sens d'une action sur les symptômes positifs de la pathologie schizophrénique, a été décrite dès les premières investigations cliniques. Sa supériorité d'action par rapport aux neuroleptiques classiques était déjà évoquée en 1975 lors de son interdiction face au risque d'agranulocytose et bien documentée avant le travail initial de Kane en 1988 [53].

Après l'approbation de l'étude princeps de Kane par la FDA, la clozapine a été réintroduite dans la pratique clinique, la schizophrénie résistante étant devenue son indication principale. Un certain nombre de travaux sont alors venus confirmer son efficacité chez les patients résistants aux traitements et préciser les effets cliniques du produit.

Nous évoquerons en premier lieu dans ce chapitre, les principaux travaux ayant démontré et confirmé l'efficacité du produit chez les patients résistants aux neuroleptiques. Nous exposerons alors l'étude princeps de Kane, le travail de Lieberman de 1994 et une récente revue de la littérature sur la plupart des travaux traitant cette question.

Dans un second temps, nous aborderons différentes données relatives à l'utilisation du produit. Ces données concerneront le délai de réponse, les posologies recommandées, le profil d'action, les conséquences de l'arrêt brutal du traitement et les effets à long terme du produit. Des facteurs prédictifs de réponse seront aussi proposés.

Ensuite, après avoir fait quelques rappels sur la dichotomie symptômes négatifs / symptômes positifs de la schizophrénie, nous envisagerons les effets cliniques de la clozapine sur les symptômes négatifs de la pathologie schizophrénique.

Enfin, nous évoquerons les effets du produit sur les symptômes cognitifs de la schizophrénie.

## 1) Efficacité de la clozapine chez les patients résistants aux traitements.

Depuis sa réintroduction en 1990, la clozapine reste l'unique molécule ayant démontré un réel intérêt dans le traitement des schizophrénies résistantes. Cet intérêt fut démontré dans un contexte particulier grâce au travail de Kane et coll. en 1988.

A l'époque, la clozapine était interdite suite aux cas d'agranulocytose secondaires à l'utilisation du produit. Les recherches concernant les neuroleptiques avaient permis de développer de nouvelles molécules, mais il persistait toujours un sous-groupe de patients schizophrènes, pour lesquels les neuroleptiques apportaient peu, voire aucun bénéfice.

La clozapine continuait pourtant à être expérimentée dans certains centres et attirait bientôt l'attention du groupe de recherche dirigé par Kane : la quasi totalité des travaux concernant ce produit montrait une supériorité d'action par rapport aux neuroleptiques, une absence ou très faible incidence d'effets latéraux neurologiques et un risque d'agranulocytose qui paraissait contrôlable sous surveillance hématologique.

Ils décidèrent donc de développer une étude comparant l'efficacité de la clozapine à celle de la chlorpromazine, chez des patients résistants aux traitements rigoureusement sélectionnés. Seize centres participèrent à l'étude et regroupèrent un total de 319 patients hospitalisés. Le diagnostic de schizophrénie était posé selon les critères DCM III. Nous avons déjà évoqué dans un chapitre précédent les critères définissant la résistance dans cette étude. Rappelons néanmoins le critère de sévérité de la maladie : un score BPRS supérieur ou égal à 45 (version 18 items), un score CGI supérieur ou égal à 4 et l'absence de réponse (définie par une amélioration de ces scores inférieure à 20 %) après un essai d'au moins 6 semaines d'halopéridol à des posologies supérieures ou égales à 60 mg/j.

Une fois ces critères validés, les patients (265) étaient randomisés en deux groupes pour un essai clinique de 6 semaines en double aveugle de clozapine (126 patients, posologie moyenne 600 mg/j ; max. = 900 mg/j) versus chlorpromazine (142 patients, posologie moyenne 1200 mg/j ; max. = 1800 mg/j) plus benztrapine (6 mg/j pour permettre une évaluation en double aveugle, la clozapine étant mieux tolérée sur le plan neurologique que la chlorpromazine). Les patients étaient évalués cliniquement toutes les semaines à l'aide de la

BPRS et de la CGI. Une évaluation par l'équipe soignante était aussi réalisée régulièrement chez chaque patient à l'aide de la NOSIE (Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation). Les effets secondaires neurologiques étaient répertoriés quant à eux, à l'aide de la Simpson Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects et l'AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale). Une surveillance clinique et paraclinique rigoureuse (NFS, ECG) était réalisée chaque semaine.

Les résultats montraient une amélioration clinique aux échelles BPRS et CGI trois fois plus importante dans le groupe sous clozapine que dans celui sous chlorpromazine. Une différence significative était notée dès la 1<sup>ère</sup> semaine (groupes comparables initialement). Les 4 items concernant les signes positifs de la BPRS suivaient cette même évolution. La clozapine se montrait aussi plus efficace dans le traitement des symptômes négatifs, évalués à l'aide des 4 items suivants de la BPRS : appauvrissement émotionnel, ralentissement psychomoteur, désorientation, retrait affectif. L'évaluation par l'équipe soignante montrait des résultats sensiblement identiques, en faveur d'une efficacité plus importante de la clozapine.

D'autre part, 30 % des patients sous clozapine contre 4 % des patients sous chlorpromazine ont atteint les critères définissant la réponse. Ces critères avaient été validés avant le début de l'étude et étaient les mêmes que ceux utilisés pour définir la résistance lors de l'essai préalable avec l'halopéridol. Ils correspondaient à une amélioration supérieure à 20% des scores à la BPRS et à la CGI, soit un score total à la BPRS inférieur ou égal à 35 et un score CGI inférieur ou égal à 3.

En ce qui concerne les effets secondaires, les symptômes extrapyramidaux (comparables dans les deux groupes au début de l'étude) se sont améliorés dès l'introduction de la clozapine, alors qu'ils sont restés à peu près stables dans le groupe sous chlorpromazine. Une différence significative était notée dès la 4<sup>ème</sup> semaine. Tachycardies et hypersalivation représentaient les effets secondaires les plus fréquents du groupes sous clozapine (respectivement 17 et 13 %), tandis qu'hypotension et sécheresse de bouche étaient les plus représentés dans l'autre groupe (respectivement 38 et 20 %). Aucun cas d'agranulocytose n'a été constaté durant cette étude.

Ce travail montrait donc l'efficacité à court terme de la clozapine, tant sur les symptômes positifs que négatifs des patients résistants aux traitements. Il fut à l'origine de la réintroduction du produit par la FDA, pour des patients strictement définis et sous surveillance hématologique rigoureuse.

D'autres travaux publiés par la suite confirmaient l'intérêt du produit chez les patients résistants aux traitements, avec des chiffres de réponse allant de 30 à 60 % [69].

En 1994 Lieberman proposait d'évaluer l'efficacité du produit à plus long terme, chez les patients résistants ou intolérants aux traitements [69]. 84 patients furent inclus dans l'étude (66 patients résistants selon les critères de Kane, et 18 patients intolérants aux traitements). Avant l'introduction du traitement, l'état clinique des patients était évalué à l'aide de la BPRS, de la CGI et de la SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms), ainsi que de la Simpson Angus Rating Scale et la Simpson Angus Dystonia Scale pour les symptômes extrapyramidaux et les dyskinésies tardives, respectivement.

La dose reçue était en moyenne de 458 mg/j (max. = 900). Les évaluations furent faites aux semaines 3-6-12-26-39 et 52 la première année, puis toutes les 13 semaines par la suite. Les scores à chaque évaluation étaient comparés aux scores initiaux. Une amélioration significative était notée dès la 3<sup>ème</sup> semaine et s'est maintenue jusqu'à la 104<sup>ème</sup> semaine.

Retenant les critères de réponse utilisés dans l'étude princeps de Kane, les auteurs calculèrent le taux de réponse des patients résistants et intolérants lors de chaque évaluation. Le taux de réponse total au terme de l'étude (1 an) était de 57 % pour l'ensemble des patients, avec 50 % pour les patients résistants et 76 % pour les patients intolérants aux traitements. Les taux de réponse aux semaines 3-6-12-26-39 et 52 étaient respectivement de 8-17-31-36-48 et 50 % pour les patients résistants et 6-37-69-76-76 et 76% chez les patients intolérants aux traitements.

En terme d'effets secondaires, aucun patient n'a présenté de syndrome extrapyramidal pendant l'étude. De surcroît, il fut noté une réduction progressive des scores de la Simpson Angus Rating Scale. Un effet curatif, avec réduction significative sur les dyskinésies tardives, était relevé chez les patients présentant ce type de symptômes au début de l'étude. Par contre 7 cas d'agranulocytose ont imposé l'arrêt du traitement.

Enfin, au niveau des effets sur les symptômes négatifs, les auteurs retrouvaient une amélioration significative des scores à la SANS sensiblement identique à celle de la BPRS. Cette amélioration paraissait indissociable de deux paramètres : l'évolution des symptômes positifs et l'amélioration des symptômes neurologiques. Après de multiples calculs et analyses de covariance, les auteurs déduisaient que l'amélioration des symptômes négatifs résultait de l'amélioration des symptômes positifs et de la bonne tolérance neurologique du produit à hauteur de 55 %, suggérant ainsi un effet plus ou moins spécifique.

A partir de l'ensemble de ces données sur l'évolution de la réponse en fonction du temps, les auteurs ont essayé de rendre compte de la probabilité de réponse à long terme en fonction de la réponse à court terme. Cette probabilité était constante et la plus importante jusqu'à la 6<sup>ème</sup> semaine (35%), puis déclinait à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine (22%), pour être nulle à la 39<sup>ème</sup> semaine. Les auteurs ont alors réparti les patients en trois groupes : les répondeurs précoce (réponse avant la 12<sup>ème</sup> semaine), les répondeurs tardifs (réponse après la 12<sup>ème</sup> semaine) et les non répondeurs. L'évolution globale du score à la BPRS était alors calculée pour chacun des groupes. Les répondeurs précoce montraient peu d'évolution de leur symptomatologie après la 12<sup>ème</sup> semaine. 70 % de l'amélioration du score des répondeurs tardifs se faisait dans les 12 premières semaines et évoluait en escalier par la suite jusqu'à la 39<sup>ème</sup> semaine. Les non-répondeurs ne montraient qu'une amélioration minime (inférieure à 10 %) à n'importe quelle mesure de l'étude.

Les auteurs situaient alors le délai à partir duquel la réponse était optimale, entre 12 et 24 semaines. Cependant, au vu de ces résultats, nous pouvons situer la durée optimale d'une séquence d'essai par clozapine entre 6 et 12 semaines, puisque la plupart des patients répondeurs répondent dans ces délais et ceux répondant plus tardivement auront déjà montré une amélioration de 70 % de leur symptomatologie. En l'absence d'amélioration significative de la symptomatologie après ce délai, il ne semble donc pas y avoir d'intérêt à prolonger le traitement, si les concentrations plasmatiques sont adaptées. Nous reviendrons sur cette éventualité plus tard.

Cette étude montrait donc des résultats comparables aux données de la littérature en terme de taux de réponse à court terme (globalement 30 % de répondeurs dans les 12 semaines pour les patients résistants aux traitements) et précisait de surcroît le profil évolutif

de cette réponse, avec un taux de réponse pouvant s'élever à 50 % à un an. Ce travail confirmait aussi les effets du produit sur les symptômes négatifs et mettait en avant la difficulté de faire la part des choses entre action spécifique et action secondaire aux effets sur les symptômes positifs combinée à la bonne tolérance neurologique.

Depuis ce travail, de nombreuses études évaluant l'efficacité de la clozapine chez les patients schizophrènes résistants aux traitements ont été publiées. Nous ne les détaillerons pas, elles ont été reprises dans une récente revue de la littérature dont nous allons exposer les conclusions [14].

Cette revue portait sur les résultats de 50 études de méthodologies diverses. Le taux de réponse variait entre 35.5 % et 54.1 % selon les critères de réponse, la durée et la méthodologies de l'étude en question. Le taux moyen de réponse tous patients confondus était de 46.4 %.

Les patients de l'ensemble des études pouvaient être séparés en deux groupes : un premier (68 %) ayant un taux de réponse compris entre 47.6 et 54.7 % et un autre (32%) ayant un taux de réponse compris entre 34.7 et 36.3 %. On pouvait constater dans le groupe ayant le moins bon taux de réponse, une durée d'étude généralement courte (83 % d'entre-elles inférieures à 12 semaines), alors que le temps d'évaluation était généralement plus long dans le groupe ayant les taux de réponse les plus élevés (81 % au dessus de 12 semaines).

Au total, l'ensemble de ces travaux indique un taux de réponse à long terme chez les patients résistants aux neuroleptiques mis sous clozapine, aux alentours de 50% et proche de 75% chez les sujets intolérants aux traitements. Les patients répondeurs semblent montrer une réponse précoce, toujours dans les 12 premières semaines de traitement. Cette réponse aurait alors deux profils évolutifs, soit une réponse très importante durant la période des 12 premières semaines, puis moindre mais non nulle par la suite (60% des répondeurs), soit une réponse plus progressive et s'étalant sur une plus longue période, mais où l'amélioration restera la plus importante dans les premières semaines (40 % des répondeurs).

De multiples paramètres peuvent influer sur cette réponse clinique. Hormis l'inobservance thérapeutique, les plus importants semblent avant tout les posologies

employées et la durée de l'essai thérapeutique [31] [118]. Une des difficultés de l'utilisation de la clozapine devient alors de connaître la durée et la posologie suffisante d'une séquence d'essai pour ce produit.

## 2) Durée adéquate d'une séquence d'essai par clozapine.

Nous avons déjà en partie abordé cette question avec le travail de Lieberman. A l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus à ce sujet. Cependant, de nombreux travaux se sont intéressés au délai de réponse des patients sous clozapine et nous disposons maintenant d'informations précises sur le délai d'action du produit.

Conley et coll. [31] proposait en 1997 d'étudier le délai de réponse optimal des patients traités par clozapine. En préambule, les auteurs firent une revue de la littérature sur cette question et retrouvaient des données quelque peu controversées, bien que le délai de 12 semaines revenait à plusieurs reprises.

Leur étude comprenait 50 patients schizophrènes résistants aux traitements, dont le diagnostic de schizophrénie avait été posé selon les critères DSM III R et celui de résistance selon des critères dérivés de ceux de Kane. La clozapine a été mise en place de façon progressive, pour atteindre la dose moyenne de 540 mg/j (max. = 900). La durée de l'étude était en moyenne de 65 semaines, toujours supérieure à un an.

L'état clinique des patients fut évalué à l'aide de la BPRS et de la CGI avant l'étude, puis 8 semaines après l'initiation du traitement et toutes les 4 semaines ensuite jusqu'à la fin de la première année. Après ce délai, les patients étaient évalués toutes les 8 semaines. La réponse était définie selon les mêmes critères que ceux utilisés dans l'étude princeps de Kane [53]. Au terme de l'étude, 68 % des patients avait atteint ces critères de réponse. Ce chiffre élevé s'explique certainement par les critères d'inclusion utilisés dans ce travail, moins sélectifs que dans le travail de Kane.

Parmi les répondeurs, 27 % atteignaient les critères de réponse à la 4<sup>ème</sup> semaine, 66 % à la 8<sup>ème</sup> semaine et 33 % après la 8<sup>ème</sup> semaine. Il n'y eu pas de répondeur après la 54<sup>ème</sup> semaine.

Ces résultats étaient donc sensiblement comparables à ceux obtenus par Lieberman en 1994, mais paraissaient plus précis au niveau des délais proposés. Après l'étude de Lieberman, nous savions que la réponse avait généralement lieu dans les 12 premières

semaines. Il semble avec ces nouvelles données que l'on puisse la situer plus précisément dans les 8 premières semaines. Par contre, cette étude ne renseignait pas sur l'évolution des scores BPRS des patients ayant répondu après la 8<sup>ème</sup> semaine. Cependant, l'on peut supposer d'après le travail de Lieberman, que ces patients aient montré une nette évolution de leur symptomatologie durant cette période.

De plus, ce travail mettait en corrélation les posologies nécessaires à l'obtention des critères de réponse (468 mg/j en moyenne, avec 50 % de réponse à des posologies inférieures à 450 mg/j et 88 % de réponse à des posologies allant jusqu'à 600 mg/j) et le délai nécessaire après obtention de cette posologie, pour atteindre la réponse clinique. Il était alors intéressant de constater que les sujets répondaient généralement rapidement après obtention de cette posologie, en moyenne en 17 jours et dans tous les cas en moins de 8 semaines. Par exemple, les deux derniers répondeurs ont certes répondu très tard (à la 51<sup>ème</sup> et 54<sup>ème</sup> semaine de traitement), mais seulement respectivement 3 et 1 semaine après obtention de la posologie à laquelle ils ont répondu.

Enfin, les auteurs ont proposé de séparer les patients répondeurs en 2 groupes, en fonction de la posologie à laquelle ils ont répondu, en prenant comme limite la posologie moyenne des répondeurs : 450 mg/j. Ils obtenaient alors deux groupes, l'un de 16 patients ayant nécessité moins de 450 mg/j et l'autre de 17 patients ayant nécessité plus 450mg/j pour répondre. Il fut logiquement retrouvé que le second groupe a nécessité plus de temps que le premier pour obtenir la posologie de réponse et donc la réponse. Par contre, il ne fut pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes en terme de délai de réponse une fois la posologie de réponse obtenue.

Cette étude apporte des éléments précieux au niveau pratique. Il semble d'une part, que la réponse soit assez rapide une fois la posologie optimale obtenue chez chaque patient. D'autre part, la plupart des patients semblent atteindre rapidement leur posologie de réponse et répondent alors dans les 8 premières semaines de traitement. Enfin, 100% des patients répondeurs répondent dans les 8 semaines suivant l'obtention de la posologie à laquelle ils ont répondu. Ceci nous amène donc à définir la posologie optimale à atteindre.

### 3) Posologies adéquates d'une séquence d'essai par clozapine.

De nombreuses études ont été réalisées à ce sujet, dont Schulte et coll. ont fait la revue en 2003 [118]. Il ressortait de ce travail que ce n'est pas tant la posologie, mais le dosage plasmatique qu'il semble important de prendre en compte.

En effets, les auteurs rappelaient les multiples facteurs influençant la concentration plasmatique du produit ; facteurs dont nous avons fait la revue au chapitre concernant la pharmacocinétique de la molécule. Ainsi, le ratio « concentration plasmatique / posologie administrée » peut varier de 45 % au niveau interindividuel et de 20 % chez un même sujet (malgré la relation linéaire décrite entre posologie et concentration plasmatique) ; le sujet jeune, tabagique, de sexe masculin étant le plus à risque d'avoir des concentrations plasmatiques faibles, malgré des posologies administrées élevées. La question de l'inobservance doit bien sûr être évoquée en cas de hiatus entre concentration et posologie.

L'étude de Schulte et coll. regroupait donc les 8 études les plus fiables concernant les relations entre concentration plasmatique et réponse clinique chez des patients schizophrènes résistants aux traitements ; les relations posologie / réponse clinique étant, comme nous l'avons vu, peu fiables.

Six d'entre-elles retrouvaient une seuil d'efficacité compris entre 350 et 400 µg/L. Trois études montraient un passage du statut de non-répondeur au statut de répondeur lorsque les patients étudiés franchissaient ce seuil thérapeutique. L'ensemble des données mettait en évidence un taux de réponse allant de 28 % sous ce seuil, à 69 % une fois ce seuil franchi. Les auteurs concluaient donc à un gain d'efficacité de 40 % lors du franchissement de ce seuil thérapeutique.

Aucune étude n'a démontré un réel intérêt à dépasser largement ces concentrations. Rappelons que le seuil de toxicité est situé après 750 µg/L.

Au total, il semble que la réponse thérapeutique soit maximale après un seuil de concentration plasmatique compris entre 350 et 400 µg/L [118]. Ce qui correspond en général à des posologies comprises entre 400 et 500 mg/j [33]. En cas de non-réponse malgré des

posologies élevées ( $>500$ - $600$  mg/j), un dosage plasmatique peut alors s'avérer précieux. D'une part, pour ne pas statuer sur une absence d'efficacité du traitement chez un patient qui n'aurait pas franchi le seuil thérapeutique (métaboliseurs rapides, inobservance thérapeutique). D'autre part, pour ne pas augmenter les posologies à l'aveugle chez un patient non répondeur ayant déjà des concentrations plasmatiques proches des doses toxiques. Ce dosage doit alors être réalisé 12 heures après la dernière prise du produit [118].

Par contre, il ne semble pas y avoir d'intérêt à réaliser une clozapinémie en première intention.

Rappelons enfin d'un point de vue pratique, la possibilité d'association clozapine-fluvoxamine, chez les patients ayant des posologies déjà importantes (limite ou hors AMM) et n'ayant pas atteint ce seuil de concentration ; l'inobservance ayant été écartée (cf. pharmacologie) [118].

#### 4) Profil d'action de la clozapine.

La clozapine peut exercer une action sédatrice, antiproductive et (ou) antidéficitaire. Si l'efficacité thérapeutique n'est obtenue qu'à partir d'un seuil de concentration plasmatique à peu près constant, le type d'action par laquelle cette efficacité se manifeste ne dépend pas de la posologie et donc des concentrations plasmatiques. En d'autres termes, la clozapine n'a pas, comme certains neuroleptiques, un profil d'action bipolaire [104].

La chronologie des types d'action qu'exerce la clozapine dépend de la forme clinique, mais peut également varier, pour une forme donnée, en fonction des patients. Il ressort cependant de la littérature les grandes orientations suivantes : [104]

- L'effet sédatif est le premier à apparaître. Il est constaté chez près de la moitié des patients et il est particulièrement net sur l'angoisse psychotique, l'agitation et l'agressivité. L'inconfort qui peut l'accompagner (somnolence, ralentissement, fatigue) s'estompe généralement de façon progressive en 1 à 2 semaines.
- L'action antiproductive, sur le délire et les hallucinations, se développe généralement plus ou moins rapidement après l'effet sédatif. Cette action peut parfois être retardée, le délire étant alors pendant quelques semaines mis à distance, mieux vécu. Ce n'est que progressivement qu'il s'atténuerà. L'action antiproductive s'exerce, comme nous l'avons vu, à partir d'un seuil de concentration plasmatique, qu'il faut donc chercher à atteindre.
- L'action antidéficitaire, s'affirme généralement progressivement après la poursuite du traitement. Sa traduction la plus fréquente est la restauration d'un certain contact social. Dans certains cas, notamment les formes purement déficitaires, elle peut se manifester assez rapidement en début de traitement. Cette action désinhibitrice rapide, rend peut-être compte des quelques cas d'aggravation de l'agitation et du délire en début de traitement. Nous reviendrons dans un chapitre ultérieur, sur la question de savoir si la clozapine agit sur les symptômes négatifs de manière spécifique ou non.

- La dimension « thymorégulatrice » de ce produit, dont nous préciserons les aspects ultérieurement, s'exercerait quant à elle de manière assez précoce, dans les premières semaines de traitement.

La chronologie d'action de la clozapine pourrait être ainsi divisées en trois phases successives représentées dans le tableau ci-dessous.

	<b>PHASE I</b>	<b>PHASE II</b>	<b>PHASE III</b>
<b>Type d'action</b>	Sédative Thymoanaleptique	Antiproductive	Antidéficitaire
<b>Symptômes cibles</b>	Anxiété Agitation Agressivité, tension Troubles du comportement Dépression	Hallucination Délire Troubles du cours de la pensée	Anergie Retrait émotionnel Emoussement affectif

**Phases d'action de la clozapine.**

## 5) Conséquences de l'arrêt brutal du traitement.

Dès lors qu'un patient a répondu à la clozapine, la plupart des auteurs s'accordent sur la nécessité de maintenir ce traitement à la dose minimale efficace, tant qu'aucune raison médicale ne justifie son arrêt [33] [90].

En effet, la survenue de signes physiques apparentés à un sevrage et de rebond symptomatique à l'arrêt brutal du traitement est une donnée récurrente de la littérature et justifie à elle seule la prolongation du traitement [33] [90].

Le syndrome physique se traduit par l'apparition précoce après l'arrêt du traitement, d'une sensation de malaise avec agitation, insomnie, anorexie, nausée et quelquefois syndromes extrapyramidaux. Son caractère précoce serait secondaire à la demi-vie assez courte du produit [33]. Certains auteurs attribuent ce syndrome à l'interaction de la molécule avec le système cholinergique et à une éventuelle dysrégulation de ce dernier lors d'un traitement au long cours [33].

Le rebond symptomatique à l'arrêt du traitement est quant à lui quasi constant et beaucoup plus fréquent qu'avec les neuroleptiques conventionnels [90]. Cependant, la clozapine est utilisée chez des patients chroniques gravement touchés par la maladie, que l'on imagine difficilement stables sans traitement. Ce taux de rechute important paraît donc peu spécifique.

La survenue de ce type de problème chez un patient préalablement stabilisé sous clozapine doit donc faire suspecter une mauvaise observance aux traitements et justifie la réalisation d'un dosage plasmatique [90]. Si le patient a arrêté son traitement depuis plus d'une semaine, il convient de le réintroduire selon le schéma standard de son instauration. Par contre un arrêt de moins d'une semaine permet de reprendre le traitement à la posologie antérieure [90].

D'autre part, le relais par un autre antipsychotique une fois le patient stabilisé sous clozapine est lui aussi fortement déconseillé, car il se solde par une flambée symptomatique quasi systématique (80%) [90] [33].

Enfin, l'intérêt à long terme du produit que nous allons détailler dans le paragraphe suivant représente lui aussi un argument à son maintien au long cours.

## 6) Effets à long terme.

Comme nous l'avons vu dans la revue des différents travaux concernant la durée du traitement, l'amélioration des patients répondeurs semble se poursuivre de manière plus ou moins importante tout au long de la première année de traitement. Meltzer fut l'un des premiers à suggérer cet intérêt à long terme, dès 1990. Alors que la clozapine venait d'être réintroduite sur le marché et que la plupart des travaux sur les effets du produit ne dépassaient guère 12 semaines, cet auteur publiait les conclusions d'une étude prospective ouverte de 12 mois concernant 38 patients schizophrènes résistants hospitalisés [84]. Il notait déjà l'amélioration progressive des scores BPRS évoquée précédemment. Sur les 38 patients hospitalisés, 37 ont pu quitter l'hôpital dans les 12 mois suivant l'instauration du traitement (en moyenne 46 jours après sa mise en place). Comparant le taux d'hospitalisation 12 mois avant et 12 mois après l'introduction du produit, les auteurs montraient une réduction de 83% du nombre d'hospitalisations après traitement.

Les effets à long terme ont été étudiés plus spécifiquement par Lindström et coll. en 1997 [72]. Ces auteurs proposaient de rendre compte des résultats à long terme (5 ans) de 122 patients traités par clozapine.

Au moment du recueil des données, 74 patients (61%) recevaient encore le traitement. La durée moyenne de traitement tous patients confondus était de 5,2 ans. 26 patients étaient sous clozapine depuis plus de 10 ans, 52 depuis plus de 5 ans.

Sur les 48 patients restants, 11 ont arrêté le traitement suite aux effets secondaires, dont 5 pour des troubles hématologiques (leucopénies, neutropénies, et un cas d'agranulocytose), aucun cas mortel signalé. 8 (6%) étaient non-compliants (contre 60% de non compliance avec les neuroleptiques conventionnels) [72]. Les autres étaient des patients perdus de vue, essentiellement pour changement de lieu de soin.

Sur la durée totale de l'étude, 87% des patients ont montré une amélioration de leur symptomatologie, dont 36% avaient une réponse modérée, 40%, une réponse significative et 11% montraient une rémission totale sans symptôme résiduel.

Le taux de réponse significative était illustré par l’analyse du statut professionnel des patients. Alors qu’aucun ne travaillait avant l’introduction du traitement, 40% était employé à temps plein ou temps partiel au moment du recueil des données.

Parmi les 21 patients ayant reçu le traitement plus de 10 ans, 12 (57%) n’ont montré aucun changement entre la 5<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> année, 2 (9%) se sont détériorés et 7 (34%) ont encore montré une amélioration de leur symptomatologie. Les auteurs attribuaient cette amélioration aux conséquences indirectes du traitement, notamment la possibilité de travail dans les champs psychothérapeutiques, sociaux et institutionnels, plus qu’à un effet pharmacologique direct.

## 7) Facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Peu de données sont disponibles sur cette question dans la littérature et paraissent quelques fois contradictoires [57]. Le travail de Lieberman et coll. évoqué précédemment, semble toutefois regrouper les données les plus constantes. Les auteurs, à partir de leur étude concernant 84 patients schizophrènes résistants aux traitements, avaient tenté de déterminer les éventuels facteurs qui pourraient être prédictifs d'une bonne réponse à ce traitement. Les facteurs retrouvés étaient alors au nombre de cinq : [69]

- le sexe masculin ;
- la forme paranoïde de la maladie ;
- un début plus tardif des troubles ;
- une durée d'évolution plus brève ; soit un début du traitement plus précoce ;
- l'existence de signes extrapyramidaux lors de l'administration de neuroleptiques classiques. Ce dernier semblait être le meilleur élément prédictif d'une réponse clinique dans cette étude et correspond à une donnée récurrente de la littérature [57].

A l'instar des données consensuelles, cette étude suggérait donc que la précocité du début de la maladie soit associée à une moins bonne réponse au traitement. Par contre, de mauvais résultats étaient retrouvés lorsque la durée d'évolution était longue et émaillée de multiples décompensations psychotiques avant l'instauration du traitement. Ce qui correspond à une donnée plus classique, où plus la maladie progresse, plus la réponse aux traitements diminue.

D'autres facteurs prédictifs neurobiologiques, génétiques et anatomiques (neuro-imagerie) sont disponibles dans la littérature [57]. Essentiellement destinés à la recherche, ils ne présentent que peu d'intérêt dans la pratique clinique actuelle. Nous ne les détaillerons donc pas.

## 8) Effets de la clozapine sur les symptômes négatifs.

Avant d'aborder les travaux concernant les effets de la clozapine dans ce domaine, il paraît important de repréciser le concept des formes négatives et positives de la schizophrénie, ainsi que la sémiologie correspondante.

### a) Aspects historiques.

La notion de manifestations cliniques positives et négatives a été introduite en médecine par les neurologues Renolds et Jackson à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle [64].

Kraepelin et Bleuler n'ont quant à eux jamais utilisé les termes de symptômes positifs et négatifs dans leurs descriptions cliniques des schizophrénies, bien que certaines des catégories diagnostiques décrites par ces auteurs puissent renvoyer à la vision descriptives de la dichotomie positive / négative.

Pour Kraepelin, les symptômes déficitaires (dont Carpenter isolera le syndrome du même nom en 1988) constituent les perturbations fondamentales des schizophrénies. Il distingue en 1918, deux groupes principaux de troubles dans la schizophrénie dont l'un d'entre eux est caractérisé par une perte des activités volitionnelles.

Bleuler, distingue quant à lui au sein du groupe des schizophrénies, des symptômes fondamentaux et des symptômes accessoires. Les symptômes fondamentaux (troubles des associations, troubles de l'affectivité, autisme, ambivalence dans le registre des sentiments, de la volonté et de l'intelligence) peuvent être apparentés, pour partie, aux symptômes actuellement identifiés comme appartenant à la dimension négative. Les symptômes accessoires correspondent plus volontiers aux symptômes positifs.

La terminologie positive / négative se retrouve par contre dans les travaux d'auteurs français comme De Clérambault et Ey.

De Clérambault (1942) distinguait dans la schizophrénie des phénomènes positifs d'intrusion, comme les hallucinations, les phénomènes cénoesthésiques, les échos de la pensée

et des phénomènes négatifs d'inhibition comme le vol de la pensée ou l'aprosexie (trouble de l'attention). Chacun des phénomènes positifs et négatifs appartenait à l'automatisme mental, syndrome nucléaire neutre et athématique, sur lequel venait se greffer le délire.

Ey (1955) distingue dans les schizophrénies deux formes cliniques. L'une ayant une structure négative, correspondant à tous les troubles déficitaires de la pensée formelle, à la réduction et à la régression de la vie psychique, à l'état primordial des expériences délirantes et hallucinatoires et qui est l'effet direct du processus primaire organique. L'autre, la forme positive, correspondait : « aux délires et hallucinations en tant que vécus [...], efforts désespérés pour se créer encore un monde ». Il précisait dans ces conférences sur l'œuvre de Bleuler, que la maladie était la cause directe des troubles négatifs, des déficits (symptômes primaires de Bleuler) et la cause indirecte des troubles positifs.

K. Schneider décrit quant à lui dans une approche plus descriptive, ce qu'il nomme « les symptômes de premier rang », qui correspondent peu ou prou aux symptômes positifs actuels. Ces symptômes sont au nombre de 11 répartis en 4 grands groupes :

- Troubles des perceptions ;
- Troubles de la pensée ;
- Délire ;
- Perturbations des sentiments, des volontés, des impulsions ; contrôlées ou imposées par des tiers.

Sans entrer dans les détails, nous pouvons dire que les symptômes de premier rang de Schneider englobent surtout des signes que Bleuler considère comme accessoires, alors que les symptômes fondamentaux de ce dernier sont rangés par Schneider parmi les symptômes secondaires.

Les symptômes de premier rang furent privilégiés dans le DSM IIIR. Schneider affirmaient leur spécificité pour porter le diagnostic de schizophrénie et, sous son influence, l'intérêt susceptible d'être porté aux symptômes négatifs diminua fortement dans les années 50. Mais après quelques années d'utilisation des neuroleptiques, force fut de constater que si la symptomatologie positive répondait à ces nouvelles thérapeutiques, tel n'était pas le cas pour les symptômes négatifs, qui restaient peu modifiés.

## b) Aspects actuels.

C'est donc l'essor des thérapeutiques dans la schizophrénie et la constatation de réponses différentes d'un patient à l'autre, qui ont suscité un regain d'intérêt pour la notion de déficit et le développement de la dichotomie positive / négative.

Schématiquement, les symptômes positifs correspondent à la présence de comportements habituellement absents chez l'individu normal, alors que les symptômes négatifs correspondent à l'absence de comportements normalement présents chez un individu. Absence qu'on perçoit et décrit souvent comme un vide [64].

Nous passerons rapidement sur les modèles de Crow et d'Andreasen déjà évoqués au chapitre concernant les définitions de la schizophrénie résistante.

Le modèle de Crow oppose des schizophrénies de type I ou productives ayant une bonne réponse aux neuroleptiques, aux schizophrénies de type II ou déficitaires dont la réponse aux traitements est mauvaise. Ce modèle dichotomique fut très critiqué, car il soutenait des processus neurologiques différents [64].

Dans le modèle d'Andreasen, il existe un continuum entre symptômes positifs et négatifs [47]. Dans une vision descriptive et pragmatique, Andreasen a proposé des critères cliniques permettant de décrire 3 sous-types de schizophrénie : un forme positive, une forme négative et une forme mixte, de loin la plus fréquente. Les formes positives sont caractérisées par la présence d'au moins un des symptômes suivants : hallucinations, délire, troubles positifs de la pensée formelle (incohérence, dérangement, illogisme), comportements bizarres ou désorganisés, sans signe négatif. Les formes négatives sont marquées par la présence d'au moins deux des éléments suivants : alogie, émoussement affectif, anhédonie, avolition, apathie, aprosexie, sans signe positif. Les formes mixtes représentent alors le reste des situations cliniques. Ses travaux aboutiront à la réalisation de deux échelles d'évaluation : la SANS et la SAPS.

En 1987, Kay et coll., proposent à leur tour une échelle d'évaluation, la PANSS, composée de trois volets, l'un pour les signes positifs (7 items), un autre pour les signes négatifs (7 items) et un dernier, dit de psychopathologie générale, comprenant 16 items.

S'appuyant sur les résultats d'une analyse de 240 patients effectuée à partir de la PANSS, l'auteur décrit au moins 4 domaines symptomatiques non exclusifs au sein des schizophrénies : signes positifs, signes négatifs, excitation, dépression. Il propose alors un modèle pyramidal de la schizophrénie [64].

Carpenter et coll. (1988) ont tenté de définir au sein du type II du modèle de Crow, un syndrome négatif plus homogène. L'intérêt de ce travail repose sur la distinction faite entre, d'une part, les symptômes négatifs primaires et secondaires, d'autre part entre les symptômes négatifs transitoires et stables. Ils ont ainsi isolé un « syndrome déficitaire » caractérisé par la persistance de symptômes négatifs « vrais ». Ce syndrome renvoie en partie à la description de la forme déficitaire de la schizophrénie faite par Kraepelin [47].

Cet auteur retenait comme symptômes déficitaires vrais : l'appauvrissement des affects, une gamme émotionnelle réduite, la pauvreté du discours, la restriction des intérêts, l'intentionnalité réduite et la diminution de l'élan social. Ces symptômes négatifs déficitaires étaient différenciés des symptômes négatifs secondaires au traitement, à un trouble dépressif, à une diminution ou absence de stimulation du patient, à l'anxiété, à un retard mental ou aux symptômes positifs. Pour Carpenter les symptômes négatifs primaires correspondraient à la manifestation directe d'une perturbation physiopathologique spécifique impliquant plus particulièrement le cortex préfrontal et l'amygdale [64].

### c) Effets de la clozapine sur les symptômes négatifs.

Depuis sa mise en évidence dans l'étude princeps de Kane, l'action de la clozapine sur la dimension négative de la schizophrénie a été étudiée dans de nombreux travaux [17][16][82][132][18][15][54][115][56].

Si la clozapine se montre nettement plus efficace que les neuroleptiques classiques sur les symptômes négatifs, son action est moins marquée que sur les symptômes positifs et reste controversée dans ses mécanismes d'action [93]. Alors que les effets du produit sur les symptômes négatifs secondaires sont admis par la plupart des auteurs, la participation d'une éventuelle action sur les symptômes négatifs primaires semble plus débattue. En d'autres termes, se pose la question d'une éventuelle implication d'une composante spécifique sur les

symptômes négatifs primaires, dans l'action globale de la clozapine sur la dimension déficitaire.

Une revue de la littérature sur le sujet permet d'apporter quelques éléments de réponse.

Kane et coll. ont développé en 1994 une étude mettant en perspective l'impact du produit sur les symptômes négatifs et les effets secondaires neurologiques des neuroleptiques antérieurement prescrits [54]. 56 patients participèrent aux 52 semaines de l'étude. La clozapine fut mise en place après une fenêtre thérapeutique de 16 jours en moyenne, pour atteindre une posologie moyenne de 599 mg/j. Les patients furent évalués cliniquement avant introduction de la clozapine, puis aux semaines 3-6-12-26-39 et 52. L'évaluation des symptômes positifs et négatifs fut faite à l'aide de la SANS, de la BPRS et de la CGI et l'évaluation des signes neurologiques à l'aide de la Simpson Angus Scale for extrapyramidal Side Effects et de la Dyskinésia Scale.

Les auteurs montraient alors que l'amélioration des symptômes négatifs n'était que partiellement corrélée à l'amélioration des symptômes neurologiques ; l'akinésie semblant alors être l'élément déterminant de cette corrélation. Akinésie exclue, il n'y avait plus de corrélation entre l'amélioration des symptômes négatifs et celle des signes neurologiques [54].

La même année, Lieberman et coll. montraient dans un travail que nous avons déjà exposé [69], que l'amélioration des symptômes négatifs pouvait être attribuée à l'amélioration des symptômes positifs et aux effets du produit sur les symptômes neurologiques, à hauteur de 55%. Ces travaux initiaux suggéraient donc un mécanisme d'action double, avec effet indirect sur les symptômes négatifs secondaires et effet direct sur les symptômes négatifs primaires.

Dans une autre approche, Breier et coll. [17] développaient la même année, une étude comparative (clozapine versus halopéridol) visant à objectiver les effets de la clozapine chez des patients préalablement répertoriés déficitaires ou non déficitaires. Les patients déficitaires étaient ainsi susceptibles de souffrir de symptômes négatifs primaires, les non déficitaires, de symptômes négatifs plus volontiers secondaires. L'étude regroupait 39 patients résistants aux traitements ayant une bonne tolérance neurologique (afin de ne pas biaiser les résultats

concernant les symptômes négatifs par la meilleure tolérance neurologique du produit). Chaque patient fut répertorié comme déficitaire ou non déficitaire selon les critères de la « Schedule for the deficit syndrome », mais devait dans tous les cas avoir un score minimum à la SANS supérieur ou égal à 20. Les patients furent alors randomisés en deux groupes comparables : un recevant la clozapine ( $n = 19$ , posologie moyenne = 410.5 mg/j), l'autre l'halopéridol ( $n = 20$  ; posologie moyenne = 24.8 mg/j).

Au terme des 10 semaines de l'étude, la clozapine se montrait significativement supérieure à l'halopéridol dans le traitement des symptômes positifs comme des symptômes négatifs. Cependant, l'étude ne montrait pas de différence significative en terme d'impact sur les symptômes négatifs entre la clozapine et l'halopéridol chez les patients déficitaires, alors qu'elle en révélait une chez les patients non déficitaires. Les mêmes auteurs retrouvaient des résultats comparables dans une étude de méthodologie identique, mais sur une durée plus longue (un an) [18]. Dans les deux cas les résultats concernaient des évaluations globales de la dimension négative et ne précisait pas l'évolution de chacun des aspects de cette dimension.

Paradoxalement, Miller et coll. montraient chez 29 schizophrènes résistants aux traitements évalués à l'aide de la SANS, que l'amélioration des symptômes négatifs était corrélée à l'amélioration de la désorganisation, mais pas à celle des symptômes psychotiques, ni de la dépression ou des symptômes extrapyramidaux [98]. Les auteurs suggéraient alors qu'au moins une part de l'action de la clozapine sur les symptômes négatifs soit médiée par un effet direct sur la pathogénie de la dimension négative de la schizophrénie.

D'autre part Meltzer a démontré que les patients qui ont une symptomatologie négative marquée et peu de symptômes positifs, présentent une amélioration significative des symptômes négatifs après 6 mois de traitement et ce, indépendamment de l'évolution des symptômes neurologiques et de la dépression. L'amélioration démontrée était d'ailleurs la même que dans un groupe comparable ayant une symptomatologie positive plus importante et de l'ordre de 40 % (somme des items négatifs de la BPRS) [87].

Dans le même ordre d'idées, Brar et coll. ont développé en 1997 une étude visant à évaluer l'efficacité de la clozapine sur les symptômes négatifs de patients schizophrènes résistants aux traitements et ayant peu de symptômes positifs [15]. A partir d'un échantillon de 75 patients mis sous clozapine (416 mg/j en moyenne), les auteurs ont sélectionnés un

groupe de 17 patients ayant un score total aux quatre items de symptomatologie positive inférieur ou égal à 16, avec aucun item supérieur à 4. Les 58 patients restants servaient de groupe témoins. Les patients furent évalués à l'aide de la BPRS au début de l'étude, puis à 6 mois. Dans le groupe présentant une symptomatologie positive faible, les auteurs notaient une amélioration significative de la symptomatologie négative (évaluée par les items suivants : appauvrissement émotionnel, retrait affectif, ralentissement psychomoteur). Une différence significative fut retrouvée aux items concernant l'appauvrissement émotionnel et le retrait affectif, mais non pour le ralentissement psychomoteur.

Par ailleurs, ni la symptomatologie positive (déjà faible au début de l'étude), ni la symptomatologie dépressive n'ont varié pendant l'étude. La majorité des patients de ce groupe ( $n = 12$ ) ne présentait pas de symptômes extrapyramidaux au début de l'étude (les autres bénéficiaient d'un traitement antiparkinsonien avant introduction de la clozapine puis pendant les 4 premières semaines de traitement). Ce sous-groupe n'ayant pas de symptômes extrapyramidaux au début de l'étude montrait une évolution de la symptomatologie négative identique au groupe initial (amélioration significative de l'appauvrissement émotionnel et du retrait affectif, non significative pour le ralentissement psychomoteur, amélioration significative de la somme de ces trois items).

Le groupe témoin montrait quant à lui une amélioration significative du score global à la BPRS et de la symptomatologie positive, négative et dépressive.

Les auteurs montraient donc dans cette étude une action sur les symptômes négatifs indépendante de l'effet sur les symptômes positifs et dépressifs et de la meilleure tolérance neurologique. Ils suggéraient donc une action spécifique sur les symptômes négatifs primaires ; tout au moins, le retrait affectif et l'appauvrissement émotionnel. Ils évoquaient entre autre, l'éventuelle implication de la composante sédative du produit pour expliquer l'absence d'effet sur le ralentissement psychomoteur.

D'autre études plus récentes, en double aveugle et sur des échantillons plus larges, donnent cependant des résultats contraires, en faveur d'effets uniquement sur les symptômes négatifs secondaires [115][56][19]. Bien que de méthodologies plus fiables, ces études ne précisaien pas l'évolution de chaque item négatif et s'appuyaient sur des évaluations globales de la symptomatologie négative.

Au total, l'impact de la clozapine sur la symptomatologie négative semble résulter essentiellement de ses effets sur la symptomatologie positive, la dépressivité et de ses effets neurologiques, notamment l'akinésie. Il s'agirait donc d'une action essentiellement indirecte et non spécifique, sur les symptômes négatifs secondaires. Cependant, on ne peut pas exclure totalement une action sur les symptômes négatifs primaires, mais celle-ci paraît alors faible et semble ne concerner que certains aspects de la dimension négative de la maladie, à savoir : le retrait affectif, l'appauvrissement émotionnel et la désorganisation.

## 9) Clozapine et troubles cognitifs de la schizophrénie.

Les effets de la clozapine sur les symptômes schizophréniques ont aussi été étudiés selon l'approche cognitive.

Les sciences cognitives portent sur les opérations non conscientes et inaccessibles à l'observation directe : les processus mentaux. Schématiquement, elles proposent des modèles scientifiques de ce réel inobservable, en s'appuyant sur des modèles expérimentaux soumis à validation.

A l'instar de la neuropsychologie traditionnelle, qui relie les troubles du comportement et des performances (aux tests neuropsychologiques) à des atteintes spécifiques de certaines régions cérébrales, la psychologie cognitive postule qu'une compréhension du lien entre symptômes et performances aux tests est nécessaire, avant d'entreprendre une démarche de localisation cérébrale. Ce lien est étudié en terme de processus cognitif inaccessible à l'étude clinique et sous jacente aux comportements, symptômes et états mentaux observables [44].

L'étude de ces processus repose sur des tâches prédéfinies les impliquant spécifiquement, comme la mémoire ou l'attention.

Trois objectifs peuvent être dégagés :

- Offrir des modèles de dysfonctionnements cognitifs à partir du recueil des données expérimentales. Ces données sont exprimées en terme de performances à des tests que l'expérimentateur devra analyser.
- Expliquer la pathologie ou les symptômes par ces dysfonctionnements des processus mentaux.
- Tenter un rapprochement avec les données issues de l'étude du cerveau.

### **a) Anomalies cognitives dans la schizophrénie.**

Les premiers travaux cognitifs dans la schizophrénie supposaient l'altération spécifique d'une fonction (attention ou langage) et portaient plus particulièrement sur les mécanismes cognitifs perceptifs et attentionnels.

Une seconde catégorie de travaux définissait des modèles généraux de dysfonctionnement et envisageait la schizophrénie comme une pathologie de l'action impliquant la mémoire, l'apprentissage, l'intentionnalité, la prise d'information, la représentation de l'acte et sa prise de conscience, le contrôle de l'acte et son ajustement [44].

Enfin, certaines études plus récentes envisagent les perturbations cognitives de la schizophrénie sous l'angle de perturbations de stratégies cognitives complexes : troubles de l'abstraction, atteinte des processus élémentaires de prise en compte du contexte, atteinte des processus cognitifs d'attribution d'intension à autrui, etc...

Un certain nombre d'anomalies ont été dégagées de ces différents travaux.

#### ***1) Perception et attention.***

On note dans la schizophrénie, un trouble de la capacité de traitement et de l'extraction de l'information (visuelle ou auditive), lors du transfert du secteur sensoriel vers la mémoire à court terme. L'organisation précoce de l'information serait donc perturbée. Ces troubles intéressent la vitesse, la capacité de traitement et la qualité d'organisation de l'information. Ils se traduisent par une diminution de la capacité d'extraction de l'information [44].

#### ***2) Attention et action.***

Les troubles attentionnels sont étroitement liés à l'organisation de l'action. Il a été montré que le temps de réaction à des stimulations simples est allongé chez le schizophrène. Il a aussi été démontré, chez certains schizophrènes, des difficultés à sélectionner l'information pertinente, et à inhiber celles qui sont inutiles à la tâche. Par la suite, à la lumière de la

distinction opérée entre traitement automatique inconscient et traitement contrôlé conscient, on a pu établir que seules les procédures contrôlées sont modifiées chez le schizophrène. Or ces opérations contrôlées impliquent un coût attentionnel, mis en jeu lors de l'inhibition de la réponse automatique au profit d'une réponse contrôlée [44]. Selon ce modèle, la schizophrénie apparaît comme une pathologie du moindre coût.

### **3) La mémoire.**

L'approche cognitive a permis d'affiner l'étude de la mémoire dans la schizophrénie. On peut distinguer 5 systèmes mnésiques : la mémoire à court terme (incluant empans mnésiques et mémoire de travail), la mémoire à long terme, la mémoire épisodique (événements personnels), la mémoire des contenus sémantiques (connaissances interpersonnelles et générales), la mémoire procédurale (actes et actions). La mémoire épisodique et la mémoire des contenus sémantiques peuvent être regroupés sous le même terme de mémoire déclarative. On distingue aussi la mémoire explicite, qui requiert une remémoration consciente de l'information apprise et la mémoire implicite, ne faisant pas référence à l'apprentissage antérieur. Dans la schizophrénie, l'empan mnésique est normal, mais la mémoire de travail serait perturbée. Ce d'autant plus, que l'information est complexe et la charge forte. Il existerait aussi des troubles de l'encodage, en relation à une absence de recours aux stratégies de mémorisation. La mémoire à long terme et la mémoire explicite sont généralement perturbées, tandis que la mémoire implicite et la mémoire procédurale sont préservées [44]. Le déficit est d'autant plus net, qu'il est nécessaire d'organiser l'information pour la mémoriser.

### **4) Le langage.**

Différents composants interviennent dans la communication : lexical, syntaxique, sémantique et pragmatique. Il semblerait que chacun de ces composants du discours soit atteint à des niveaux différents dans la schizophrénie [44]. Ainsi, les compétences syntaxiques élémentaires ne semblent pas altérées, alors que la représentation sémantique serait atteinte. Le schizophrène ne respecterait pas les règles de la conversation en ce sens, qu'il ne tient pas compte du contexte et qu'il lui est difficile d'attribuer une intention à autrui [74].

L'ensemble de ces dysfonctionnements cognitifs a une incidence certaine sur des marqueurs d'évolution tels que le travail et le fonctionnement social [93]. La capacité limitée des neuroleptiques classiques à améliorer ces dysfonctionnements cognitifs est donc un inconvénient majeur de ces molécules. Par contre, il semble que certaines fonctions cognitives puissent être améliorées sous clozapine.

### **b) Effets de la clozapine sur les troubles cognitifs de la schizophrénie.**

Nous n'envisagerons qu'une revue de la littérature assez récente, pour traiter cet aspect particulier des effets du produit.

Il s'agissait d'un travail réalisé en 1999 regroupant toutes les études publiées sur ce sujet [91]. Douze études étaient passées en revue (5 études comparatives, dont une en simple aveugle et 7 études ouvertes), comprenant un total de 263 patients. Les domaines évalués étaient : l'attention, la fonction exécutive, la mémoire (de travail, verbale, visuelle, et sémantique), les troubles perceptifs et les délais de réaction.

Ce travail montrait que la clozapine avait des effets significatifs sur deux aspects des troubles cognitifs de la schizophrénie : la fluence verbale et l'attention. Les effets sur certains domaines de la fonction exécutive, la rapidité psychomotrice, ainsi que l'apprentissage et la mémoire verbale étaient plus mitigés. Par contre, la mémoire de travail ne semble pas améliorée sous clozapine [91].

Selon certains auteurs, ces effets sur les performances cognitives pourraient expliquer, comme nous l'avons vu, l'impact du produit sur certains marqueurs de l'évolution de la pathologie, tels que le travail ou le fonctionnement social [81].

Les autres neuroleptiques atypiques ont aussi montré des effets sur les troubles cognitifs de la schizophrénie [91]. Schématiquement, la rispéridone semble améliorer la mémoire de travail, certains aspects de la fonction exécutive et l'attention. Par contre, elle n'influerait pas sur la mémoire et l'apprentissage verbal. L'olanzapine apporterait quant à elle des bénéfices sur l'apprentissage et la mémoire verbale, la fluence verbale et certains aspects de la fonction exécutive, mais n'influerait pas sur la mémoire de travail et l'attention [91]. Nous remarquerons que les deux molécules structurellement proches (olanzapine et clozapine) ont des effets similaires, et que celle qui se démarque des deux autres d'un point de vue pharmacologique, se démarque aussi au niveau des effets cognitifs. La rispéridone serait la seule molécule à avoir un effet sur la mémoire de travail [9]. Des études comparatives plus récentes semblent confirmer ces données, en montrant des effets similaires entre olanzapine et clozapine sur la mémoire et l'apprentissage verbal [23].

## ***II. Autres perspectives cliniques.***

Après avoir passé en revue les effets de la clozapine sur la symptomatologie schizophrénique, nous allons maintenant envisager ses effets sur d'autres symptômes non spécifiques, mais fréquemment associés à cette pathologie.

Il s'agira essentiellement de la suicidalité et des troubles thymiques, mais aussi des conduites agressives et de l'impulsivité. Nous aborderons aussi les effets du produit sur les dyskinésies tardives secondaires aux traitements neuroleptiques au long cours.

L'intérêt de connaître ces autres symptômes cibles permettra d'apporter des arguments en faveur de l'indication du produit dans les situations où se pose la question de son introduction, tout en orientant la pratique thérapeutique vers la monothérapie.

## 1) Schizophrénie et suicidalité.

### a) Introduction.

La suicidalité englobe les idées suicidaires, les tentatives de suicide, et le suicide. Elle définit la potentialité suicidaire. Cette notion est fréquemment associée aux troubles schizophréniques, au point qu'ils sont à eux seuls considérés comme un facteur de risque suicidaire. Le suicide représente 38 % des causes de décès chez les patients schizophrènes [66] et demeure toujours la principale cause de mortalité de cette population. A notre époque où les progrès dans la prise en charge des patients schizophrènes nous amènent à parler de « qualité de vie » dans nos objectifs thérapeutiques, le problème du suicide dans cette population reste pourtant toujours aussi préoccupant.

Comme le souligne C. LANCON, même si les suicides peuvent avoir lieu dans un contexte hallucinatoire, ils s'inscrivent avant tout dans le cadre d'épisodes dépressifs, dont les liens avec le processus psychotique restent controversés [63]. Schématiquement on peut opposer la conception de Kraepelin à celle de Bleuler.

La conception Kraepelinienne observe une dichotomie entre psychose maniaco-dépressive et démence précoce et considère alors les manifestations dépressives comme indépendantes du processus schizophrénique.

Par contre pour Bleuler, la place de la dépression dans la schizophrénie est plus nuancée et cet auteur distingue trois types de dépressions :

- Des dépressions « réactionnelles » ou secondaires à l'évolution du processus primaire. Elles seraient liées à une certaine prise de conscience par le patient de la baisse de ses performances. On les répertorie actuellement comme « *dépressions post-psychotiques* ».
- Des dépressions inscrites dans des formes cliniques intermédiaires entre schizophrénie et psychose maniaco-dépressive, que l'on appellerait aujourd'hui

« schizophrénies dysthymiques » ou « troubles schizoaffectifs ». Concept que nous détaillerons dans le chapitre suivant.

- Des dépressions faisant partie intégrante du processus schizophrénique. Cet auteur disait à propos de la schizophrénie que : « *des états mélancoliques constituent souvent le premier symptôme manifeste de la maladie* ». Situations cliniques fréquentes et souvent qualifiées d'états dépressifs atypiques, elles correspondent plus à des manifestations dépressives associées aux symptômes psychotiques, qu'à d'authentiques syndromes dépressifs. Elles sont soit prodromiques, soit contemporaines des phases aiguës.

Nous n'entrerons pas dans ce chapitre, dans le débat sur la pertinence ou non, d'intégrer la symptomatologie dépressive au processus psychotique primaire. Et plutôt que de discuter la place nosologique de la dépression par rapport au processus primaire, il nous semble plus important de repérer la chronologie des manifestations dépressives par rapport à la rechute psychotique ; l'orientation diagnostique et thérapeutique en dépend [108].

Plus récemment, ont été évoquées des manifestations dépressives dites « secondaires » aux traitements neuroleptiques et notamment à leurs effets extrapyramidaux (akinésie, akathisie). Cependant, le lien de causalité entre traitement neuroleptique et dépression est de plus en plus débattu et les dernières données de la littérature ont tendance à considérer ces manifestations comme d'authentiques diagnostics différentiels [121].

La première partie de ce chapitre sera consacrée aux données épidémiologiques concernant la suicidalité dans la schizophrénie et l'impact des neuroleptiques sur celle-ci.

Dans un second temps, nous ferons une revue des différents travaux consacrés aux effets de la clozapine dans la prévention du risque suicidaire des patients schizophrènes. Nous aborderons alors l'étude de Meltzer ayant abouti à l'AMM dans cette indication aux USA.

Enfin, nous évoquerons les principales hypothèses permettant d'expliquer cette action préventive.

### **b) Données épidémiologiques.**

Nous l'avons évoqué, le suicide est encore la première cause de mortalité des patients schizophrènes. Les dernières données avancent toujours 9 à 13 % de suicide dans la schizophrénie et que 0.2 à 0.4 % des schizophrènes se suicident chaque année [95]. Le suicide est ainsi jusqu'à 20 fois plus fréquent chez les schizophrènes que dans la population générale, et 43 fois plus fréquent en cas de trouble de l'humeur associé [92]. Le risque pour un schizophrène de faire au moins un épisode dépressif dans sa vie est estimé à 65 % [63]. De même, 40 % à 50% des schizophrènes feront au moins une tentative de suicide dans leur vie [96].

Afin de prévenir ce risque suicidaire, un certain nombre de facteurs prédictifs ont été proposés. D'une manière générale et indépendamment du diagnostic, le plus important est l'antécédent de tentative de suicide [89]. Pour la schizophrénie, les autres facteurs sont essentiellement : les antécédents d'épisodes dépressifs, la présence de symptômes dépressifs, l'abus de substances (actuel ou ancien) et les antécédents d'hospitalisations dans un contexte d'idées ou de velléités suicidaires [95]. La résistance aux traitements est aussi considérée comme un facteur de risque supplémentaire chez le schizophrène [40].

Nous passerons sur la prise en charge immédiate d'un patient schizophrène présentant des idées ou des velléités suicidaires. Celle-ci dépendra essentiellement du contexte et relèvera alors de multiples champs d'interventions (psychothérapeutiques, institutionnels, chimiothérapeutiques).

Comme le souligne MELTZER, même si la découverte et le développement des neuroleptiques conventionnels ont apporté une aide considérable dans la prise en charge de nombreux champs symptomatiques de la pathologie schizophrénique, il semblerait qu'ils n'aient pas permis de modifier le taux de suicide des patients schizophrènes [94][62]. A titre d'exemple, car ces données sont peu comparables, on retrouve exactement les mêmes chiffres dans une revue des données épidémiologiques de patients schizophrènes non traités par neuroleptiques, réalisée par BLEULER M. en 1973 [12], que dans le travail AXELSSON et LAGERKVIST-BRIGGS en 1992 [4], au sujet de patients traités par neuroleptiques, soit 9 à 13 %.

Les études qui ont cherché à évaluer l'effet des neuroleptiques conventionnels sur le suicide et les idées suicidaires dans la schizophrénie, n'ont pas mis en évidence de réduction du risque suicidaire avec ce type de traitement [4] [26] [62].

D'autres études retrouvent même un risque accru lors de la prescription de neuroleptiques conventionnels [26] [88], probablement du fait de l'action sur la symptomatologie positive combinée aux effets secondaires neurologiques et à l'impact limité sur la symptomatologie négative.

En ce qui concerne les neuroleptiques atypiques, hors clozapine, les données récentes semblent en faveur d'une efficacité légèrement supérieure des neuroleptiques atypiques par rapport aux conventionnels [62] [113] [134] [136], notamment l'olanzapine [136].

### c) Effets de clozapine.

Nous venons d'évoquer l'impact limité qu'a eu l'avènement des neuroleptiques sur la prévention du risque suicidaire des patients schizophrènes. Au sujet des neuroleptiques atypiques, les données sont encore sporadiques et restent à confirmer. Comme le rappelait MELTZER en 1999, aucune molécule, antipsychotique ou autre, n'avait jusque-là démontré son efficacité dans la prévention du risque suicidaire des patients schizophrènes [96]. Par contre, un certain nombre d'études apportait déjà quelques données sur l'intérêt de la clozapine dans cette indication.

Nous citerons notamment le travail de MELTZER et OKAYLI [89], qui ont apprécié en 1995, l'évolution de la potentialité suicidaire de 88 patients résistants aux neuroleptiques, dont 73 diagnostiqués schizophrènes et 15 schizoaffectifs, deux ans avant, puis deux ans après la mise sous clozapine. Au terme de cette étude, il est apparu que le pourcentage de patients qui ne présentaient plus d'intention suicidaire ni passage à l'acte suicidaire, était passé de 53% avant traitement, à 88% après introduction de la clozapine.

Une autre étude, réalisée aux États-Unis en 97 par WALKER et coll. [143], a croisé les données du « Clozaril National Registry » avec celles de l'organisme américain où sont répertoriés les causes de décès et celles de la sécurité sociale américaine. Il s'agissait de repérer les causes de décès parmi une population de 67072 patients qui avaient bénéficié ou qui bénéficiaient d'un traitement par clozapine au moment de l'étude. Cette étude retrouvait une mortalité par suicide de 88 % inférieure chez les patients traités par clozapine par rapport à ceux qui ne l'étaient plus au moment du décès.

D'autres publications plus récentes [112] [100], elles aussi basées sur les données du « Clozaril National Registry » des USA, pour la première, et d'Angleterre plus Irlande, pour la seconde, apportent des résultats allant dans le sens d'une réduction du taux de suicide chez les patients schizophrènes traités par clozapine. L'étude de MUNRO [100], retrouvait un taux de suicide 4 fois moins important chez les schizophrènes bénéficiant d'un traitement par clozapine, que chez les autres.

Enfin, une dernière étude publiée en 2001 [114] et portant sur 295 patients schizophrènes résistants aux neuroleptiques, concluait quant à elle, à une réduction de la suicidalité globale des patients schizophrènes traités par clozapine.

L'ensemble de ces publications était donc en faveur d'un intérêt de la clozapine dans la prévention du risque suicidaire des patients schizophrènes. Cependant, même si toutes ces études allaient dans le même sens, elles restaient méthodologiquement critiquables, chacune sur certains points : absence d'évaluation préalable du risque suicidaire des patients inclus pour certaines, nombre d'entretiens différents entre le groupe traité par Clozapine et le groupe de comparaison pour d'autres, études uniquement rétrospectives, molécules de comparaison non définies pour certaines études, comparaison uniquement à des neuroleptiques conventionnels, traitements adjuvants non contrôlés dans d'autres, etc...

Afin de confirmer cette hypothèse et de répondre aux exigences méthodologiques, MELTZER et coll. ont décidé en 1999, de mener une très large étude internationale, prospective, ouverte et randomisée, impliquant 11 pays et 67 centres de recherche, sous le nom « *International suicide prevention trial* » [92]. Un total de 980 patients diagnostiqués schizophrènes ou schizoaffectifs, ont été inclus. 26.8 % d'entre eux étaient considérés comme résistants aux traitements. Tous étaient considérés comme à haut risque suicidaire selon les critères suivants : tentative de suicide ou hospitalisation pour prévenir d'un passage à l'acte suicidaire dans les trois semaines précédant l'étude ; idées suicidaires, pensées imposées autoagressives ou épisode dépressif avéré dans la semaine précédent le début de l'étude. La moitié des patients bénéficiaient d'un traitement par clozapine, l'autre par olanzapine (molécule choisie car ayant révélé un intérêt dans la prévention du risque suicidaire du sujet schizophrène, communément prescrite actuellement et pharmacologiquement proche de la clozapine).

De même, contrairement aux études précédentes, les patients des deux groupes étaient vus le même nombre de fois ; c'est à dire toutes les semaines les 6 premiers mois, puis toutes les deux semaines jusqu'à la fin de l'étude.

Le risque suicidaire était évalué grâce à la CGI-SS (Clinical Global Impression of Suicide Severity) à chaque visite. Associées à cette évaluation, chaque tentative de suicide, accomplie ou non, chaque hospitalisation ou toute autre intervention pour prévenir un passage

à l'acte et chaque modification de traitement dans un contexte de velléités suicidaires étaient répertoriées pendant les deux années de l'étude.

Les résultats, publiés récemment [96], furent les suivants :

- D'une part, le risque suicidaire évalué était significativement plus bas chez les patients traités par clozapine versus olanzapine.
- D'autre part, les patients sous clozapine, par rapport à ceux sous olanzapine, ont :
  - Nécessité moins d'hospitalisations pour prévenir un passage à l'acte (82 vs 107 ; P=0.05).
  - Réalisé moins tentatives de suicide (34 vs 55 ; P=0.03).
  - Nécessité moins d'interventions pour prévenir une tentative de suicide (118 vs 155 ; P=0.01).
  - Bénéficié de moins d'adjonction de psychotropes (221 vs 258 ; P=0.01, pour les antidépresseurs) ; (301 vs 331 ; P=0.03, pour les anxiolytiques et sédatifs).

Peu de ces patients, pourtant à haut risque suicidaire, sont décédés par suicide (cinq dans le groupe traité par clozapine contre trois dans celui traité par olanzapine, soit 10 fois moins que dans une population de schizophrènes sans facteur de risque particulier).

Au total, la clozapine a démontré dans cette étude son efficacité et sa supériorité par rapport à l'olanzapine, en terme de prévention du risque suicidaire chez le schizophrène. Elle apparaît donc être l'antipsychotique de choix dans cette indication et vient de recevoir à ce titre l'AMM aux Etats-Unis dans la prévention du risque suicidaire des patients schizophrènes [96]. Un dossier d'enregistrement pour cette indication est également en cours de dépôt en Europe [76].

Ceci nous amène donc à penser que, dans les situations cliniques où se pose la question de l'instauration de la clozapine chez un patient schizophrène, parce que l'on est en présence d'une résistance ou d'une intolérance aux traitements, la présence de facteurs de risque suicidaire chez ce patient semble être un argument supplémentaire à son introduction.

D'autre part, au regard des chiffres de mortalité par suicide des patients schizophrènes, de la fréquence des tentatives de suicide, de leur gravité et des conséquences dramatiques qu'elles peuvent avoir dans cette population, il nous semble que la présence d'idées et de velléités suicidaires, ou de toute situation faisant évoquer une crise suicidaire chez ce type de patient, doit faire discuter la mise en place de ce traitement et ce, indépendamment de la notion de résistance.

Il serait illusoire de penser que ceci puisse constituer la seule réponse à apporter au patient. Cependant, il nous paraît important de mettre en exergue qu'au sein des multiples démarches thérapeutiques que l'on peut proposer à ce dernier, notre intervention sera statistiquement plus efficace s'il bénéficie d'un traitement par clozapine.

Un travail original récent [40], a tenté de « modéliser » toutes ces données, pour illustrer plus clairement l'impact de la clozapine sur la suicidalité. Il s'agissait de montrer l'impact qu'aurait la clozapine en terme de vies sauvées (suicides évités) par année, si elle était prescrite chez chaque schizophrène susceptible d'en bénéficier. A partir des données de la littérature les plus récentes et les plus fiables, les auteurs ont donné une approximation statistique du nombre de schizophrènes parmi la population anglaise [1] et du pourcentage d'entre eux possiblement résistants aux traitements, soit 30 % [90]. Dans l'absolu, il s'agissait donc de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par clozapine. Cependant, les auteurs n'ont retenu que le chiffre de 20 %, pour prendre en compte toutes les situations de contre-indication, de non compliance et d'arrêt du traitement (effets secondaires, inefficacité), là aussi, en accord avec les données de la littérature. Le pourcentage de patients réellement sous clozapine au moment de l'étude a aussi été évalué à partir du *clozaril patients monitoring service*. L'incidence statistique du suicide dans la population schizophrène anglaise a ensuite été calculée à partir des données du *national inquiry into suicide and homicide by people with mental illness*. A partir du travail de MUNRO [100], qui retrouvait une réduction de 75 % de l'incidence du suicide chez les schizophrènes sous clozapine (soit 4 fois moins), les auteurs ont appliqué cette réduction à population statistique susceptible de bénéficier d'un traitement par clozapine précitée (20%). Les 80 % restant conservaient quant à eux l'incidence initiale. L'incidence totale était alors recalculée, pour obtenir une incidence statistique du suicide d'une population de schizophrène où 20 % d'entre eux seraient traités par clozapine. Les auteurs ont alors comparé cette dernière incidence avec l'incidence réelle. La différence d'incidence illustrait alors le gain exprimé en « vies sauvées par année », si la clozapine était

prescrite chez tout patient susceptible d'en bénéficier, soit 20% de la population schizophrène. Ils déduisaient le chiffre de 53 suicides évités par an chez les patients schizophrènes en Angleterre [40].

Au niveau des mécanismes d'action pouvant expliquer l'efficacité de la clozapine dans la prévention du risque suicidaire du schizophrène, les auteurs de l'étude internationale précitée [96], soulevaient plusieurs hypothèses et pensaient qu'elle pouvait être attribuée à la combinaison des phénomènes suivants :

- L'activité de la molécule sur la symptomatologie psychotique, combinée à une absence d'effets secondaires extrapyramidaux.
- La fréquence et la régularité des entretiens qu'impose le suivi biologique, qui peut avoir à lui seul une activité thérapeutique ; sans compter la dimension de nursing qu'il représente.
- L'activité thymorégulatrice évoquée dans plusieurs études, qui pourrait avoir un rôle préventif sur l'apparition de certains mouvements dépressifs.
- Une activité antidépressive intrinsèque, qui reste à confirmer.

Nous pouvons d'ores et déjà ajouter à cette liste, l'impact de la molécule sur la dimension impulsive (que nous détaillerons dans le chapitre sur l'agressivité), qui par son action sur la composante impulsive de certains gestes suicidaires peut en diminuer la survenue.

Une des hypothèses amène les auteurs à évoquer une éventuelle activité antidépressive intrinsèque. Confirmer cette activité antidépressive intrinsèque signifierait démontrer un effet significatif, chez les patients présentant un syndrome dépressif isolé. Or, pour des raisons évidentes, tous les travaux qui ont été réalisés à ce sujet, concernent des situations où symptômes dépressifs et symptômes psychotiques sont associés. Ceci rend les résultats peu interprétables.

Les plus spécifiques sont des études de cas [62] [136] (chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs avec symptômes psychotiques associés), qui montraient une amélioration significative de la symptomatologie dépressive sous clozapine. Les auteurs suggéraient alors un effet curatif et préventif dans ce type de situation, puisqu'ils ont aussi observé une diminution des rechutes dépressives qui s'est maintenue plusieurs mois après l'introduction du traitement.

D'un autre côté, une étude plus rigoureuse [5], qui évaluait différents paramètres cliniques de patients schizophrènes, schizoaffectifs, bipolaires ou atteint de dépression unipolaire, chez lesquels un traitement par clozapine avait été instauré, retrouvait les résultats suivants :

- D'abord, une efficacité globale sur les troubles de l'humeur.
- Les patients qui répondaient le mieux étaient d'une manière générale les patients présentant des éléments maniaques. Ce qui est en accord avec les données connues concernant les effets des neuroleptiques sur l'excitation, l'agitation, etc.
- Mais en ce qui concerne les effets sur la symptomatologie dépressive, ils retrouvaient que les patients présentant un trouble dépressif, qu'il soit unipolaire, dans le cadre d'un trouble bipolaire ou d'un trouble schizoaffectif, sont significativement moins bons répondreurs que les autres, pour la majorité des critères d'évaluation (amélioration clinique globale, auto-évaluation, taux de réhospitalisation, arrêt spontané du traitement...). Tous diagnostics confondus (trouble bipolaire : état maniaque, dépressif ou mixte ; trouble schizoaffectif : sous-type bipolaire ou dépressif ; dépression unipolaire et schizophrénie), ce furent toujours les dépressions unipolaires et dans le cadre de troubles bipolaires qui répondaient le moins bien à la clozapine, avec une différence significative.

Ainsi dans cette étude, le facteur dépression semblait être corrélé avec une réponse limitée, surtout s'il était inscrit dans un trouble de l'humeur. Ce constat était donc en défaveur de l'hypothèse d'une activité antidépressive intrinsèque. Une revue de la littérature ne retrouve aucune étude mettant en évidence une action spécifique de la clozapine sur des états dépressifs entrant dans le cadre de troubles de l'humeur.

De plus, pour ce qui est de l'activité de la clozapine sur les symptômes dépressifs associés à la pathologie schizophrénique, un certain nombre de travaux que nous ne détaillerons pas, car repris dans une revue de la littérature par LLORCA et coll. [73] en 1997, évoquent une action de la clozapine sur la symptomatologie dépressive associée à la schizophrénie, mais avec les caractéristiques suivantes :

- Action sur la symptomatologie dépressive tant à court terme qu'à moyen terme.
- Action portant sur les symptômes dépressifs prodromiques et contemporains des phases processuelles de la maladie ; symptômes considérés comme faisant partie intégrante de la pathologie schizophrénique.
- Résultats ne permettant pas de conclure en ce qui concerne l'action sur la dépression post-psychotique.

Ces conclusions vont donc, là aussi, dans le sens d'une activité antidépressive intrinsèque limitée. Et si action sur la symptomatologie dépressive il y a, elle porte sur les symptômes considérés comme faisant partie intégrante du processus schizophrénique et peut à ce titre être considérée comme la résultante de l'activité antipsychotique de la molécule. Pour les syndromes dépressifs plus avérés et réactionnels que constituent les dépressions post-psychotiques, la clozapine ne semble pas avoir montré d'intérêt. Une revue de la littérature ne retrouve aucune étude ayant étudié l'impact de la clozapine sur les dépressions post-psychotiques.

Finalement, l'hypothèse d'une activité antidépressive intrinsèque ne semble pas pouvoir expliquer l'intérêt de la clozapine dans la prévention du risque suicidaire des patients schizophrènes. Il va donc falloir envisager les autres propriétés évoquées, c'est à dire les propriétés thymorégulatrices, pour tenter de comprendre l'action de la clozapine dans la prévention du risque suicidaire des patients schizophrènes.

Ceci sera l'objectif du prochain chapitre. Il comportera d'abord un rappel nosologique sur les situations cliniques où symptomatologie schizophrénique et troubles thymiques sont associées. Ensuite, seront évoqués les effets de la clozapine dans ces situations cliniques. Enfin, au vu des conclusions des différents travaux, nous proposerons de reconsidérer la place de la clozapine dans la stratégie thérapeutique des patients schizophrènes.

## 2) Schizophrénie et troubles thymiques.

### a) Introduction.

Nous l'avons déjà évoqué, l'association de symptômes thymiques et schizophréniques était déjà décrite par Kraepelin et Bleuler au début du siècle dernier. Il s'agit d'une situation clinique fréquente qui est actuellement répertoriée sous la dénomination des troubles schizoaffectifs.

Ce concept se situe au centre d'un débat théorique encore ouvert, sur la pertinence d'intégrer ou non, les symptômes thymiques au processus schizophrénique. C'est pourquoi il a fait l'objet d'une littérature abondante.

Pour résumer, l'abord de ce problème oppose deux démarches. L'une, catégorielle, consiste à appréhender la schizophrénie et la psychose maniaco-dépressive comme deux unités syndromiques distinctes. Il s'agit alors du classique modèle dichotomique kraepelinien. L'autre, dimensionnelle, envisage les choses sous un angle différent, où schizophrénie et psychose manico-dépressive seraient les deux extrémités d'un même continuum syndromique et étiologique.

A l'heure actuelle, et au sein de cette problématique, on peut donc envisager la place du groupe des troubles schizoaffectifs par rapport aux deux unités syndromiques, thymique et schizophrénique, selon les trois approches suivantes [117]:

- Selon les partisans du modèle dichotomique hérité de Kraepelin, la psychose maniaco-dépressive et la schizophrénie étant étiologiquement distinctes, les troubles schizoaffectifs peuvent alors correspondre à une troisième entité séparée des deux autres et ayant sa propre typologie.
- Toujours selon le modèle Kraepelinien, les troubles schizoaffectifs peuvent aussi correspondre à l'expression concomitante chez un même malade des deux pathologies ; ce malade étant atteint des deux troubles.

- Enfin, selon les partisans du modèle du continuum, les troubles schizophréniques et affectifs ont une étiologie commune et représentent alors deux expressions diamétralement opposées d'une même psychose, envisagée donc selon un continuum et au milieu duquel les troubles schizoaffectifs trouvent naturellement leur place.

L'objectif de ce qui va suivre ne sera pas d'entrer dans ce débat théorique, mais plutôt d'essayer de repérer ce qu'englobe réellement le concept actuel de trouble schizoaffectif et de définir alors à quelles situations cliniques il correspond et à quel profil pathologique il renvoie.

### **b) Aspects nosgraphiques.**

Jusqu'à la fin des années 1970, les principaux systèmes diagnostiques étaient fortement imprégnés de l'idée traditionnelle et prévalente à l'époque selon laquelle, schizophrénie et troubles thymiques étaient cliniquement et biologiquement distincts. Ce qui explique que le concept de troubles schizoaffectifs n'était pas représenté dans ces derniers jusque là.

Mais l'expérience clinique et de nombreuses études (Taylor 1992) soulignaient de plus en plus la difficulté à déterminer d'une façon précise la frontière entre troubles thymiques et schizophrénie, pour certains malades. Ce mouvement, associé à la fréquence des situations cliniques où les symptômes des deux groupes étaient représentés chez un même malade, fut à l'origine de l'introduction d'une définition opérationnelle du concept de troubles schizoaffectifs dans les systèmes diagnostiques tels que, CIM 9, DSM III-R, RDC.

Les critères RDC proposaient initialement une catégorie unique au concept de trouble schizoaffectif. Dans un second temps, ils proposèrent une subdivision selon l'évolution symptomatique. Les formes aiguës étaient plus rattachées à des troubles thymiques et considérées comme des troubles de l'humeur atypiques. Les formes chroniques étaient plus volontiers rattachées à la schizophrénie.

Ainsi, on distinguait deux sous-groupes, le sous-groupe schizoaffectif - sous type affectif, et le sous-groupe schizoaffectif - sous-type schizophrénique. Ce qui paraissait ambigu, car renvoyait finalement à une certaine dichotomie au sein du concept.

Le DSM III-R a repris cette distinction, mais l'a accentuée. Le sous-groupe schizoaffectif / affectif devenait « *troubles thymiques avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur* », tandis que le sous-groupe schizoaffectif / schizophrénique correspondait à ce qui sera le concept actuel.

Cette distinction est maintenue dans le DSM IV et la définition actuelle des troubles schizoaffectifs est finalement la suivante :

Existence d'une période ininterrompue de la maladie au cours de laquelle il existe, à un moment donné, un épisode affectif en même temps que des symptômes remplissant les critères « A » de la schizophrénie. Les hallucinations ou les idées délirantes doivent être présentes deux semaines avant l'apparition des symptômes thymiques. Les symptômes répondant aux critères des épisodes thymiques sont présents pendant une partie conséquente de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie. Les perturbations ne doivent pas être dues aux effets secondaires d'une substance ou d'une affection médicale.

Au sein du concept actuel deux sous-types sont proposés :

- Sous-type dépressif, si la perturbation thymique correspond à des épisodes dépressifs uniquement. A ce sujet, le caractère ininterrompu de la maladie et la notion de simultanéité entre épisode thymique et trouble psychotique excluent d'emblée les « *dépressions post-psychotiques* ».
- Sous-type bipolaire si la perturbation thymique correspond à un épisode maniaque ou mixte, ou l'un ou l'autre, associé à des épisodes dépressifs.

Si nous nous intéressons maintenant à l'historique du concept, le terme de trouble schizoaffectif a été introduit en 1933 par Kasanin (kasanin1933), pour rendre compte à partir de 9 cas cliniques, de formes de psychoses associant à la fois des aspects de la schizophrénie et des troubles affectifs. Par ailleurs, il s'agissait de malades qui présentaient une grande labilité émotionnelle, une importante distorsion des perceptions du monde extérieur et de fausses impressions sensorielles. Enfin, les sujets récupéraient complètement du tableau psychotique en quelques semaines, bien qu'il existait une nette tendance à la récidive.

Ainsi, ces troubles avaient un caractère transitoire avec intervalles libres asymptomatiques et étaient indépendants du diagnostic de schizophrénie. De plus, les phases symptomatiques étaient caractérisées par un cortège de symptômes, notamment

marqué par une grande labilité émotionnelle. Ce qui fait que le concept actuel n'a en commun avec la description initiale de Kasanin, que l'association d'éléments thymiques et psychotiques. Et, comme le souligne D. Barcia [6], le trouble schizoaffectif tel qu'il a été décrit par Kasanin, renvoie plutôt au concept des psychoses cycloïdes qui fut individualisé par Leonhard en 1961.

Il faut noter à ce sujet, que cette notion de psychose cycloïde, bien qu'elle soit attribuée à Leonhard, est à l'origine le résultat des travaux de Kleist, son maître. Celui-ci, dans la continuité des travaux de Magnan, en France, sur les bouffées délirantes et de Biswanger et Schröder, en Allemagne, sur les psychoses dégénératives et métaboliques, a isolé un certain nombre de tableaux « *qui ne pourraient que difficilement ou en forçant les faits, être inclus dans les deux grandes psychoses endogènes de Kraepelin* ». Il les nomma les psychoses marginales, les psychoses cycloïdes n'en étant qu'un sous-groupe. Les psychoses marginales avaient pour dénominateurs communs : la tendance à la répétition, la bénignité des épisodes, une riche symptomatologie délirante et hallucinatoire, les troubles affectifs et psychomoteurs.

Ainsi, nous venons de voir, d'une part, que le concept initial de trouble schizoaffectif renvoie à la notion de psychose cycloïde. Cette dernière renvoie elle même à des troubles psychotiques aigus et transitoires que l'on répertorierait actuellement dans les « *troubles psychotiques aigus polymorphes* » de la CIM 10 et se situe d'un point de vue historique en parfait décalage avec l'influence quasi absolue à l'époque, de la puissante « école de Berlin » de Kraepelin.

D'autre part, nous avons mis en évidence que ce concept initial n'a pas grand chose à voir avec le concept actuel. Ce dernier renvoie implicitement au diagnostic de schizophrénie (notion de maladie chronique, présence des critères « A » de la schizophrénie et donc d'éléments de discordance - noyau de toute schizophrénie -, concept actuel correspondant à l'ancien sous-type schizoaffectif / schizophrénique, concept actuel ne comprenant pas les troubles thymiques avec symptômes psychotiques et épuré du caractère aigu des troubles...). Il ne paraît pas être à ce titre, totalement en décalage avec les conceptions de Kraepelin, qui ne niait pas les tableaux de dementia praecox avec symptômes affectifs dans la 8<sup>ème</sup> édition du traité (1910).

Au total, il semble bien que ce qui correspond au concept actuel de trouble schizoaffectif est finalement plus en lien avec la schizophrénie qu'avec les troubles de l'humeur et on se demande alors si l'ancien terme de « schizophrénie dysthymique » n'est pas plus adapté pour décrire de tels tableaux cliniques. C'est ce que souligne B. SAMUEL-LAJEUNESSE [117] en rappelant que ces troubles sont encore souvent dénommés schizophrénies dysthymiques. De plus, l'individualisation de ce concept ne change rien au débat théorique pré-cité, vu les trois façons d'aborder le problème, évoquées plus haut.

Enfin, au sein d'un éventuel continuum, il nous semble, que la place des troubles schizoaffectifs ne soit pas forcément située au milieu de ce continuum, comme l'évoquent certains auteurs, mais glisserait plutôt du côté de la schizophrénie.

### c) Intérêts de la clozapine dans les troubles schizoaffectifs.

Dans la revue de la littérature qui a été faite au chapitre consacré à l'intérêt de la clozapine dans la prévention du risque suicidaire du patient schizophrène, nous précisions que pour la plupart, les études citées étaient menées sur des populations qui regroupaient des patients schizophrènes et schizoaffectifs. Ceci laissait suggérer que la clozapine puisse aussi avoir ce rôle chez les patients schizoaffectifs. L'étude de référence, [96] qui a été menée sur 980 patients, comprenait 371 schizoaffectifs, soit à peu près 40%. Les résultats dans le groupe des schizoaffectifs étant comparables à ceux des schizophrènes, permettaient aux auteurs de conclure que la clozapine avait aussi un intérêt dans la prévention du risque suicidaire des patients schizoaffectifs.

Ainsi, l'utilisation de la clozapine doit aussi être évoquée dans cette indication.

Avant de montrer l'intérêt de la clozapine dans les troubles schizoaffectifs, rappelons que ce sont les études consacrées aux effets de la molécule sur les troubles de l'humeur et dans la schizophrénie résistante qui furent à l'origine d'un intérêt croissant des auteurs pour la question. Ces études comprenaient souvent des patients présentant un trouble schizoaffectif et elles montraient en général des résultats en faveur d'une efficacité sur ce type de trouble. Avant de les passer en revue, nous allons exposer les principales conclusions concernant les effets de la clozapine dans les troubles de l'humeur.

Les effets de cette molécule sur la symptomatologie thymique ont été soulignés, comme le rappelle VERDOUX [139], dès sa mise sur le marché dans les années 1970. Depuis sa réintroduction il y a une dizaine d'années, de nombreuses études de cas et plusieurs études ouvertes que nous ne détaillerons pas, ont montré que la clozapine avait des effets thymorégulateurs chez des patients bipolaires ayant résisté aux traitements habituels [43][144][146].

Elle serait particulièrement intéressante dans les formes cliniques telles que les cycles rapides et les états mixtes, classiquement résistantes aux thymorégulateurs [43][146].

De plus, elle aurait des effets curatifs dans les formes résistantes de manie [80][61][24][46].

Enfin, certains travaux suggèrent que la clozapine ait des effets thymorégulateurs et préventifs bidirectionnels aussi bien sur la survenue d'épisodes dépressifs que maniaques, chez les patients présentant un trouble de l'humeur [43].

A ce sujet, SUPPES et coll. ont réalisé en 1999 [131] une étude ouverte, prospective et randomisée sur une période de 1 an, dans une population de 38 patients, schizoaffectifs (32%) ou bipolaire de type-I (68%) présentant tous un antécédent d'accès maniaque et une résistance ou une intolérance aux traitements antérieurement prescrits (thymorégulateurs plus ou moins neuroleptiques). L'objectif était d'évaluer l'efficacité du produit chez ce type de patient. Il s'agit d'un des rares travaux méthodologiquement acceptables sur cette question. L'échantillon était scindé en deux groupes. L'un recevait le traitement habituel (thymorégulateurs +/- neuroleptique +/- antidépresseur ou anxiolytique), l'autre recevait en plus la clozapine (sauf association carbamazépine-clozapine). Des séries d'ECT pouvaient être réalisées dans les deux groupes si l'état clinique le justifiait. De même, les patients du premier groupe pouvaient être mis sous clozapine si besoin. Une évaluation mensuelle, en aveugle, était réalisée chez chaque patient avec les échelles suivantes : BPRS, Bech-Rafaelsen Mania Scale, CGI, Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Scale for the Assessment of Negative symptoms (SANS), Hamilton Depression Rating Scale. La réponse clinique était définie par une amélioration de 30% du score initial à la BPRS. Ces auteurs trouvaient certes, un meilleur taux de réponse chez les patients sous clozapine (82 % contre 57% dans l'autre groupe, différence significative), avec une amélioration dans la plupart des domaines, notamment psychotiques et maniaques, mais il ressortait là encore de cette étude que la clozapine avait une activité antidépressive limitée.

En effet, alors que les évaluations à chacune des échelles précitées mettait en évidence une réponse aux traitements significativement plus importante dans le groupe sous clozapine (dès le 3<sup>ème</sup> mois et sur le reste de l'étude), aucune différence ne fut retrouvée à l'échelle d'Hamilton, tous patients confondus. (Le nombre de patients déprimés n'était pas donné. La seule indication fournit dans l'étude à ce sujet est que 31% des patients étaient des bipolaires en phase dépressive (critères DSM IV), aucune précision quant aux schizoaffectifs). D'autre part, cette étude confirmait l'hypothèse d'une activité thymorégulatrice, puisque les 82% des patients qui avaient atteint ce résultat de -30 % à la BPRS à 6 mois, l'ont maintenu les 6 mois suivants.

Ceci semble confirmer ce que nous avons déjà évoqué dans le chapitre précédent concernant les effets de la clozapine sur la symptomatologie dépressive associée à la schizophrénie. C'est à dire, qu'ils ne paraissaient pas rattachés à une activité antidépressive intrinsèque. Ils semblaient concerner les symptômes dépressifs contemporains des phases processuelles de la maladie ; ces derniers ne constituant pas d'authentiques syndromes dépressifs et posant la question de leur place par rapport au processus primaire. Dans la schizophrénie, les effets sur la dimension dépressive paraissaient secondaires à l'activité antipsychotique de la molécule, tandis qu'ici, ils semblent correspondre à la résultante de la stabilisation thymique.

Au total, la clozapine aurait donc les effets thymiques suivants dans les troubles de l'humeur :

- Effets thymorégulateurs préventifs sur les symptômes de la lignée maniaque et dépressive.
- Effets curatifs des manies résistantes aux traitements.
- Intérêt dans les formes cliniques de troubles de l'humeur classiquement résistantes aux traitements, telles que les cycles rapides et les états mixtes.
- Effets sur les épisodes dépressifs plus en lien avec la stabilisation thymique qu'induit la clozapine, que la résultante d'une action antidépressive intrinsèque.

Nous avons déjà détaillé les effets de la clozapine sur la symptomatologie psychotique de la schizophrénie. Ainsi, vu ses effets dans la schizophrénie et ceux que nous venons de résumer pour les troubles de l'humeur, on pourrait penser, par extrapolation, que la clozapine soit active dans les situations cliniques où troubles thymiques et schizophrénique sont associés, soit les troubles schizoaffectifs. Cependant, si nous revenons aux trois manières énoncées précédemment d'envisager les troubles schizoaffectifs, nous voyons que cette extrapolation n'est pas toujours envisageable. De fait, lorsqu'on aborde le concept selon le modèle du continuum ou alors, comme la résultante de l'expression chez un même malade, d'un trouble de l'humeur et d'une pathologie schizophrénique, l'extrapolation semble possible. Par contre, si on se réfère à l'hypothèse selon laquelle, ce trouble représente une troisième entité étiologiquement indépendante des deux autres, l'équation ne peut être

réalisée. C'est pourquoi, il va nous falloir détailler les différents effets décrits dans cette population précise, au risque de paraître redondant.

Pour ce qui est de l'action de la clozapine sur les épisodes dépressifs et maniaques contemporains des troubles schizoaffectifs, nous citerons d'abord le travail de ZARATE et coll. [146].

Ces auteurs ont recensé dans leur revue de la littérature, 30 études de méthodologies variables (études ouvertes, contrôlées, études de cas) qui testaient l'efficacité de la clozapine sur des populations de patients présentant des troubles schizoaffectifs, bipolaires ou une pathologie schizophrénique.

Pour celles concernant les patients schizoaffectifs, ils retrouvaient que la clozapine avait une efficacité globale dans les troubles schizoaffectifs. L'efficacité la plus constamment mise en évidence portait là aussi sur les éléments de la lignée maniaque et seulement trois études suggéraient une action sur la symptomatologie dépressive.

BANOV et coll., [5] ont réalisé une étude rétrospective, déjà citée au chapitre précédent, portant sur 193 patients évalués à l'aide d'entretiens semi-structurés, 18.7 mois en moyenne après instauration d'un traitement par clozapine. Dans le groupe des patients schizoaffectifs, sous-type dépressif, les auteurs observaient une amélioration globale dans 50% des cas, contre 73 % chez les schizoaffectifs, sous-type bipolaire. Ce qui paraît sensiblement identique au constat fait concernant l'action de la clozapine sur la dimension dépressive dans la schizophrénie et les troubles de l'humeur (action non spécifique sur la symptomatologie dépressive ; action antidépressive limitée). Rappelons que dans cette étude, c'étaient les patients présentant des éléments maniaques qui répondaient le mieux, surtout s'ils entraient dans le cadre d'un trouble de l'humeur bipolaire. De même, les patients déprimés étaient les plus mauvais répondants, surtout si le trouble s'inscrivait dans le cadre d'un trouble de l'humeur.

Mc ELROY et coll. [79] retrouvent aussi dans un échantillon plus petit, 77 patients dont 5 schizoaffectifs avec symptômes dépressifs, une amélioration significative portant sur les symptômes psychotiques et dépressifs chez 4 des 5 patients.

SUPPES et coll. [131] retrouvaient quant à eux, dans leur étude précitée, comprenant 32 % de patients schizoaffectifs, une action stabilisatrice de l'humeur.

Ainsi, il semble que la clozapine ait des effets thymiques dans les troubles schizoaffectifs identiques à ceux décrits dans les troubles de l'humeur, tant sur la dimension de stabilisation thymique, qu'antimaniaque et antidépressive. Nous allons maintenant détailler les principales études ayant évalué l'efficacité globale de la clozapine chez les patients présentant un trouble schizoaffectif.

Il nous faut donc citer de nouveau le travail de ZARATE et coll. [146] qui dans leur revue de la littérature, ont analysé les résultats de 10 études comprenant des patients schizoaffectifs parmi 30 qui testaient l'efficacité de la clozapine. Au total 315 patients étaient inclus dans ces 10 études, dont 221 troubles schizoaffectifs. Les autres avaient un trouble bipolaire. Tous ces patients étaient en phase processuelle de leur pathologie et au moins un tiers n'avait pas répondu à un traitement antérieur (neuroleptiques conventionnels ou thymorégulateurs). Ils retrouvaient au terme de leur analyse que 71.2% des patients bipolaires et 69.9% des patients schizoaffectifs étaient significativement améliorés par la clozapine (réponse globale). L'amélioration s'était maintenue sur 49 jours à 4 ans selon les études, suggérant ainsi un effet stabilisateur.

Dans un second temps, ces mêmes auteurs ont comparé ces résultats avec ceux obtenus dans un groupe de 692 patients schizophrènes qui appartenaient à 7 des 10 études précitées. Ils retrouvaient une amélioration significative chez 61.3% d'entre eux. Ces résultats suggéraient donc un meilleur taux de réponse chez les patients bipolaires et schizoaffectifs que chez les schizophrènes. Cette étude était donc en faveur d'une efficacité de la clozapine dans les troubles schizoaffectifs et peut-être d'un plus grand intérêt de la molécule dans ces troubles que dans la schizophrénie.

Pour confirmer cette hypothèse, nous citerons le travail de CIAPPARELLI et coll. [28]. Ces auteurs ont réalisé en 2000 une étude comprenant 91 patients dont 31 schizophrènes, 26 schizoaffectifs et 34 bipolaires mis sous clozapine. Ces patients ont été suivis pendant une période de 2 ans après introduction de la clozapine. Tous présentaient une résistance aux traitements antérieurs. La réponse au traitement était définie par une réduction de 50% du score de la BPRS. Au terme de l'étude, les résultats montraient une amélioration

significativement plus importante chez les patients bipolaires et schizoaffectifs, que chez les schizophrènes, avec respectivement 88% et 75% de répondeurs pour les bipolaires et les troubles schizoaffectifs, contre 57% chez les schizophrènes. Pour interpréter ces résultats, il faut prendre en compte le problème de la latence d'action du traitement. Celle-ci étant plus courte pour les symptômes thymiques que pour les symptômes psychotiques, un délai de deux ans paraissait peut-être un peu court pour éliminer ce biais.

Cependant, ces mêmes auteurs ont publié en 2003 [29] une extension de leur première étude, dont les résultats confirment et précisent ceux de leur travail initial. Outre les taux de réponses, les auteurs ont cherché à évaluer le délai de réponse, ainsi que sa qualité (impact global sur le fonctionnement social). L'étude comprenait maintenant 101 patients dont 34 schizophrènes, 30 troubles schizoaffectifs et 37 bipolaires. Chacun a été suivi sur une période de 4 ans après la mise sous clozapine. Là aussi, tous présentaient une résistance aux traitements antérieurs. La réponse aux traitements était toujours définie par une réduction de 50% du score de la BPRS. Les auteurs retrouvaient d'abord un taux de réponse significativement supérieur dans le groupe des patients schizoaffectifs et bipolaires que dans celui des schizophrènes, avec respectivement 90% et 83.3% de répondeurs chez les schizoaffectifs et bipolaires contre 64.7% chez les schizophrènes. Ceci suggérant qu'à long terme, ce sont les patients schizoaffectifs qui répondent le mieux parmi les trois groupes.

En ce qui concerne l'impact de la molécule sur le fonctionnement psychosocial dans chaque population, le résultat était défini par un score à la GAF (Global Assessment of Functioning) supérieur à 50. Avant l'étude, les scores initiaux de chaque population étaient comparables, avec respectivement : 34.2 pour les bipolaires, 32 pour les schizoaffectifs et 29.8 pour les schizophrènes. Le pourcentage de patients ayant atteint ce score était respectivement de 92.9% pour les bipolaires, 68.4% pour les schizoaffectifs et 42.9% pour les patients schizophrènes. Ce qui évoquait une qualité de réponse plus constante pour les patients schizoaffectifs que pour les patients schizophrènes. Cependant, même si les scores initiaux étaient comparables, les résultats obtenus paraissent logiques, vu le biais que peut représenter la schizophrénie en terme de retentissement psychosocial, par rapport aux deux autres groupes.

Enfin, au sujet des délais de réponse dans chacun des trois groupes, la réduction de 50% du score à la BPRS était obtenue parmi les patients répondeurs, au bout de 3 mois en

moyenne chez les patients bipolaires, 6 mois en moyenne chez les schizoaffectifs contre 2 ans pour les schizophrènes.

Tout ceci met en exergue l'intérêt de la clozapine dans le traitement des troubles schizoaffectifs. De surcroît, ces travaux suggèrent que cette molécule soit peut-être plus intéressante en terme de taux de réponse dans ce type de troubles, que dans la schizophrénie. Enfin, au regard de cette dernière étude, il semblerait que les délais de réponse soient plus courts dans les troubles schizoaffectifs que dans la schizophrénie. De même, il y aurait un impact plus constant sur le fonctionnement psychosocial des patients schizoaffectifs que sur celui des schizophrènes.

Or, au début de ce chapitre, en nous intéressant à la définition du trouble schizoaffectif et au contenu de ce concept, nous arrivions finalement au constat qu'en terme nosographique, il n'y avait pas de grande différence entre le concept de trouble schizoaffectif et ce que l'on appelle schizophrénie dysthymique.

De plus, dans notre argumentation concernant les effets de la clozapine sur le trouble schizoaffectif, même si nous ne sommes pas entrés dans le débat théorique autour de la place des éléments thymiques par rapport au processus primaire, nous nous sommes efforcés de le prendre en compte. Ceci nous permet de donner un certain crédit aux résultats mis en avant, notamment parce qu'ils correspondent à des effets retrouvés dans ce cadre nosographique précis, et non pas à des extrapolations autour des résultats montrés dans la schizophrénie et dans les troubles de l'humeur.

Donc, au regard de tout ce qui vient d'être mis en avant, il semble que la clozapine soit d'autant plus intéressante dans la schizophrénie, qu'on est en présence d'un tableau de schizophrénie dysthymique.

Lorsque nous parlons d'intérêt, nous l'évoquons en terme de taux, de qualité et de délai de réponse, mais aussi en terme de risque. En effet, si cette molécule agit sur les symptômes thymiques associés à la schizophrénie et qu'elle est par ailleurs efficace sur la composante psychotique, elle permettra alors de diminuer les polymédications et ses conséquences (interactions médicamenteuses notamment) chez ce type de patient. Ceci est

d'autant plus intéressant, que l'on connaît les effets secondaires des principaux thymorégulateurs à notre disposition.

S'il nous a semblé important d'insister sur cette question de « schizophrénie et troubles thymiques », c'était initialement pour mieux comprendre l'effet de la clozapine dans la prévention du risque suicidaire des schizophrènes. Nous avons alors montré que la clozapine avait des effets globaux et surtout thymiques dans les troubles schizoaffectifs. Ce qui permet de valider, vu les liens qui semblent exister entre schizophrénie et trouble schizoaffectif, l'hypothèse d'une action thymique pour expliquer l'effet de la clozapine sur le risque suicidaire des patients schizophrènes.

D'autre part, nous voyons maintenant que les conclusions qui ressortent de ce chapitre vont nous apporter une aide considérable dans notre stratégie décisionnelle quant à l'instauration de la clozapine chez un patient schizophrène.

En effet, nous savons que la clozapine est indiquée chez le schizophrène dans les situations de résistance ou d'intolérance aux traitements. Et ceci constituait le seul paramètre positif dans la balance « bénéfices / risques ». Mais au regard de tout ce qui vient d'être évoqué, nous proposons d'en ajouter un second, qui serait la présence de symptômes thymiques. Ceci nous permettrait de pouvoir aller au-delà du raisonnement dichotomique sur la présence ou non d'une résistance aux traitements, des questions de définitions qu'il soulève et du retard à la prescription qu'il peut engendrer.

Nous proposons donc d'envisager l'indication de la clozapine dans la schizophrénie selon un double axe, avec d'un côté celui de la résistance aux traitements et de l'autre, celui des troubles thymiques, où à situation clinique égale, la présence de symptômes thymiques serait un argument supplémentaire en faveur de l'introduction de la clozapine.

Au sein de ce double axe, il faudrait ajouter du côté des troubles thymiques, la présence de facteurs de risques suicidaires, qui serait un autre argument en faveur de l'introduction de la clozapine. Enfin, toujours du côté des troubles thymiques, une potentialité suicidaire importante, caractérisée par la présence d'idées ou de velléités suicidaires, ou d'une situation faisant évoquer une crise suicidaire, représenterait un seuil qui s'il était atteint, indiquerait ce traitement quelle que soit la notion de résistance.

Enfin, pour revenir au débat théorique sous-jacent à cette question, un certain nombre d'auteurs en guise de conclusion et d'ouverture à leurs travaux, proposent l'idée suivante : le fait que cette molécule soit active dans les trois entités nosographiques représenterait un argument de plus en faveur de l'hypothèse du continuum étiologique. Nous resterons très prudents quant à cette hypothèse, pour la simple raison que les effets observés dans tel ou tel domaine ne relèvent que du symptomatique. Tous ces effets symptomatiques nous paraissent plus la conséquence du large spectre d'action de la clozapine que la résultante d'un éventuel lien étiopathogénique entre tous ces champs symptomatiques.

### 3) Conduites agressives.

#### a) Introduction.

Les conduites agressives sont communément définies comme « toute forme de comportement dirigé dans le but d'infliger un dommage à un autre être vivant, motivé pour éviter un tel traitement » [97]. Il s'agit d'un concept transnosographique vaste et mal défini, complexe à aborder sur le plan méthodologique.

L'éventail des conduites agressives est effectivement large. Ces dernières peuvent revêtir de multiples caractères et pourront être successivement : [97]

- Auto ou hétéroaggressives,
- Verbales ou physiques,
- Actives ou passives,
- Préméditées ou impulsives,
- Motivées ou non par un contexte,
- Escapistes,
- Sources de bénéfices primaires ou secondaires,
- Directes ou indirectes, etc.

Leur définition paraît réductrice face à l'hétérogénéité du concept. Elle exclut par exemple un certain nombre de situations cliniques, pourtant fréquentes, comme les crises clastiques sur des objets ou les automutilations. De même, ces comportements semblent définis par un caractère intentionnel, qui ne pourra pas forcément s'appliquer à toutes les conduites agressives.

De cette difficulté de définition naît la difficulté d'abord méthodologique du sujet, ce d'autant plus que les conduites agressives ne sont actuellement pas répertoriées dans les principaux systèmes catégoriels.

Au sein de cette hétérogénéité, pléthore d'outils d'évaluation des conduites agressives a été proposée. Leur nombre ne fait que souligner la difficulté d'abord méthodologique du concept et les limites psychométriques de chacun d'entre eux [97].

Une revue de la littérature sur cette question doit donc tenir compte de ces limites psychométriques et nosologiques, et de la difficulté d'abord méthodologique du sujet. Elles rendent les résultats des travaux consacrés à la question facilement critiquables.

D'autre part, il peut exister dans la pratique clinique, une confusion entre la notion d'agressivité et celle d'impulsivité. Cette confusion, née d'un télescopage entre les concepts, peut être retrouvée dans certaines études et doit aussi être prise en compte.

L'impulsivité doit être considérée comme une tendance à l'action avant la réflexion, s'accompagnant d'un manque d'anticipation ou d'une mauvaise estimation des conséquences de l'acte [8]. Les études cliniques n'abordent qu'exceptionnellement le problème de l'impulsivité dans la schizophrénie et quasiment jamais l'action des neuroleptiques sur cette dimension. D'ailleurs, la plupart des conclusions concernant l'action des antipsychotiques sur l'impulsivité relèvent de l'interprétation des résultats d'études portant sur des comportements souvent qualifiés d'impulsifs, comme le suicide et l'agressivité.

Une revue attentive de la littérature ne retrouve que trois études sur l'action anti-impulsive d'un neuroleptique, atypique : la clozapine. Seulement deux et du même auteur, concernent des populations de schizophrènes [126][128]. Nous ne les citerons que partiellement, car elles seront abordées plus en détails dans le paragraphe consacré aux effets de la molécule sur la dimension agressive.

La première, réalisée en 1997 [126], comprenait 14 patients schizophrènes résistants aux traitements selon les critères de Kane. Après deux semaines de fenêtre thérapeutique, un traitement par clozapine était instauré. La posologie était progressivement augmentée en fonction de la réponse clinique mais restait basse en moyenne (220 mg/j). La symptomatologie psychotique fut évaluée à l'aide de la PANSS, l'agressivité par l'Overt Aggressivity Scale (OAS) et l'impulsivité par l'Impulsivity scale (IS). Les évaluations furent faites chaque semaine pendant les 18 semaines de l'étude. Les résultats montraient une diminution de 32% en moyenne des scores d'impulsivité (IS) au terme de l'étude. La

diminution du score était significative à la 7<sup>ème</sup> semaine, maximale à la 13<sup>ème</sup> et en plateau par la suite. Une corrélation positive fut retrouvée entre les scores à la PANSS et à l'IS, faisant suggérer aux auteurs un lien de corrélation entre impulsivité et état psychiatrique global dans la schizophrénie.

La seconde, de méthodologie différente et datant de 1998 [128], consistait à comparer l'agressivité, l'impulsivité et la suicidalité de 30 patients schizophrènes résistants aux traitements sous clozapine depuis un an, à celles de 30 sujets schizophrènes non-résistants, traités par neuroleptiques classiques. Les 30 patients sous clozapine ont reçu en moyenne 295 mg/j, les autres, sous neuroleptiques conventionnels, 349 mg/j chlorpromazine équivalent. Le diagnostic de schizophrénie résistante était établi à l'époque de la mise sous clozapine, selon les critères de Kane. Les mêmes échelles que dans l'étude précédente étaient utilisées pour évaluer l'agressivité, l'impulsivité et la symptomatologie psychotique. D'après les calculs statistiques, les deux groupes étaient comparables (scores à la PANSS, dosages en chlorpromazine équivalent, âge, sexe, durée de la maladie comparables). Le groupe sous clozapine montrait cependant des scores à l'IS significativement moins importants que le groupe témoin après un an de traitement. A symptomatologie égale et à dosage comparable, la clozapine semblait donc plus active que les neuroleptiques conventionnels sur la dimension impulsive. Parallèlement, cette étude retrouvait une plus faible suicidalité et des scores moins importants à l'OAS dans le groupe sous clozapine, les deux groupes étant aussi comparables sur ces plans là.

Ces travaux amenaient les auteurs à évoquer l'existence d'un lien entre l'impact montré de la clozapine sur l'impulsivité et ses effets sur la suicidalité et l'agressivité. En effet, il existe dans la pratique clinique un certain nombre de gestes suicidaires ou agressifs qui peuvent être qualifiés d'impulsifs. Même si les notions d'impulsivité et d'agressivité ou de suicidalité doivent être différenciées, il n'est pas impossible que la composante anti-impulsive de la clozapine puisse avoir un impact sur la survenue de certains gestes suicidaires ou agressifs.

Ces résultats demandent cependant à être confirmés par des travaux de méthodologie plus fiable. Toutefois, ces études ont le mérite d'être les seules à envisager une mesure et une étude spécifique de l'impulsivité dans la schizophrénie.

## b) Conduites agressives et pathologie mentale.

L'agressivité et la violence peuvent être induites par une grande variété de troubles psychiatriques, y compris les atteintes cérébrales organiques. Elles contribuent largement à la stigmatisation de la pathologie mentale et augmentent le coût général de la prise en charge des soins psychiatriques [8].

Les données de la littérature s'accordent sur la sur-représentation des sujets schizophrènes chez les patients présentant des conduites agressives [10][42][122][124]. Il semble toutefois difficile d'avancer des chiffres d'incidence dans la schizophrénie qui soient représentatifs de quelque chose. De fait, l'incidence variera en fonction du contexte, notamment de l'état clinique du patient et de type d'agression dont on parle [8] [21]. Des chiffres les plus consensuels, 3 à 10 % des schizophrènes présenteraient des comportements violents [48]. BUCKLEY rappelle en effet que, malgré la sur-représentation des schizophrènes pour ce type de troubles, les conduites agressives ne concernent qu'une faible partie d'entre eux et quasiment toujours dans contexte de recrudescence symptomatique. Le constat d'un lien de corrélation entre la fréquence des comportements agressifs chez le patient schizophrène et la sévérité de la maladie, semble être une donnée récurrente de la littérature [48][21].

Comme dans la prévention du risque suicidaire, un certain nombre de facteurs prédictifs de situations de violence ont été proposés. Les principaux sont : [97]

- Les antécédents de comportements agressifs et violents,
- La présence d'une pathologie mentale. Les trois groupes les plus à risques seraient : la schizophrénie, (notamment s'il existe un syndrome hallucinatoire angoissant, une thématique persécutrice ou une dissociation sévère), les retards mentaux et la psychopathie. Le diagnostique de schizophrénie multiplierait le risque de comportements agressifs par 5 [21].
- Les épilepsies partielles sévères,

- La présence de comportements prédictifs (agitation, phase processuelle de la maladie, hermétisme),
- L'inefficacité ou la non compliance aux traitements médicamenteux,
- La consommation de substances. La consommation de substances multiplierait le risque par 10, notamment parce qu'elle entraîne une recrudescence symptomatique. L'association schizophrénie - consommation de substance le multiplierait par 17 [21].
- Les facteurs contextuels, externes au patient dont la durée prolongée d'une hospitalisation.

Ainsi, le sujet schizophrène résistant aux traitements cumule les risques de présenter des comportements agressifs ou violents. Buckley [20] constate d'ailleurs que la plupart des schizophrènes ayant des comportements violents récurrents sont des patients résistants aux traitements.

D'un point de vue thérapeutique, la prise en charge de ces situations de violence relève de multiples champs d'interventions. Rappelons l'importance des aspects de prévention. Cependant, dans l'aigu, le recours à un traitement médicamenteux est souvent nécessaire. Neuroleptiques conventionnels, anti-convulsivants, béta-bloquants ou lithium peuvent alors être prescrits selon les circonstances. Les principales études relatives à ces diverses indications rapportent là aussi, des chiffres non-réponse allant de 15 à 30 % [126]. De plus, d'autres travaux ont montré que dans ces situations de non-réponse, l'augmentation de la dose du ou des neuroleptiques utilisés n'entraînerait aucune amélioration symptomatique et s'accompagnerait le plus souvent d'une exacerbation de l'agressivité du patient [20].

Ces remarques (chiffres de non-réponse, cumul des facteurs de risque chez le schizophrène résistant aux traitements, etc) laissent penser que la clozapine puisse être particulièrement intéressante dans la prise en charge des conduites agressives du patient schizophrène résistant aux traitements. Ce ne sont pourtant pas ces constats qui ont attiré l'attention quant à l'intérêt de la molécule dans cette indication.

En effet, Buckley [21] rappelle que c'est la diminution du taux de contraintes aux soins et d'internements, constatée après l'introduction de la clozapine aux Etats-Unis, ainsi que la stabilisation et la sortie de l'hôpital de nombreux patients schizophrènes violents, jusque-là hospitalisés de longue date, qui furent à l'origine des premières hypothèses concernant l'impact éventuel de ce traitement sur la dimension aggressive associée à la schizophrénie.

### c) Intérêt de la clozapine dans les conduites agressives du patient schizophrène.

Les premières publications ayant apporté des arguments concrets en faveur d'une efficacité de la clozapine dans les conduites agressives étaient essentiellement des études de cas. Elles faisaient en général état d'une réduction substantielle des comportements agressifs après introduction de la clozapine, chez des patients schizophrènes aux lourds antécédents de violence. Ont alors suivi de nombreuses études cliniques ayant pour but de démontrer cet effet dans la schizophrénie. Ces travaux ont été repris dans plusieurs revues de la littérature [48][8][21], nous ne les détaillerons donc pas.

VOLAVKA et coll. [142] furent les premiers en 1993, à évoquer l'hypothèse d'une action spécifique de la clozapine sur la dimension agressive du patient schizophrène. Depuis, un certain nombre de publications sont venues étayer celle-ci. Dans leur étude, les auteurs ont collecté les données de 223 patients schizophrènes résistants aux traitements, hospitalisés et ayant répondu favorablement à l'introduction de la clozapine. L'étude s'est faite sur 1 an, l'évaluation clinique à l'aide de la BPRS. Les scores furent relevés avant l'introduction du produit, puis à 6 semaines, 12 semaines et 1 an. En faisant la moyenne des 4 scores relatifs aux symptômes psychotiques (comportement hallucinatoire, méfiance, pensées inhabituelles, désorganisation conceptuelle), les auteurs obtenaient un « score de psychose ». L'autre paramètre retenu était le score d'hostilité. Cette étude montrait une amélioration significative de ce score dès la 6<sup>ème</sup> semaine, qui s'est maintenue à la 12<sup>ème</sup> et au bout d'un an.

Le premier objectif de ce travail était de comparer l'évolution des scores d'hostilité et de psychose à chaque relevé (6 semaines, 12 semaines, 1an). Les analyses de covariance et de régression des données de chaque relevé ont alors montré que l'amélioration du score d'hostilité était indépendante de celle du « score de psychose ». D'une certaine manière, ces analyses avaient pour objectif de donner une approximation de l'évolution des scores d'hostilité si parallèlement les scores de psychose n'avaient subi aucune modification. Une évolution, allant dans le sens d'une réduction du score d'hostilité, fut montrée à chaque analyse. Ces résultats évoquaient donc une action antiagressive spécifique, tout du moins indépendante de l'activité antipsychotique.

L'autre objectif de l'étude était de confirmer cette activité antiagressive pour les patients les plus hostiles. Les auteurs ont donc comparé à chaque mesure, l'évolution du

nombre de patients qui présentaient les scores d'hostilité les plus élevés (score d'hostilité supérieur ou égal à 6, représentant les patients qui passent à l'acte). Alors qu'ils représentaient 31 % des patients avant introduction du traitement, ils n'étaient plus que 6 % à 6 semaines, 3 % à 12 semaines et 1 % à 1 an. Ces résultats confirmaient donc les effets de la molécule sur la dimension agressive des patients les plus hostiles.

On peut opposer certaines limites à cette étude : posologies non mises en relation avec le niveau de réponse, pas de groupe contrôle, hostilité et agressivité évaluées par un seul item peu spécifique, etc. Cependant, d'autres travaux vont compléter les données de cette première étude.

En 1995, BUCKLEY et coll. [20] ont apporté un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse d'une activité antiagressive spécifique. Dans une approche différente qui se voulait complémentaire de la première étude, ils ont comparé la réponse aux traitements d'un groupe de schizophrènes considéré à risque de comportements violents, à un autre, jugé « non violent ». Tous ces patients étaient résistants aux traitements et mis sous clozapine pour cette raison. L'échantillon comprenait 30 patients : 11 considérés à risque de comportement violent car ayant nécessité en moyenne, 100 heures de contention ou d'isolement dans un contexte d'agressivité sur les 6 mois précédents l'introduction de la clozapine et 19 non violents car n'en ayant nécessité qu'une heure en moyenne. Les scores à la BPRS furent répertoriés dans les deux groupes, avant l'introduction du traitement, puis 6 mois après. Ces deux groupes étaient comparables en terme d'âge, de sexe et de durée d'évolution de la maladie.

Sur les 6 mois de l'étude, ils notèrent une réduction significative du nombre d'épisodes ayant nécessité une contention ou un isolement (6.4 après introduction de la clozapine versus 15 avant) et du nombre d'heures cumulées (15 heures versus 100). L'amplitude de la réduction de la potentialité agressive fut alors évaluée à partir de ces données.

Les scores à la BPRS des deux groupes avant et après traitement furent ensuite comparés. Le groupe jugé « à risque » de comportements violents avait des scores plus élevés dans les deux cas que celui « non violent », confirmant ainsi l'hypothèse d'un lien entre sévérité des troubles et agressivité. Mais les scores de ce groupe observaient la même réduction que ceux du groupe non violent. Ce qui signifiait que la réduction symptomatique

avait la même amplitude (amplitudes statistiquement comparables) dans les deux groupes. Notons que le groupe « à risque » recevait des dosages plus important que l'autre, du fait d'une symptomatologie initiale plus sévère. (636 mg/j versus 526)

Après comparaison de l'amplitude de réduction de l'agressivité à l'amplitude de réduction symptomatique, les auteurs retrouvaient une la réduction de la potentialité agressive significativement plus importante que la réduction symptomatique.

Cette étude montrait donc l'intérêt de la molécule dans la prise en charge du risque agressif du patient schizophrène et apportait un argument de plus en faveur d'une action antiagressive sélective ; l'action sur la dimension agressive du groupe de patients violents étudiés étant supérieure à l'action antipsychotique de ce groupe et du groupe de comparaison « non violent ».

RABINOWITZ et coll. [111] ont eux aussi apporté des résultats en faveur d'une action sélective de la clozapine. Il s'agissait d'une étude réalisée en 1995 regroupant 75 patients schizophrènes résistants aux traitements selon les critères de Kane, hospitalisés 3 mois avant et pendant les 6 mois suivant l'introduction de la clozapine. L'augmentation des posologies fut progressive jusqu'à la dose minimale efficace, 350 mg/j en moyenne. Aucun autre neuroleptique n'a été prescrit une fois la clozapine introduite. Les trois mois précédant l'introduction de la clozapine, toute situation de violence verbale ou physique nécessitant l'intervention de l'équipe infirmière était répertoriée quotidiennement par celle-ci. Il était précisé si cette intervention nécessitait une contention. Parallèlement, un psychiatre extérieur au service se chargeait de relever les score BPRS de chaque patient, toutes les trois semaines, afin d'apprécier l'évolution de la symptomatologie psychotique et de l'hostilité chez chacun d'entre eux. Un score de psychose était calculé selon la même méthode que celle utilisée dans l'étude de Volavka et coll. Au terme de cette première évaluation 28 patients furent exclus de l'étude car n'ayant pas présenté de comportement violent.

Après introduction de la clozapine, le même recueil de données fut réalisé pendant 6 mois. Les résultats montraient une diminution significative des agressions physiques et verbales, avec une corrélation positive entre la diminution de l'agressivité physique et verbale. Aucune variation significative pour l'une comme pour l'autre ne fut notée entre la période des trois premiers mois après introduction du traitement et celle des trois suivants.

Les situations nécessitant une contention furent, elles aussi, significativement moins importantes après introduction de la clozapine, avec 6 situations impliquant 3 patients les 6 mois suivants l'introduction, contre 40 impliquant 14 patients les trois mois précédents.

Les scores d'hostilité et ceux concernant les symptômes psychotiques furent eux aussi significativement améliorés. Là aussi, les amplitudes d'amélioration étaient différentes et en faveur d'une efficacité supérieure du produit sur la dimension agressive. Ces effets significatifs sur l'agressivité et l'absence de corrélation entre les scores d'hostilité et de psychose permettaient là encore aux auteurs, d'étayer l'hypothèse d'une action spécifique sur la dimension agressive.

SPIVAK et coll. apportèrent d'autres arguments confortant cette hypothèse dans les deux études précitées au paragraphe consacré à l'impulsivité.

La première, celle de 1997 [126], retrouvait au terme des 18 semaines de l'étude, une diminution significative (de 98 % en moyenne) des scores à l'OAS (échelle d'évaluation de l'agressivité), chez les 14 sujets schizophrènes mis sous clozapine étudiés. Rappelons qu'il s'agissait de schizophrènes résistants aux traitements selon les critères de Kane. Comme pour l'impulsivité, la réduction était significative à la 7<sup>ème</sup> semaine, maximale à la 13<sup>ème</sup> et en plateau par la suite. Les scores à la PANSS ont suivi exactement le même profil de variation, mais dans une plus faible mesure (34 % de réduction en moyenne), plus proche de celle de l'impulsivité (32 % de réduction en moyenne).

Là encore, l'absence de corrélation quantitative entre l'évolution des scores d'agressivité et celles des scores à la PANSS (diminution de 98 % contre 34 %) permettait aux auteurs d'évoquer une action antiagressive spécifique.

On peut opposer à cette argumentation la faible posologie utilisée (220 mg / j en moyenne). De fait, à cette dose là, il est tout à fait envisageable que l'effet antiagressif soit non spécifique et secondaire à une sédatrice et/ou une anxiolyse, où la posologie à peine suffisante pour être dans la fourchette d'activité antipsychotique, pourrait à elle seule expliquer l'absence de corrélation évoquée. Cependant d'autres études retrouvent le même constat à des posologies plus élevées. La deuxième étude des mêmes auteurs, elle aussi

réalisée à faibles posologies, mais comparative, confirme aussi les conclusions de leur premier travail.

Dans l'étude de 98 [128], les auteurs comparaient au bout d'un an de traitement, 30 schizophrènes résistants aux traitements mis sous clozapine, à 30 autres, non résistants, sous neuroleptiques conventionnels. L'agressivité était évaluée à l'aide de l'OAS. Une évaluation rétrospective de la potentialité agressive fut aussi réalisée dans les deux groupes à l'aide d'entretiens médicaux et d'une étude des dossiers cliniques des patients. Il s'agissait pour chaque patient, de répertorier les différentes situations d'agressivité et de violence ayant eu lieu dans l'année précédent la période étudiée (c'est à dire durant l'année précédent l'introduction de la clozapine pour le premier groupe, l'année précédent la dernière année de traitement pour l'autre). Le recueil des données s'est fait selon les critères d'évaluation de l'OAS ; c'est à dire dans 4 domaines (agressivité verbale, agressivité contre des objets, hétéroagressivité, autoagressivité). Les calculs statistiques ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes en terme de potentialité aggressive, l'année précédent la période étudiée.

Une évaluation du risque suicidaire fut réalisée de la même manière et ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes sur cette période.

Les deux groupes étaient comparables en terme de dose reçue (chlorpromazine équivalent), d'âge, de sexe et de durée d'évolution des troubles. Aucune évaluation rétrospective n'a pu être faite sur la sévérité de la maladie. Cependant, le groupe mis sous clozapine correspondait à des patients résistants aux traitements, laissant suggérer aux auteurs une sévérité au moins égale, voire supérieure, par rapport au groupe non résistant.

Le recueil final des données montrait que les deux groupes, pourtant comparables sur leur score à la PANSS après un an de traitement, avaient des résultats différents à l'OAS et à l'IS, avec des scores significativement moins importants dans le groupe sous clozapine. De plus, sur l'année étudiée, aucune tentative de suicide n'a été réalisée dans le groupe sous clozapine, contre 5 dans l'autre (différence significative).

Ainsi, cette étude réalisée à faibles posologies (295 mg / j en moyenne) sur deux groupes de schizophrènes comparables (notamment en terme d'agressivité et d'intensité de

symptômes), montrait une supériorité d'action de la clozapine sur la composante agressive par rapport aux neuroleptiques conventionnels. Ceci était donc en faveur d'une action spécifique, même à faible dose, et écartait l'hypothèse d'une relation « dose-effet ».

Enfin, notons que cette propriété antiagressive se confirme chez les patients particulièrement violents, comme le montre une étude anglaise [48] réalisée sur des patients hospitalisés en UMD.

Au niveau neurobiologique, plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette action sur la dimension agressive. Tout d'abord, par un effet indirect, non spécifique : la clozapine, comme tout neuroleptique, diminue la transmission dopaminergique au niveau de la voie méso-limbique par antagonisme avec les récepteurs dopaminergiques. Ses effets sur l'agressivité peuvent alors résulter de cet antagonisme par l'action non spécifique, antiprécursive, sédative et anxiolytique qui en résulte.

Nous savons aussi que la dopamine est incriminée dans la genèse des comportements violents [97]. Cependant, les mécanismes qui sous-tendent son implication ne sont pas tous connus. La dopamine peut ainsi être incriminée en dehors de toute dimension productive. Le profil d'action spécifique de la molécule sur les récepteurs dopaminergiques peut alors expliquer ses effets sélectifs sur les comportements agressifs. Sa haute affinité pour les récepteurs D1 et D4 a notamment été évoquée [55].

Une autre hypothèse concerne les propriétés sérotoninergiques du produit. L'agressivité semble être le comportement le plus corrélé à une perturbation du système sérotoninergique central (5-HT). Une diminution de l'activité sérotoninergique serait en cause [97]. L'implication de la sérotonine concernerait avant tout l'agressivité planifiée et l'autoagressivité [125]. Paradoxalement, ce sont les propriétés antagonistes de la molécule au niveau du système sérotoninergique et notamment des récepteurs 5-HT 2, qui sont mises en avant pour expliquer cette spécificité d'action. Cette hypothèse s'appuie sur certains travaux qui ont mis en évidence une augmentation du nombre des récepteurs 5-HT 2 chez les patients agressifs [30]. D'autres études ont mis en évidence une très haute affinité de la molécule pour les récepteurs 5-HT 6 et 5-HT7, dont les répercussions sont encore inconnues [48]. Enfin, certaines publications font état d'une normalisation de l'activité sérotoninergique après traitement par clozapine [83][88].

La dernière hypothèse neurobiologique s'appuie sur l'action de la molécule sur le système noradrénergique. L'activation de ce système aurait un rôle dans la genèse des comportements violents, notamment impulsifs [125]. L'effet de la clozapine sur la dimension agressive peut alors s'expliquer par son antagonisme spécifique au niveau des récepteurs alpha-1 adrénergiques centraux.

Cette spécificité d'action est probablement la résultante de l'ensemble de ces effets. D'autres hypothèses sont actuellement en cours d'étude, notamment les effets de la molécule sur les taux plasmatiques de norépinéphrine et d'acide 5 hydroxyindolacétique (5 HIAA), marqueurs respectifs des voies adrénnergiques et sérotoninergiques, mais les données sont pour l'instant contradictoires.

Au total, pour les multiples raisons évoquées tout au long de ce chapitre, ces études restent chacune largement critiquable. Cependant, articulées les unes avec les autres, on voit que chacune complète en partie les lacunes de l'autre. Ceci confère une certaine valeur aux résultats obtenus.

D'ailleurs, à la lumière de ces travaux, deux recommandations ont été proposées. La première, datant de 1999 [21], préconise l'utilisation de la clozapine pour toutes les situations où les comportements agressifs et violents persistent malgré une prise en charge adaptée. Les auteurs élargissent donc implicitement l'indication de la clozapine, puisqu'ils ne se cantonnent plus au diagnostic de schizophrénie dans l'indication de ce traitement. L'autre, plus récente (2003) [76], précise que les effets montrés de la clozapine sur les comportements agressifs du patient schizophrène, doivent faire discuter l'introduction de ce traitement dans les schizophrénies débutantes, si les comportements agressifs sont déjà importants.

En étant peut-être plus prudents, nous pensons que la présence de comportements agressifs chez un patient schizophrène pour lequel les traitements semblent insuffisamment efficaces, indique la clozapine pour deux raisons. D'une part, parce que nous savons que les comportements agressifs du patient schizophrène sont souvent liés à la recrudescence ou la persistance des symptômes psychotiques et que la clozapine est bénéfique chez à peu près 50% des patients résistants aux traitements. D'autre part parce qu'elle semble avoir une action sélective sur cette dimension symptomatique.

## 4) Clozapine et dyskinésies tardives.

### a) Généralités.

Les dyskinésies tardives sont classiquement évoquées au chapitre des effets secondaires des neuroleptiques. Cependant, les propriétés de la clozapine sur ces dernières nous incitent à traiter cette question dans la rubrique des effets thérapeutiques.

Comme nous l'avons déjà mentionné, il existait avant la découverte de la clozapine, un dogme pharmacologique selon lequel les effets antipsychotiques des neuroleptiques étaient indissociables de leurs effets neurologiques. Ce dogme reposait sur la pratique clinique où l'on constatait que les effets antipsychotiques étaient généralement précédés et accompagnés d'effets neurologiques extrapyramidaux. Ce lien ne fut expliqué qu'une vingtaine d'années plus tard, lorsque l'antagonisme dopaminergique fut reconnu comme le principal mécanisme d'action des neuroleptiques (l'action striatale de ces molécules étant plus précoce et plus importante que l'action mésocorticolimbique). Les effets neurologiques devenaient ainsi effets secondaires. Malheureusement, les recherches sur les neuroleptiques s'étaient orientées pendant cet intervalle sur des molécules ayant des effets neurologiques marqués. On comprend alors pourquoi les effets secondaires extrapyramidaux apparaissent chez 70 à 90 % des patients traités par neuroleptiques conventionnels [25] [127].

L'autre effet neurologique des neuroleptiques, moins fréquent mais beaucoup plus gênant, est représenté par les dyskinésies tardives. Elles apparaissent plus tard (toujours après le troisième mois de traitement) et généralement chez des patients ayant reçu un traitement neuroleptique au long cours. Les liens entre dyskinésies tardives et symptômes extrapyramidaux sont complexes et encore non établis. Ces derniers représentent cependant le facteur de risque de dyskinésie tardive le plus important [25].

De multiples hypothèses pharmacologiques ont été avancées pour expliquer la survenue des dyskinésies tardives (cf. aspects pharmacologiques). La principale repose sur une augmentation de la sensibilité à la dopamine de la voie nigro-striée, secondaire à son blocage chronique par les neuroleptiques. Cette « up régulation » peut-être la résultante d'une augmentation de la sensibilité des récepteurs D2, d'une augmentation de leur nombre ou des

deux combinées [25]. Cependant cette hypothèse n'a jamais pu être démontrée et n'explique pas le caractère irréversible des troubles.

Selon les données de la littérature, cet effet secondaire surviendrait chez 20 % à 40 % des patients traités par neuroleptiques conventionnels au long cours et représente une cause majeure d'inobservance thérapeutique [127].

D'un point de vue clinique, les dyskinésies tardives se traduisent par des mouvements involontaires bucco-faciaux, du tronc et des membres. Concernant la sphère oro-faciale, les dyskinésies tardives se caractérisent par des mouvements de mâchonnement, de succion, de protrusion de la langue, des tremblements vermiculaires de la langue et un blépharospasme. Les dyskinésies du tronc et des membres sont représentées par des mouvements choréoathétosiques des doigts de la main et du pied, ainsi que des mouvements involontaires des épaules, de la tête et du cou. La musculature diaphragmatique peut aussi être atteinte, avec dyspnée accompagnée de toux et de ronflements [25].

Faute de pouvoir les expliquer, les recherches cliniques et épidémiologiques ont mis en évidence un certain nombre de facteurs de risque de dyskinésies tardives, répertoriées dans le tableau suivant :

Facteurs de risque de dyskinésies tardives
Facteurs génétiques Facteurs raciaux Age Sexe féminin Survenue de symptômes extrapyramidaux sous neuroleptiques Atteintes du système nerveux central Troubles affectifs Abus de substances Atteintes cognitives Sévérité de la maladie Durée d'exposition aux neuroleptiques conventionnels

Nous passerons sur les hypothèses génétiques faisant état d'une augmentation de la fréquence des dyskinésies tardives chez les patients porteurs d'anomalies sur les gènes codant pour les protéines CYP2D6 du cytochrome P450 ou du récepteur D3 [25].

Au niveau des facteurs raciaux les données de la littérature semblent indiquer une incidence plus importante chez les patients de couleur noire, alors que les populations asiatiques semblent moins concernées [25].

L'âge avancé augmenterait le risque de dykinésie tardive [25]. Cette donnée semble toutefois biaisée ; les schizophrènes âgés ayant une probabilité supérieure par rapport aux jeunes d'avoir reçu un traitement neuroleptique au long cours. Saltz et coll. observaient cependant une incidence assez élevée (31%) et surtout une survenue très précoce des dyskinésies tardives chez les personnes âgées (moyenne d'âge : 77 ans) recevant un neuroleptique pour la première fois [116]. Les données de la littérature évoquent aussi l'existence d'un lien entre l'âge, le sexe et la survenue de dyskinésies tardives ; celles-ci semblant plus fréquentes chez la femme âgée que chez l'homme âgé. Ceci peut s'expliquer par un risque évoluant de manière linéaire chez la femme, tandis qu'il évoluerait de manière curviligne chez l'homme (courbe parabolique en U inversé) [25].

La survenue d'effets secondaires extrapyramidaux représente le facteur de risque le plus important et le plus constant de la littérature. Si les dyskinésies tardives surviennent en moyenne chez 20% des patients sous neuroleptiques classiques au long cours, la survenue d'effets secondaires extrapyramidaux double ce risque pour aller jusqu'à 50% [25] [120]. Les dyskinésies à l'arrêt d'un traitement neuroleptique seraient aussi un facteur de risque lorsqu'un autre ou le même neuroleptique est réintroduit. Ces constatations ont été à l'origine de l'élaboration de l'hypothèse d'un continuum dans l'émergence des mouvements involontaires sous neuroleptiques, allant des symptômes extrapyramidaux précoces aux dyskinésies tardives en passant par les dyskinésies à l'arrêt du traitement neuroleptique [25].

Certaines anomalies cérébrales, comme l'atrophie des noyaux caudés, sont corrélées à une incidence plus élevée de dyskinésies tardives [25].

Les patients présentant un trouble de l'humeur seraient aussi prédisposés à la survenue de dyskinésies tardives sous neuroleptiques, notamment ceux atteints de dépression unipolaire [25].

Le diabète chez le patient schizophrène augmenterait aussi ce risque [25].

L'abus de substance a aussi été évoqué comme facteur de risque, notamment l'alcoolisme et le tabagisme. Le tabagisme entraînant une augmentation du métabolisme des neuroleptiques, impliquerait des posologies et des concentrations circulantes de neuroleptiques plus importantes, qui pourraient expliquer l'incidence plus élevée des dyskinésies tardives [25].

La survenue de troubles cognitifs serait aussi associée avec une incidence plus élevée de dyskinésies tardives, cependant le lien reste encore incertain et inexpliqué [25].

La sévérité de la pathologie schizophrénique, la présence de symptômes négatifs, d'un déficit pré morbide et la mauvaise réponse au traitement sont autant de facteurs prédisposant à la survenue de dyskinésies tardives, probablement parce qu'ils sont souvent associés à des posologies élevées, voire à des polymédications neuroleptiques [25].

La durée du traitement est aussi un facteur de risque fréquemment évoqué. Les données de la littérature évoquent une augmentation de l'incidence moyenne, de 3 à 5 % par an après la première année de traitement [25].

### **b) Effets de la clozapine sur les dyskinésies tardives.**

Comme nous l'avons déjà mentionné, la découverte de la clozapine au début des années 1960 est venue remettre en cause le dogme pharmacologique de l'époque, en montrant des effets antipsychotiques dépourvus d'effets latéraux neurologiques.

Sa meilleure tolérance neurologique a rapidement posé la question de l'impact du produit sur la survenue des dyskinésies tardives et l'évolution des dyskinésies déjà en place.

De nombreuses études furent publiées à ce sujet dont Lieberman et coll. ont fait une première revue en 1991 [68]. Les auteurs faisaient alors le constat du caractère exceptionnel et toujours controversé des cas de dyskinésies tardives survenant sous clozapine. Il s'agissait effectivement souvent de patients présentant de nombreux facteurs de risque, notamment une lourde exposition antérieure aux neuroleptiques conventionnels et chez qui les troubles dyskinétiques survenaient à proximité du relais neuroleptique(s) conventionnel(s) / clozapine.

En ce qui concerne l'aspect curatif du produit, les auteurs retrouvaient à l'époque 8 études de méthodologies variables dont les conclusions montraient en général un effet curatif plus ou moins franc [68].

Dans cette publication, les auteurs exposaient aussi leur propre expérience clinique du produit. Il s'agissait d'une étude ouverte comprenant 37 patients schizophrènes résistants aux neuroleptiques, chez qui la clozapine fut mise en place après une période de deux à quatre semaines de fenêtre thérapeutique. Les posologies furent augmentées progressivement, puis ajustées en fonction de la réponse clinique (posologies comprises entre 420 et 560 mg/j en moyenne). Trente de ces patients présentaient une dyskinésie tardive avant introduction de la clozapine.

Parmi les 7 patients qui ne présentaient pas de dyskinésie tardive, aucun n'en développa pendant les 36 mois de l'étude. Parmi les 30 autres, 43% ont montré une réduction d'au moins 50% de leur score à l'AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) au terme de l'étude, 31% des patients présentaient une rémission totale de leur dyskinésie à un an et 34% à deux ans. L'amélioration était significative à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, sans aggravation ni échappement les 33 mois suivants. La clozapine était alors le seul

antipsychotique ayant démontré ce double intérêt sur la survenue et l'évolution des dyskinésies tardives.

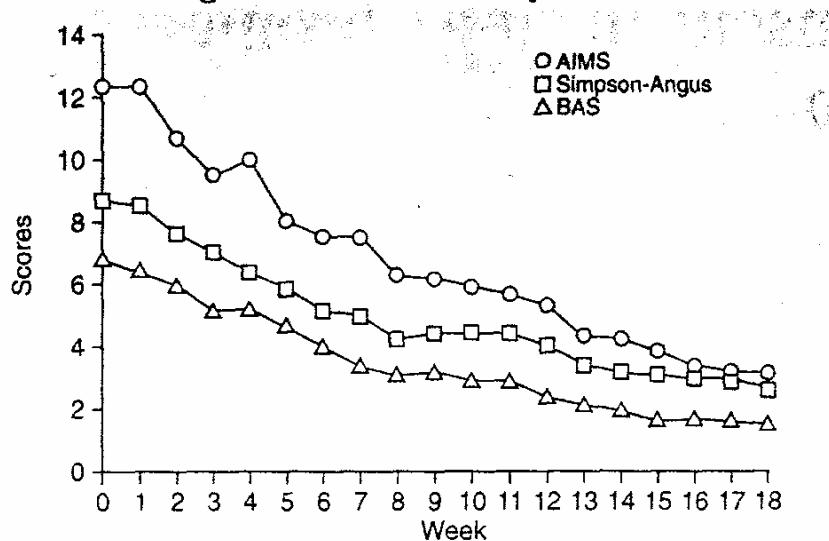
En 1997 et 1998 d'autres auteurs firent à nouveau le point sur cette question [25] [41]. Ces deux revues de la littérature rappelaient les différents travaux parus depuis celle de Lieberman, dont les deux principaux étaient ceux de Peacock en 1996 et de Spivak en 1997.

Peacock et coll [105] ont comparé dans une étude rétrospective et prospective sur un période de 5 ans, 100 patients schizophrènes recevant au long cours divers neuroleptiques en monothérapie, à 100 autres patients schizophrènes résistants sous clozapine (posologie moyenne : 400mg/j). Dans les deux groupes les patients recevaient un traitement neuroleptique depuis au moins 14 ans et l'antipsychotique actuel depuis au moins 5 ans (durée de l'étude).

Alors qu'il y avait plus de patients qui présentaient une dyskinésie tardive dans le groupe sous clozapine au début de l'étude (moment de l'instauration de la clozapine), les auteurs retrouvaient après les 5 années de traitement un taux significativement plus faible dans ce groupe, que dans celui sous neuroleptique conventionnel. Ceci s'expliquait par une plus faible survenue de dyskinésies (significative) et la régression des dyskinésies tardives préexistantes dans le groupe sous clozapine. Cette étude confirmait donc l'impact à long terme de la clozapine sur les dyskinésies tardives.

Spivak et coll [127] ont mené en 1997, une étude ayant pour but de démontrer l'efficacité à court terme du produit sur les dyskinésies tardives. 20 patients schizophrènes résistants aux traitements furent inclus et évalués toutes les semaines sur leur symptomatologie dyskinétique à l'aide de l'AIMS. Il s'agissait de patients chroniques, dont la maladie évoluait depuis à peu près 17 ans et qui avaient reçu en moyenne 337 mg/j de chlorpromazine équivalent. La clozapine fut introduite progressivement, pour atteindre une posologie moyenne de 209 mg/j. Les effets cliniques de la clozapine sur les dyskinésies et les symptômes extrapyramidaux sont représentés dans le tableau suivant :

**Figure 1. Mean Weekly Scores for the AIMS, Simpson-Angus, and BAS During the 18 Weeks of Clozapine Treatment\***



\*Abbreviations: AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale. BAS = Barnes Rating Scale for Drug-Induced Akathisia. Simpson-Angus = Simpson-Angus Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects.

Au terme de l'étude, le taux moyen d'amélioration des dyskinésies tardives étaient de 74%. Cette amélioration était significative dès la 5<sup>ème</sup> semaine.

Ces deux études confirmaient donc l'intérêt du produit évoqué par Lieberman, tant sur ses aspects préventifs que curatifs.

Enfin, Factor qui s'est intéressé aux rares cas de dyskinésies survenant sous clozapine, précisait qu'elles semblaient en générale moins sévères que celles secondaires aux neuroleptiques conventionnels [41].

Llorca fit une nouvelle revue de la littérature sur cette question en 2002. Ce travail n'apportait pas d'élément fondamentalement nouveau concernant les effets de la clozapine sur les dyskinésies tardives. Par contre, il mettait en perspective les données de la clozapine avec celles concernant les nouvelles molécules antipsychotiques : risperidone et olanzapine. Au regard des différents travaux passés en revue, il montrait que l'utilisation de ces molécules s'accompagne aussi d'une incidence de dyskinésies tardives plus faibles qu'avec les neuroleptiques conventionnels et que ces deux composés ont également des propriétés curatives sur ces dernières [75].

Par contre, aucune étude n'a pour l'instant comparé l'efficacité de l'une de ces deux molécules avec celle de la clozapine.

Il semble donc important de prendre en compte ces considérations dans la pratique clinique et d'évoquer en premier lieu l'une ou l'autre de ces deux thérapeutiques avant d'envisager l'introduction de la clozapine.

Au total, la survenue de dyskinésies sous clozapine reste assez controversée. Leur fréquence est en tout cas moindre et leur intensité semble plus faible que sous neuroleptiques conventionnels. Des cas ont été décrits à l'arrêt brutal du traitement, mais seraient, contrairement aux neuroleptiques conventionnels, spontanément réversibles [75]. Cette molécule semble posséder de réelles propriétés curatives sur les dyskinésies déjà en place. Les nouvelles molécules antipsychotiques posséderaient des propriétés sensiblement identiques, mais les travaux comparatifs ne sont pas encore disponibles pour permettre de conclure quant à un éventuel avantage de l'une par rapport à l'autre. En attendant, le principe de précaution indique en première intention la ripéridone ou l'olanzapine, réservant la clozapine aux échecs de ces dernières molécules.

# **EFFETS SECONDAIRES MAJEURS DE LA CLOZAPINE**

Comme tout traitement, la clozapine peut engendrer un certain nombre d'effets secondaires. Ceux-ci peuvent être divisés en effets secondaires majeurs et en effets secondaires mineurs (cf. tableau) [99].

EFFETS SECONDAIRES MAJEURS	EFFETS SECONDAIRES MINEURS
Agranulocytose Arrêts cardiorespiratoires Convulsions Myocardiopathie Syndrome malin des neuroleptiques	Sédation Hypersalivation Prise de poids Tachycardie Hypotension Hypertension Constipation, iléus Incontinence urinaire Troubles hépatiques Fièvres bénignes

Nous n'envisagerons dans ce chapitre que les effets secondaires majeurs de la clozapine. Pour les autres, leur survenue ne représente généralement pas un risque suffisant pour contre-indiquer ce produit, face aux bénéfices qu'il peut apporter chez les patients résistants aux traitements. C'est la raison pour laquelle nous ne les avons pas traités. Cependant, ils ne doivent pas être négligés par le clinicien et doivent faire l'objet d'une attention rigoureuse. C'est notamment le cas de la prise de poids et les perturbations du bilan lipidique, qui doivent être l'objet d'une information, de mesures hygiéno-diététiques et d'une surveillance régulière. Un bilan lipidique peut être réalisé facilement à l'occasion d'un des prélèvements qu'impose la surveillance hématologique de la clozapine.

## **I. Agranulocytose et clozapine.**

Comme nous l'avons déjà mentionné dans ce travail, le principal inconvénient de la clozapine est le risque d'agranulocytose.

Pour autant, l'agranulocytose est un effet secondaire commun à tous les neuroleptiques. Elle surviendrait chez un patient traité par neuroleptique sur 20000 [35]. Sa fréquence est par contre beaucoup plus importante avec la clozapine qu'avec les autres neuroleptiques. Cependant, les données actuelles semblent moins alarmistes que celles avancées il y a une dizaine d'années, lorsque la clozapine fut réintroduite dans la pratique. Comme nous l'avons déjà évoqué, c'est le constat de 16 cas d'agranulocytose, dont 8 mortels en Finlande en 1975, qui a entraîné le retrait du marché de ce produit [2]. Les travaux qui ont suivi montraient alors une incidence d'agranulocytose sous clozapine comprise entre 1 et 2%. La mortalité était quant à elle estimée à 50% [71].

La surveillance hématologique imposée depuis la réintroduction du produit dans les années 90, a fait chuter ce chiffre à 0,38% [71]. En effet, l'arrêt du traitement, lors de la découverte des premières anomalies de la lignée blanche, prodromiques d'une agranulocytose, permet d'endiguer le phénomène et un retour à la normale des globules blancs. Ceci évite le développement de l'agranulocytose et les risques qu'elle comprend. D'autre part, la mortalité des agranulocytoses sous clozapine a considérablement diminué, passant de 50% dans les années 70 à 3% actuellement [99].

Deux facteurs expliquent cette réduction. Le premier résulte de la surveillance hématologique et de la possibilité de mettre en place des mesures préventives et thérapeutiques précoces, avant la déclaration d'une infection (chambre stérile, antibioprophylaxie et facteurs de croissance hématopoïétiques). Le second est inhérent aux progrès thérapeutiques dans ces situations. Nous nous référons essentiellement aux facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF et GM-CSF), qui ont fait chuter la mortalité des agranulocytoses, mais aussi leur durée d'évolution, passant de 16 à 8 jours [51].

Ainsi, le taux de mortalité par agranulocytose sous clozapine est maintenant d'environ 1 pour 10000 patients traités, contre 0,5 à 1% initialement, soit 100 à 200 fois moins [93].

La survenue d'agranulocytose sous clozapine se produit dans 95% des cas dans les 6 premiers mois de traitement. La plupart auraient lieu dans les 3 premiers mois avec un risque maximal au troisième mois [99]. Ce risque maximal serait situé au 2<sup>ème</sup> mois pour les autres neuroleptiques [35].

Le mécanisme physiopathologique de l'agranulocytose sous clozapine reste encore inconnu. Deux phénomènes semblent néanmoins intervenir, dont une réaction immunologique et une cytotoxicité directe des métabolites de la clozapine sur les cellules hématopoïétiques [145]. Ce mécanisme est par contre réversible à l'arrêt du traitement.

Il existerait aussi un déterminisme génétique [71]. Il a été démontré une prédisposition chez les juifs Ashkénazes ayant le phénotype HLA-B38 et chez les noirs afro-américains. Ces derniers auraient un risque d'agranulocytose mortelle multiplié par 2 [71].

D'autres facteurs de risque ont aussi été retrouvés. Le risque d'agranulocytose augmenterait avec l'âge. Cependant, il semble qu'il y ait un pic chez les sujets de moins de 21 ans ; ces derniers ayant plus de risque que la tranche 21-40 ans [51]. Le risque est aussi plus élevé chez la femme que chez l'homme ; chez les sujets noirs que chez les blancs [99].

Devant ce risque d'agranulocytose, la co-prescription de traitements pouvant potentiellement induire une agranulocytose est fortement déconseillée. Il s'agit essentiellement de la carbamazépine, du captopril (IEC), du propylthiouracil (antithyroïdien de synthèse), des sulfonamides (antidiabétiques oraux) [99].

Toujours en raisons de ce risque, une numération de formule sanguine initiale doit être réalisée avant la mise en place du traitement, qui ne pourra se faire que si le nombre absolu de globules blancs est supérieur ou égal à 3500/mm<sup>3</sup> et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à 2000/mm<sup>3</sup>. Après la mise en place du traitement, cette numération devra être contrôlée une fois par semaine pendant les 18 premières semaines du traitement (qui représente la période la plus à risque), puis toutes les 4 semaines pendant toutes la durée de prescription et encore 4 semaines après l'interruption de la clozapine.

La survenue d'une neutropénie n'interdit pas la poursuite du traitement car, fort heureusement, la diminution des polynucléaires neutrophiles ne conduit pas toujours à une agranulocytose. Une neutropénie « bénigne » et transitoire serait associée à la clozapine dans 22% des cas (comme c'est le cas avec les autres neuroleptiques) [145]. Si les globules blancs sont compris entre 3000 et 3500/mm<sup>3</sup> et les PNN entre 1500 et 2000/mm<sup>3</sup>, le traitement peut donc être poursuivi, mais il convient d'intensifier les contrôles de la numération de formule sanguine (deux fois par semaine), jusqu'à stabilisation ou normalisation des chiffres. Le traitement sera par contre immédiatement interrompu si le chiffre des GB est inférieur à 3000/mm<sup>3</sup> ou les PNN inférieurs à 1500/mm<sup>3</sup>, avec un contrôle quotidien de la numération jusqu'à normalisation hématologique.

## ***II. Arrêts cardiorespiratoires.***

De rares cas d'arrêt cardiorespiratoire ont été signalés sous clozapine. La plupart ont eu lieu chez des patients qui recevaient un traitement à base de benzodiazépine associé à la clozapine [99], bien qu'ils puissent survenir chez des patients recevant un autre psychotrope associé à la clozapine ou la clozapine uniquement. Il semble que ces derniers soient dus à une sédation importante combinée à une hypotension majeure [99] ; l'adjonction de benzodiazépines ou d'un autre psychotrope sédatif viendrait alors aggraver le phénomène.

## ***III. Convulsions et clozapine.***

La clozapine est l'antipsychotique atypique qui expose le plus au risque épileptogène [65] ; on peut noter des altérations de l'électroencéphalogramme chez 60% des patients sous clozapine [104]. Ce risque est évalué à 3% en moyenne [99]. Cependant, il semble que ce dernier soit dose dépendant [99]. À des posologies inférieures à 300mg/j, les patients sous clozapine ont le même risque de crise d'épilepsie que s'ils recevaient un neuroleptique conventionnel, soit 1 à 2%. À des posologies comprises entre 300 et 600 mg/j, ce risque est évalué à 3-4%. Si elles dépassent 600 mg/j, il s'élève alors à 4, voire 6% [99]. Comme nous l'avons évoqué, il existe des variations interindividuelles et chez un même patient entre posologies administrées et concentrations plasmatiques de clozapine. Ceci a amené certains

auteurs à évaluer ce risque non pas en fonction de la posologie, mais en fonction des concentrations plasmatiques [39]. Les autres facteurs de risque sont essentiellement l'augmentation posologique trop rapide en début de traitement, l'association d'autres agents épileptogènes à la clozapine et la présence d'antécédents neurologiques chez le patient [99].

Un certain nombre de recommandations ont été proposées afin de prévenir ce risque [39][99] :

- D'une façon générale, informer les patients afin d'éviter certaines activités (natation, conduite), notamment en début de traitement.
- Prescrire la clozapine de façon prudente, avec un contrôle EEG si besoin, en cas d'antécédent d'épilepsie ou de traumatisme crânien.
- Augmenter les posologies de façon progressive en début de traitement.
- Eviter les associations avec d'autres agents épileptogènes, qui ne sont pas contre-indiqués pour autant.
- Réaliser un EEG avant de poursuivre la progression posologique au-delà de 600 mg/j.
- Pour certains, contrôler le dosage plasmatique de la clozapine.
- En cas de crise, réduire la posologie par deux, associer un traitement anticonvulsivant notamment le valproate de sodium qui est la molécule de choix dans cette situation et prévoir une consultation neurologique pour recherche étiologique. Si les crises persistent après cette réduction, la posologie peut encore être diminuée par deux ou le traitement arrêté. Si les symptômes psychotiques s'aggravent après une diminution posologique, la dose peut être augmentée très progressivement sous contrôle EEG.

Nous avons vu qu'à des posologies inférieures à 300 mg/j, le risque épileptogène de la clozapine est comparable à celui des autres neuroleptiques. Or, c'est entre autre ce risque épileptogène qui nous amène à éviter d'associer un second neuroleptique à la clozapine chez certains patients, notamment au moment du switch entre un neuroleptique et la clozapine. Ce qui rend parfois l'introduction de la clozapine périlleuse, car impliquant une phase plus critique après l'arrêt du premier neuroleptique. Si un chevauchement doit être envisager au moment du switch chez un patient particulièrement difficile (ex : risque d'agitation

importante), il conviendra alors, pour minimiser le risque épileptogène, d'arrêter l'association une fois que la posologie de la clozapine atteint 300mg/j.

#### **IV. Myocardiopathie sous clozapine.**

Quelques cas de myocardites ont été déclarés sous clozapine, qui se sont parfois avérés fatales. Ce risque est d'ailleurs signalé dans les mentions légales d'AMM du dictionnaire Vidal. Le mécanisme d'apparition de cette pathologie n'est pas élucidé actuellement. Il semble néanmoins que des signes de myocardite soient incidemment retrouvés dans 10% des autopsies, et que les patients traités par clozapine ont très souvent été exposés dans leur parcours à un traitement par phénothiazines, qui peuvent être à l'origine de ce genre de lésions [39]. Des dépôts éosinophiles ont aussi été mis en cause, l'hyperéosinophilie étant un incident hématologique possible sous clozapine (0,2%) [51]. La survenue de ces atteintes myocardiques reste exceptionnelle.

#### **V. Syndrome malin des neuroleptiques.**

La survenue d'un tel syndrome est rare sous clozapine, mais a été décrite dans certaines publications. La clozapine était prescrite seule ou en association avec d'autres psychotropes. En comparaison avec les autres neuroleptiques, il semble que le syndrome malin sous clozapine soit plus atténué : moins d'effets extrapyramidaux, rigidité musculaire moins importante, hyperthermie moins sévère et CPK moins augmentées. L'incidence réelle de ce syndrome avec la clozapine n'est pas connue et les quelques cas rapportés sont sujets à controverses : la clozapine peut provoquer en début de traitement des effets secondaires bénins (hyperthermie modérée, hypotension, élévation transitoire des CPK, tachycardie) qui prêtent à confusion. Certains patients pour qui le diagnostic de syndrome malin avait été posé lors d'un traitement par clozapine, se sont vus prescrire de nouveau cette molécule sans problème. La clozapine est toujours considérée comme l'alternative thérapeutique en cas d'antécédent de syndrome malin survenu sous neuroleptique classique [23].

# CONCLUSION

La chlorpromazine fut découverte en 1952 et à l'origine du développement des autres neuroleptiques. Quelques années après la découverte et l'utilisation de ces molécules en psychiatrie, il fut rapidement constaté qu'un certain nombre de patients ne répondaient pas ou mal à ces traitements. De là est né le concept de schizophrénie résistante, pour lequel les premières données épidémiologiques montraient une incidence de l'ordre de 30%.

Malgré les progrès dans le domaine de la psychopharmacologie et le développement des nouvelles molécules antipsychotiques, la proportion de patients résistants reste inchangée et la résistance aux neuroleptiques concerne toujours 30% des patients schizophrènes.

La clozapine fut, quant à elle, découverte en 1959. Trente ans après, Kane démontre sa supériorité d'action face aux autres neuroleptiques, notamment chez les patients résistants aux traitements et elle devient le seul neuroleptique indiqué dans la prise en charge des schizophrènes résistants aux traitements. Près de quinze ans plus tard, la clozapine qui fut pourtant le modèle de développement des neuroleptiques atypiques, reste la seule molécule ayant montré un réel intérêt dans ces situations cliniques.

Bien qu'elle soit peu prescrite, un certain nombre de données concernant son utilisation et ses intérêts dans la prise en charge du patient schizophrène, ont été publiées ces 20 dernières années. L'indication de la clozapine ayant été reformulée pour devenir moins restrictive, nous nous sommes proposés de faire la synthèse des données actuelles.

Nous avons alors montré une efficacité chez 50% des patients présentant ce type de problème. Nous parlons ici de patients résistants selon les rigoureux critères de Kane et non pas des répondeurs partiels, pour lesquels nous pouvons compter sur une efficacité encore supérieure. Comme nous l'avons montré dans nos 2 cas cliniques, ces patients correspondent à des situations cliniques complexes où les enjeux d'une amélioration symptomatique sont plus une affaire de survie, qu'une question de qualité de vie. A ce titre, un patient sur deux paraît considérable et ce chiffre justifie que cette épreuve thérapeutique soit réalisée le plus tôt possible chez de tels patients ; ce d'autant plus que ce traitement à l'avantage d'agir rapidement. Nous savons, en effet, que l'essentiel de l'amélioration clinique se fait dans les 8 premières semaines de traitement pour la plupart des patients. Nous avons alors vu qu'il n'y a pas lieu d'attendre plusieurs mois comme avec certains neuroleptiques, avant de conclure à

une inefficacité. Par contre, il convient de vérifier que le patient ait bien atteint le seuil thérapeutique de concentration plasmatique avant de statuer sur une éventuelle inefficacité.

D'autre part, nous disposons maintenant de facteurs prédictifs de réponse à ce traitement. Ce qui doit contribuer à mieux peser l'indication de ce produit.

Si le patient répond, nous pourrons alors constater les intérêts de ce traitement, tant sur ses effets à long terme, notamment l'insertion sociale, que sur les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie.

Malgré cela, ce traitement n'est encore utilisé que chez 30% des patients susceptibles d'en bénéficier. A cet égard, la nouvelle formulation de l'indication de la clozapine permettra peut-être, par son caractère moins restrictif, d'en faire bénéficier une plus grande partie de la population schizophrène résistante aux traitements et peut-être, de façon plus précoce.

La clozapine a aussi montré d'autres effets, sur des champs symptomatiques non sans lien avec le processus primaire, mais qu'on ne peut qualifier forcément de symptômes psychotiques.

C'est d'abord le suicide. La clozapine est le seul traitement médicamenteux existant, ayant démontré un intérêt dans la prévention du risque suicidaire du patient schizophrène. Elle vient de recevoir à ce titre l'AMM aux Etats-Unis dans cette indication. Nous avons proposé dans ce travail d'envisager ce traitement au-delà de toute notion de résistance, chez les patients schizophrènes dont le risque suicidaire devient majeur. Les facteurs de risque seront quant à eux des arguments supplémentaires à son introduction, chez les patients dont la réponse aux traitements n'est pas satisfaisante.

L'autre champ concerne les symptômes thymiques associés à la schizophrénie. Que l'on dénomme ces situations cliniques schizophrénies dysthymiques ou troubles schizoaffectifs, nous avons montré dans ce travail les effets de la clozapine, tant sur les symptômes psychotiques que sur la dimension thymique de ces troubles, lorsque la réponse aux traitements n'est pas satisfaisante. Nous avons aussi constaté une efficacité supérieure chez ce type de patients par rapport aux schizophrènes ne présentant pas de symptômes thymiques. Ce qui pourrait constituer d'une certaine manière, un facteur prédictif de réponse

supplémentaire. Outre ce gain d'efficacité, il semblerait que la réponse soit plus rapide et de meilleure qualité pour ce type de patient. Cependant, c'est surtout l'obtention de tels résultats en monothérapie qui paraît ici la plus avantageuse.

Le troisième domaine où la clozapine a montré son efficacité est la prise en charge des comportements agressifs du patient schizophrène. Il y aurait ici deux effets à prendre en compte : un effet indirect sur les symptômes psychotiques, dont nous savons que la persistance et l'intensité sont fortement corrélées à la survenue de comportements violents ; et un effet direct, puisque la clozapine aurait une activité antiagressive intrinsèque. La clozapine a aussi montré une action anti-impulsive ayant probablement un rôle dans cette activité antiagressive.

Enfin, le dernier paramètre qu'il nous semble important de prendre en compte dans l'évaluation des bénéfices de ce traitement, est la tolérance neurologique des neuroleptiques. D'une part, nous avons vu que la mauvaise tolérance neurologique semble être le facteur prédictif de réponse à la clozapine le plus constant et le plus important. D'autre part, nous savons aussi que la meilleure tolérance neurologique de ce produit fait chuter l'inobservance aux traitements de 60% avec les neuroleptiques conventionnels à 5% une fois les patients mis sous clozapine. Enfin, ses effets curatifs et préventifs sur les dyskinésies tardives sont maintenant reconnus et peuvent être un argument supplémentaire à l'introduction de ce traitement ; soit chez un patient présentant déjà ce type d'effet secondaire, soit chez un patient ayant une mauvaise tolérance neurologique, car nous savons que la présence d'un syndrome extrapyramidal chez un patient sous neuroleptique est le principal facteur de risque de dyskinésie tardive.

Au total, nous constatons au travers de toutes ces données que le profil de patient susceptible de bénéficier d'un traitement par clozapine n'est plus le même que ce qu'il fut après la redécouverte de la clozapine dans les années 1990. D'autre part, la nouvelle formulation de l'indication du produit incite à une utilisation plus large et plus précoce. Tout ceci nous amène à penser que nous nous dirigeons vers une troisième étape dans la découverte et l'utilisation de ce traitement, pourtant âgé de 45 ans.

Cependant, nous sommes encore loin en Europe, d'une AMM prenant en compte les paramètres évoqués précédemment, pour des raisons qui ne semblent pas purement scientifiques ou médicales.

Par contre, mieux connaître le profil de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par clozapine va peut-être permettre de définir une stratégie thérapeutique chez les patients résistants. En effet, nous disposons d'autres options thérapeutiques pour ce type de patients, notamment l'ECT, mais il n'existe pas de consensus et de stratégie thérapeutique bien définie permettant de prioriser l'une de ces thérapeutiques par rapport à l'autre. La quasi-totalité des travaux comparatifs concernant ces deux options thérapeutiques (ECT et clozapine) a été réalisée en aveugle chez des patients non sélectionnés. Cependant, au regard de tout ce qui vient d'être mentionné, on peut penser que les patients présentant une mauvaise tolérance neurologique, des conduites suicidaires et agressives ou des facteurs prédictifs de réponse à la clozapine soient plus susceptibles de bénéficier de la clozapine que de l'ECT. Les choses paraissent plus discutables pour ce qui est des troubles thymiques, vu les effets incontestables de l'ECT sur ces derniers. Des études comparatives chez des patients ayant de tels profils symptomatiques seraient alors intéressantes et permettraient peut-être d'établir un consensus.

Enfin, en ce qui concerne l'agranulocytose sous clozapine nous avons vu que les données actuelles sont beaucoup moins alarmistes que celles avancées initialement, avec un risque létal 100 à 200 fois moins important, situé aux alentours de 1 pour 10000 patients. En comparaison, le syndrome malin des neuroleptiques surviendrait chez 0,5 à 1% des patients traités par neuroleptiques conventionnels et reste lié à une mortalité importante de l'ordre de 10 à 25% [59]. Le risque de décès suite à un syndrome malin des neuroleptiques peut donc être évalué à plus de 5 pour 10000 patients. Ainsi, le risque létal de l'agranulocytose sous clozapine serait dans l'absolu au moins 5 fois plus faible que le risque létal du syndrome malin des neuroleptiques. Rappelons que la survenue d'un tel syndrome est moins importante et d'intensité plus faible sous clozapine qu'avec les neuroleptiques conventionnels.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1]. ADAMS C. Drug treatments for schizophrenia. *Effective Health Care*. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York 1999.
- [2]. ATKIN K., KENDALL F., GOULD D., FREEMAN H., LIEBERMAN J., O'SULLIVAN D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 483-488.
- [3]. ANDREASEN N.C., OLSEN S. Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 789-794.
- [4]. AXELSSON R., LAGERKVIST-BRIGGS M. Factor predicting suicide in psychotic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 259-266.
- [5]. BANOV M.D., ZARATE C.A., TOHEN M., SCIALABBA D., WINES J.D., KOLBRENER M., KIM J.W., COLE J.O. Clozapine therapy in refractory affective disorders: Polarity predicts response in long-term follow-up. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(7): 295-300.
- [6]. BARCIA D. Psychoses cycloïdes, psychoses marginales, psychoses atypiques. In: *Confrontations Psychiatriques: Psychoses aiguës*. 2002; 43: 65-92.
- [7]. BARDENAT C., SUTTER J. Un cas de résistance à l'insuline dans le traitement de la schizophrénie. *Congrès des aliénistes, Alger*. Masson ; 1938: 346-349.
- [8]. BAYLE F.J., LLORCA P.M. Action symptomatique des antipsychotiques atypiques : anxiété, impulsivité, agitation, agressivité, obsession-compulsion. In : *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ?* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe; 2001: 489-510.
- [9]. BILDER R., GOLMAN R., VOLAVKA J., CZOBOR P., HOPTMAN M. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1018-1028.
- [10]. BINDER R.L., Mc NIEL D.E. The relationship between acute psychiatric symptoms, diagnosis, and short-term risk of violence. *Hosp community psychiatry* 1994; 45(2): 133-137.
- [11]. BITTER I., DOSSENBACH M.R.K., BROOK S., FELDMAN P.D., METCALFE S., GARIANO C.A., FUREDI J., BARTKO G., JANKA Z., BANKI C.M., KOVACS G., BREIER A. Olanzapine versus clozapine in the treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004; 28: 173-180.
- [12]. BLEUER M. An approach to survey of research results on schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1973; 2: 256-257.
- [13]. BONDOLFI G., DUFOUR H., PATRIS M., MAY J.P., BILLETER U., EAP C.B., BAUMANN P. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: A randomized double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 499-504.

- [14]. BRAMBILLA P., BARALE F., CAVERZASI E., TOGNONI G., BARBUI C. Clozapine-treated subjects with treatment-resistant schizophrenia: A review of experimental and observational studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 189-195.
- [15]. BRAR J., ROY CHENGAPPA K. N., PAREPALLY H., SANDMAN A. The effects of clozapine on negative symptoms in patients with schizophrenia with minimal positive symptoms. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 227-233.
- [16]. BREIER A.F., BUCHANAN R., IRISH D., CARPENTER W. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: Outcome and long-term response patterns. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44: 1145-1149.
- [17]. BREIER A.F., BUCHANAN R., KIRKPATRICK B., DAVIS O. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 20-26.
- [18]. BREIER A.F., BUCHANAN R., KIRKPATRICK B., BALL P. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 751-760.
- [19]. BREIER A.F., MALHOTRA A.K., SU T.P., PINALS D.A., ELMAN I., ADLER C.M., LAFARGUE R.T., CLIFTON A., PICCHAR D. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: Effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 294-298.
- [20]. BUCKLEY P.F., BARTELL J., DONENWIRTH K., LEE S., TORIGOE F., SCHULZ C. Violence and schizophrenia: Clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995; 23(4): 607-611.
- [21]. BUCKLEY P.F. The role of typical and atypical antipsychotic medications in the management of agitation and aggression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 10); 52-60.
- [22]. BUCKLEY P.E., MILLER A., OLSEN J., GARVER D., MILLER D.D., CSERNANSKY J. When symptoms persist: Clozapine augmentation strategies. *Schizophrenia Bull* 2001; 27(4): 615-628.
- [23]. BYERLY M.J., DEVANE C.L. Pharmacokinetics of clozapine and risperidone: A review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 177-187.
- [24]. CALABRESE J.R., KIMMEL S.E., WOYSHVILLE M.J., RAPPOR D.J., FAUST C.J., THOMPSON P.A., MELTZER H.Y. Clozapine for treatment refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 759-764.
- [25]. CASEY D.E. Effects of clozapine therapy in schizophrenic individuals at risk for tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 3): 31-37.
- [26]. CADWELL C.B., GOTESMAN L. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide. *Schizophrenia Bull* 1990; 16: 571-589.

- [27]. CHAKOS M., LIEBERMAN J., HOFFMAN E., BRADFORD D., SHEITMAN B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518-526.
- [28]. CIAPPARELLI A., DELL'OSO L., PINI S. Clozapine for treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: A naturalistic 24-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 329-334.
- [29]. CIAPPARELLI A., DELL'OSO L., BANDETTINI DI POGGIO A., CARMASSI C., CECCONI D., FENZI M. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: A naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(4): 451-458.
- [30]. COCCARO E.F. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 52-62.
- [31]. CONLEY R.R., CARPENTER W., TAMMINGA C.A. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1243-1247.
- [32]. CONLEY R.R., BUCHANAN R. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1997; 23(4): 663-674.
- [33]. CONLEY R.R. Optimizing treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(3): 44-48.
- [34]. CONLEY R.R., TAMMINGA C.A., KELLY D.L., RICHARDSON C.M. Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 73-77.
- [35]. COSTENTIN J., PETIT M., DOLLFUS S. Incidents et accidents des neuroleptiques. In: *Les neuroleptiques*. Costentin J., Petit M., Dollfus S., Paris. Ellipse 1987: 269-276.
- [36]. COSTENTIN J. Aspects neurochimiques et pharmacologiques des schizophrénies. L'hypothèse dopaminergique. In : *Les schizophrénies : aspects actuels*. Scotto J.C., Bougerol T., Paris. Flammarion; 1997: 141-163.
- [37]. DE BEAUREPAIRE R. Les hypothèses de la psychiatrie biologique et mécanismes biologiques d'action. In: *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ?* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M. Paris. Acanthe; 2001: 23-47.
- [38]. DEBRAY Q., GRANGER B., PRAX F. Histoire des thérapeutiques. In: *Thérapeutique Psychiatrique*. Senon J.L., Sechter D., Richard D., Paris. Hermann; 1995: 1-20.
- [39]. DEV V. J., KRUPP P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6; 197-208.
- [40]. DUGGAN A., WARNER J., KNAPP M., KERWIN R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 505-508.

- [41]. FACTOR S.A., FRIEDMAN J.H. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Movement Disorders* 1997; 12: 483-496.
- [42]. FOTTRELL E. A study of violence behavior among patients in psychiatric hospitals. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 216-221.
- [43]. FRYE M.A., KETTER T.A., BRITAN J.A. Clozapine in bipolar disorder: Treatment implication for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998; 48: 91-104.
- [44]. GEORGIEFF N., DALERY J., MARIE-CARDINE M. Approches cognitive et neuro-psychologique de la schizophrénie. In : *Les schizophrénies : aspects actuels*. Scotto J.C., Bougerol T., Paris. Flammarion; 1997: 88-102.
- [45]. GOSSELIN O., FARISSE J., LLORCA P.M. Atypicité pharmacologique d'un antipsychotique : la clozapine. *Encéphale* 1997; 23 (Sp IV): 2-11.
- [46]. GREEN A.I., TOHEN M., PATEL J.K., BANOV M., DURAND C., BERMAN I., CHANG H., ZARATE C., POSENER J., LEE H., DAWSON R., RICHARD C., COLE J.O., SCHATZBERG A. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 982-986.
- [47]. HARDY-BAYLE M.C., OLIVIER V., SARFATI Y., CHEVALIER J.F. Approches contemporaines de la clinique des troubles schizophréniques. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie*, 37-282-A-20, 1996, 36p.
- [48]. HECTOR R.I. The use of clozapine in the treatment of aggressive schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 466-472.
- [49]. HELLEWELL J.S.E. Treatment-resistant schizophrenia: Reviewing the option and identifying the way forward. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 23); 14-19.
- [50]. HIPPIUS H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12); 22-23.
- [51]. IQBAL M.M., RAHMAN A., HUSAIN Z., MAHMUD S.Z. Clozapine: A clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15 (1): 33-48.
- [52]. JALENQUES I., COUDERT A.J. Schizophrénies résistantes: Des problèmes de définition aux applications thérapeutiques. *Psychol Méd* 1993; 25(1): 79-82.
- [53]. KANE J.M., HONIGFELD G., SINGER J., MELTZER H.Y. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-796.
- [54]. KANE J.M., SAFFERMAN A., POLLACK S., JOHNS C. Clozapine, negative symptoms, and extrapyramidal side effects. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (9, suppl. B): 74-77.
- [55]. KANE J.M. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996; 334: 34-41.

- [56]. KANE J.M., MARDER S.R., SCHOOLER N.R., WIRSCHING W.C. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: A six month randomized and double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (10): 965-972.
- [57]. KANE J.M., GUNDUZ H., MALHOTRA A. Clozapine. In : *Current Issues in the Psychopharmacology of Schizophrenia*. Breier A., Tran P.V., Herrea J.M., Tollefson G.D., Bymaster F.P. Lippincott Williams and Wilkins 2001: 209-223.
- [58]. KANE J.M. Strategies when there is an inadequate response. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl. 12): 29-34.
- [59]. KAPSAMBELIS V., GINESTET D. Les neuroleptiques. *Encycl Med Chir, Psychiatrie*, 37-860-B-10, 1997, 22p.
- [60]. KAPSAMBELIS V. Neuroleptiques, antipsychotiques et atypicité. Questions terminologiques. In : *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ?* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe; 2001: 49-62.
- [61]. KECK P.E., Mc ELROY S.L., STRAKOWSKI S.M. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 6): 74-81.
- [62]. KHAN A., KHAN S.R., LEVENTHAL R.M. et al. Symptom reduction and suicide risk among patient treated with placebo in antipsychotic drug trials: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1449-1454.
- [63]. LANCON C. Dépression et schizophrénie. In : *Les psychoses*. Llorca P.M., Paris. John Libbey Eurotext; 2001: 27-38.
- [64]. LANCON C. Aspects historiques. In : *Les psychoses*. Llorca P.M., Paris. John Libbey Eurotext; 2001: 1-26.
- [65]. LANCON C., ROCH B., LLORCA P.M. Effets indésirables des neuroleptiques. In : *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ?* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe; 2001: 615-641.
- [66]. LEFF J., SARTORIUS N., JABLENSKY A. The international pilot study of schizophrenia: Five-years follow-up finding. *Psychol Med* 1992; 22: 131-145.
- [67]. LEMPERIERE Th., GINESTET D. Début et étapes de la découverte des neuroleptiques. In : *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ?* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe; 2001: 3-22.
- [68]. LIEBERMAN J.A., SALTZ B.L., JOHNS C.A., POLLACK S., BORENSTEIN M., KANE J.M. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 503-510.
- [69]. LIEBERMAN J.A., SAFFERMAN A.Z., POLLACK S., SZYMANSKI S. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictor of outcome. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1744-1752.

- [70]. LIEBERMAN J.A., SHEITMAN B., CHAKOS M., ROBINSON D., SCHOOLER N., KEITH S. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: A clinical and pathophysiologic perspective. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18 (suppl. 1): 20s-24s.
- [71]. LIEBERMAN J.A. Maximizing clozapine therapy: Managing side effects. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 38-43.
- [72]. LINDSTROM L.H., LUNDBERG T. Long-term effect on outcome of clozapine in chronic therapy-resistant schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 1997; 12 (supp. 15): 353s-355s.
- [73]. LLORCA P.M., LANCON C., REINE G. Psychoses, humeur, suicidalité et clozapine. *Encéphale* 1997; XXIII: 431-436.
- [74]. LLORCA P.M., BROUSSE G. Approches cognitives de la schizophrénie. In : *Les psychoses*. Llorca P.M., Paris. John Libbey Eurotext; 2001: 49-57.
- [75]. LLORCA P.M., CHEREAU I., BAYLE F.J., LANCON C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: A review. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 129-138.
- [76]. LLORCA P.M. Quels sont les agents pharmacologiques les mieux adaptés au traitement des schizophrénies débutantes? In: *Conférence de consensus, Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques*. Paris. Fédération Française de Psychiatrie; 2003: 231-257.
- [77]. LOO H., ZARIFIAN. Limites d'efficacité des chimiothérapies. Rapport de thérapeutique. *Congrès de Neurologie et de Psychiatrie de Langue Française 75<sup>ème</sup> session*, Limoges. Edition Masson; 1977: 1-57.
- [78]. MARKOWITZ J.S., BROWN C.S., MOORE T.R. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 73-85.
- [79]. Mc ELROY S.L., DESAIN E.C., POE H. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 411-414.
- [80]. Mc ELROY S.L., KECK P.E., STRAKOWSKI S.M. Mania, psychosis and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl. 3): 14-26.
- [81]. MC GURK S. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 24-29.
- [82]. MELTZER H.Y., BASTANI B., KWON K., RAMIREZ L. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacol* 1989; 99: s68-s72.
- [83]. MELTZER H.Y. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: The dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacol* 1989; 99: s18-s27.
- [84]. MELTZER H.Y., BURNETT S., RAMIREZ L. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 892-897.

- [85]. MELTZER H.Y. Dimension and outcome with clozapine. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (suppl. 17): 46-53.
- [86]. MELTZER H.Y. An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (9 suppl. B): 47-52.
- [87]. MELTZER H.Y. Clozapine: Is another view valid? *Am J Psychiatry* 1995; 152(6): 821-825.
- [88]. MELTZER H.Y., FATEMI H. Suicide in schizophrenia: The effect of clozapine. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: s18-s24.
- [89]. MELTZER H.Y., OKAILY G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: Impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 183-190.
- [90]. MELTZER H.Y. Treatment-resistant schizophrenia – The role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 1997; 14: 1-20.
- [91]. MELTZER H.Y., MC GURK S. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1999; 25(2): 233-255.
- [92]. MELTZER H.Y. Suicide and the schizophrenia: Clozapine and the InterSePT study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 47-50.
- [93]. MELTZER H.Y., SUMIYOSHI T. Les nouveaux antipsychotiques. Perspective clinique. In : *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ?* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe; 2001: 63-90.
- [94]. MELTZER H.Y. Treatment of suicidality in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2001; 932: 44-60.
- [95]. MELTZER H.Y. Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9): 1122-1129.
- [96]. MELTZER H.Y., ALPHS L., et al. International suicide prevention trial study group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International suicide prevention trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(1): 82-91.
- [97]. MERCUEL A., RAMPA S., DARDENNES R., GUELFY J.D., CAROLI F. Sémiologie des conduites agressives. In: *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie*, 37-114-A-50, 1997, 9p.
- [98]. MILLER D., PERRY P., CADORET R., ANDREASEN N. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. *Compr Psychiatry* 1994; 35: 8-15.
- [99]. MILLER D.D.: Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl. 8): 14-17.

- [100]. MUNRO J., O'SULLIVAN D., ANDREW C., ARANA A., MORTIMERA., KERWIN R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland: Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 576-580.
- [101]. MURRAY R.M., VAN OS J. Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18 (suppl. 1): 2s-4s.
- [102]. NAHEED M., GREEN B. Focus on clozapine. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(3): 223-229.
- [103]. NARENDRAN R., YOUNG C.M., PRISTACH C.A., PATO M.A., VALENTI A.M., FASS A.R. Efficacy of clozapine in the treatment of atypical antipsychotic refractory schizophrenia: A pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(1): 103-104.
- [104]. NOVARTIS. Leponex (clozapine) en pratique. *Novartis Pharma S.A.* 1997.
- [105]. PEACOCK L., SOLGAARD T., LUBLIN H., GERLACH J. Clozapine versus typical antipsychotics. A retro and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacol* 1996; 124: 188-196.
- [106]. PERE J.J. Psychopharmacologie clinique : l'exemple de la clozapine. *Encéphale* 1995; Sp. III: 9-12.
- [107]. PETIT H. Les nouveaux antipsychotiques et affections neurologiques. In : *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ?* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe; 2001: 559-572.
- [108]. PETIT M. Quelle est la place des antidépresseurs dans le traitement à long terme des psychoses schizophréniques ? In : *Conférence de consensus, Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques*. Paris. Frison Roche 1994: 219-235.
- [109]. PEUSKENS J. The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 4-8.
- [110]. PARKINSON STUDY GROUP Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (10): 757-763.
- [111]. RABINOWITZ J., AVNON M., ROSENBERG V. Effect of clozapine on physical and verbal aggression. *Schizophrenia Res* 1996; 22: 249-255.
- [112]. REID W.H., MASON M., HOGAN T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Serv* 1998; 49: 1029-1033.
- [113]. REID W.H. New vs old antipsychotics: The Texas experience. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 1): 23-25.
- [114]. REINSTEIN M.J., CHASONOV M.A., COLOMBO K.D., JONES L.E., SONNEBERG J.G. Reducing in suicide inpatients with schizophrenia receiving clozapine. *Clin Drug Invest* 2001; 22: 341-346.

- [115]. ROSENHECK R., DUNN L., PESZKE M., CRAMER J. Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 88-93.
- [116]. SALTZ B.L., WOERNER M.G., KANE J.M. Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly. *JAMA* 1991; 266: 2402-2406.
- [117]. SAMUEL-LAJEUNESSE B., HEIM A. Psychoses délirantes aiguës. *Encycl Med Chir, Psychiatrie*, 37-230-A-10, 1994, 9p.
- [118]. SCHULTE P. What is an adequate trial with clozapine? *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(7): 607-618.
- [119]. SCHULTZ S., BUCKLEY P.F. Treatment-resistant schizophrenia. In: *Irish SR Weinberg DR, eds. Schizophrenia*. Oxford, England: Blackwell Science; 1995: 469-484.
- [120]. SCHULTZ S., MILLER D.D, ARNDT S. Withdrawal-emergent dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic discontinuation. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 713-719.
- [121]. SECHTER D., VANDEL P. Traitement des dépressions secondaires à des troubles psychotiques. *Encéphale* 1999; Sp. III: 40-43.
- [122]. SHAH F., FINEBERG N.A., JAMES D.V. Violence among psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 305-309.
- [123]. SHARMA T., HUGHES C., SONI W. Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. *Psychopharmacol* 2003; 169: 398-403.
- [124]. THE SPECIAL HOSPITALS' TREATMENT RESISTANT SCHIZOPHRENIA RESEARCH GROUPE. Schizophrenia, violence, clozapine and risperidone: A review. *Br J Psychiatry* 1996; 169 (suppl. 31): 21-30.
- [125]. SIEVER L., TRESTMAN R.L. The serotonin system and aggressive personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8(2): 33-39.
- [126]. SPIVAK B., MESTER R., WITTENBERG., MAMAN Z., WEIZMAN A. Reduction of aggressiveness and impulsiveness during clozapine treatment in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20(5); 442-446.
- [127]. SPIVAK B., MESTER R., ABESGAUS J., WITTENBERG N., ADLERSBERG S., GONEN N., WEIZMAN A. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(7): 318-322.
- [128]. SPIVAK B., ROITMAN S., VERED Y., MESTER R., GRAFF E., TALMON Y. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norephedrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine. *Clin Neuropharmacol* 1998; 24(4): 245-250.

- [129]. STAHL S.M. Neuroleptiques et antipsychotiques. In: *Psychopharmacologie essentielle*. Stahl S.M., Paris. Flammarion; 2002: 401-458.
- [130]. STAHL S.M. Psychoses et schizophrénies. In: *Psychopharmacologie essentielle*. Stahl S.M., Paris. Flammarion; 2002: 365-400.
- [131]. SUPPES T., WEBB A., PAUL B., CARMODY T., KRAEMER H., RUSH A.J. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1164-1169.
- [132]. TANDON R., GOLDMAN R., DEQUARDO J.R., GOLDMAN M. Positive and negative symptoms covary during clozapine treatment in schizophrenia. *J Psychiatry Res* 1993; 27: 341-347.
- [133]. TASSIN J.P. Réceptologie chez l'animal in vitro et in vivo: La cascade monoaminergique. In : *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ?* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe; 2001: 93-108.
- [134]. TOLLEFSON G.S., SANGER T.M., LU Y. et al. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: A prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 250-258.
- [135]. TOLLEFSON G.D., BIRKETT M.A., KIESLER G.M., WOOD A.J. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in the schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 52-63.
- [136]. TRAN P.V., HAMILTON S.H., KUNTZ A.J. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychpharmacol* 1997; 17: 407-418.
- [137]. VANELLE J.M., AMALRIC I. Schizophrénies Résistantes. *Encycl Med Chir, Psychiatrie*, 37-295-E-30, 1994, 4p.
- [138]. VANELLE J.M. Refractory schizophrenia: Historical and currently prevailing criteria and definitions. *Eur Psychiatry* 1997; 12 (suppl. 5): 321s-326s.
- [139]. VERDOUX H., GONZALES B. Trouble bipolaire. In: *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ?* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe; 2001: p431-446.
- [140]. Dictionnaire Vidal 1992.
- [141]. Dictionnaire Vidal 2004.
- [142]. VOLAVKA J., MAGNO ZITO J., VITRAI J., CZOBOR P. Clozapine effects on hostility and aggression in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13(4): 187-189.
- [143]. WALKER A.M., LANZA L.L., ARELLANO F., ROTHMAN K.J. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671-677.

[144]. YOUNG C.R., LONGHURST J.G., BOWERS M.D., MAZURE C.M. The extending indications for clozapine. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1997; 5(3): 216-234.

[145]. YOUNG C.R., BOWERS M.B., MAZURE C.M. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophrenia Bull* 1998; 24: 381-390.

[146]. ZARATE C.A., TOGEN M., BALDESSARINI R.J. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 411-417.

**Titre de thèse : Actualité de la clozapine dans la prise en charge du patient schizophrène.**

---

### **RESUME**

Trente pour cent des patients schizophrènes sont jugés insuffisamment répondeurs aux traitements. De ce constat est née la notion de schizophrénie résistante, dont les problèmes de définitions ont limité l'étude. La clozapine est la seule alternative chimiothérapique indiquée dans ces situations. Cependant, elle n'est prescrite que chez 30% des patients susceptibles d'en bénéficier ; souvent en dernière intention. Pourtant, un patient résistant sur deux répond à ce traitement. La clozapine agit aussi sur d'autres symptômes que les symptômes psychotiques. Le taux de décès par agranulocytose sous clozapine est maintenant de 1/10000, soit 100 à 200 fois plus faible que les estimations initiales. Il paraît donc 5 fois moins important que le taux de décès par syndrome malin sous neuroleptiques conventionnels. L'indication du produit vient d'être élargie en France. Ces données sont en faveur de sa prescription chez un plus grand nombre de patients et peut-être plus précocement.

---

### **MOTS-CLES**

- clozapine
- indication
- schizophrénie résistante
- effets cliniques
- effets secondaires majeurs
- pharmacologie