

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012/2013

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de PSYCHIATRIE

par

Camille KOCYBA

née le 26 Août 1983 à Mulhouse (Haut-Rhin, 68)

Présentée et soutenue publiquement le 02 Juillet 2013

ACTUALITÉ DE LA
NOTION DE RÉSISTANCE DANS LES TROUBLES
SCHIZOPHRÉNIQUES

Président : Monsieur le Professeur J-M. VANELLE

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

Remerciements

Aux membres du jury de cette thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J-M. VANELLE

Agrégé de Psychiatrie,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la direction et la présidence de ce travail de thèse.

J'ai eu la chance de suivre votre enseignement. Je vous suis reconnaissante du semestre dont j'ai pu profiter au sein du service Psychiatrie de Liaison et de Sismothérapie.

Je vous remercie également de votre attention portée à ce travail, et le temps que vous y avez consacré. Merci pour votre écoute, vos conseils et votre accompagnement patient dans le cheminement de ma réflexion.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR O. BONNOT

Agrégé de Psychiatrie,

Merci de nous avoir honorés de votre jugement et de votre présence.

Veillez recevoir la marque de notre respectueuse considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DERKINDEREN

Agrégé de Neurologie,

Avec beaucoup de gentillesse, vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez trouver ici témoignage de notre gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR V. DELAUNAY

Psychiatre des hôpitaux,

Nous vous sommes très reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté à notre sujet. Merci d'avoir accepté de participer au jugement de notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Aux patients : aux dix patients qui ont eu la gentillesse d'accepter les entretiens proposés dans ce travail... et à tous les autres, pour toute la richesse qu'ils ont apporté à ma formation de médecin puis de psychiatre.

Aux Docteurs R. Bocher, B. Maillet, A. Schlessler, O. Abiven et N. Djega : pour la qualité de votre enseignement lors de mon stage au sein du service de Psychiatrie 5 de l'hôpital St-Jacques, ainsi que pour toute votre aide dans ce travail.

Aux Docteurs Y. Fuseau, G. Rousseau et toute l'équipe du pôle Nord-Ouest du CHS Mazurelle de La Roche S/Yon : merci de toute la chaleur de votre accueil pendant mon semestre ou lors de chacune de mes visites qui ont accompagné ce travail.

Aux Docteurs M-A. Léonard et E. Esposito : vous avez accueillis mes premiers pas d'interne de psychiatrie dans le service de Psychiatrie 2 de l'hôpital de St-Nazaire, merci de votre écoute et votre disponibilité pour ce travail.

A ma famille :

À mes parents et mes grands-parents... pour votre soutien constant, et toute la chaleur de votre présence à mes côtés.

À Oma...

Au pédiatre de mon enfance, pour avoir fait germer chez moi l'envie de devenir médecin.

À Philippe.

À Fabien... et à Fann, pour la richesse de tes conseils, l'aide précieuse de ta relecture et pour tous tes encouragements soutenus.

À Elodie, Duc Thao... à toutes nos années d'études en terres alsaciennes et de par le monde. Merci de votre écoute, en toutes circonstances.

À Véronique, Sabine, Perrine, Julie, Sylvain et Thibault... à notre internat partagé en pays nantais. Je vous remercie chaleureusement d'avoir répondu présent à mes intenses sollicitations pendant ce travail.

... et à tous les autres qui m'ont soutenus et encouragés tout au long de mes études et de ce travail de thèse.

Table des matières

1.Introduction.....	8
2.Regard clinique : la notion de résistance dans le parcours de dix patients schizophrènes.....	12
2.1.Monsieur G.....	13
2.2.Mademoiselle D.....	20
2.3.Monsieur A.....	28
2.4.Monsieur R.....	39
2.5.Monsieur O.....	47
2.6.Mademoiselle R.....	55
2.7.Monsieur D.....	64
2.8.Monsieur L.....	75
2.9.Mademoiselle B.....	84
2.10.Monsieur J.....	91
2.11.Synthèse.....	99
a)Tableau récapitulatif.....	99
b)Commentaires.....	103
Intensité des différentes dimensions de la symptomatologie.....	103
Facteurs confondants d'une faible réponse thérapeutique chez le patient schizophrène ?.....	104
Place et efficacité de la clozapine dans les troubles schizophréniques résistants.....	104
Regard sur les antécédents personnels et familiaux.....	105
Délai de la mise en place du suivi et de la prise en charge.....	106
Passage à l'acte et risque suicidaire.....	106
3.Perspectives historiques : la résistance, à l'essence même du concept de schizophrénie.....	107
3.1.Les prémices du concept.....	107
a)L'exemple de la paralysie générale.....	108
b)L'apport des travaux d' A. Bayle dans la réflexion nosographique en psychiatrie.....	110
3.2.Les constructions nosographiques et nosologiques : E. Kraepelin puis E. Bleuler.....	111
a)La dementia praecox d' E. Kraepelin.....	111
E. Kraepelin et la question du caractère évolutif dans les troubles mentaux.....	111
La dementia praecox : entité nosologique.....	112
b)L'approche d' E. Bleuler : le terme de schizophrénie posé et ouverture conceptuelle.....	114
« Schizophrénie » : entre héritage et remise en cause.....	114
L'influence freudienne et psychanalytique.....	115
Construction de l'entité nosologique schizophrénique.....	116
Fondements théoriques.....	117
3.3.L'écho des concepts kraepeliniens et bleuleriens dans l'évolution de la réflexion psychiatrique.....	119
a)Les données sur l'évolution à long-terme des patients schizophrènes.....	120
b)La notion de chronicité dans le concept de schizophrénie.....	121
4.Les définitions proposées de la résistance dans les troubles schizophréniques.....	124
4.1.Facteurs confondants : peut-on vraiment parler de résistance ?.....	124
a)Mauvaise observance du traitement.....	124
b)Consommation et abus de toxiques.....	125

Une résistance « artificielle » au traitement antipsychotique : l'exemple du tabac.....	126
La consommation de toxique comme témoin d'une inefficacité thérapeutique : la notion d'automédication.....	128
Les propriétés psychomimétiques de certains toxiques : une « pseudo »-résistance ?	130
4.2.À la lumière des perspectives thérapeutiques.....	131
4.3.Les travaux de J. Kane.....	131
a)L'histoire particulière de la clozapine et sa place dans les travaux scientifiques.....	131
b)L'étude de J. Kane et col. (48) : la référence en matière de définition de la résistance dans la schizophrénie.....	133
Dimension anamnétique.....	133
Dimension clinique.....	133
Données prospectives de l'étude.....	134
c)Résultats et conclusion de l'étude.....	134
4.4.Diffusion et évolution de cette approche initiale de la schizophrénie résistante.....	135
a)La résistance envisagée par la mise sur le marché de la clozapine.....	135
b)L'approche des différents référentiels et guides de recommandations pour la pratique clinique.....	137
Les approches anglo-saxonnes et internationales.....	137
Le point de vue des publications françaises.....	139
4.5.Ouverture des perspectives, vers des approches moins dichotomiques.....	140
4.6.Intégration d'autres dimensions de la maladie.....	142
4.7.Inefficacité de la clozapine : « super », « ultra »-résistance ?.....	143
5.En miroir de la notion de résistance, la réponse au traitement : comment la caractériser ?.....	146
5.1.En psychiatrie, le modèle des troubles thymiques et anxieux.....	146
a)L'exemple de l'épisode dépressif majeur.....	146
b)Les perspectives ouvertes à l'ensemble du champ psychiatrique.....	148
5.2.Les approches observées du côté des pathologies somatiques.....	148
5.3.Et dans la schizophrénie ?.....	149
a)La question de la rémission chez le schizophrène : comment et pourquoi s'est-elle posée ?...149	
b)Les propositions du groupe de travail sur la rémission dans les troubles schizophréniques...151	
c)Ce que le concept de rémission peut induire dans la relation au patient schizophrène.....152	
5.4.Notion de rémission versus guérison.....	152
5.5.Les aspects fonctionnels de la rémission : la question des troubles cognitifs.....	153
6.L'approche thérapeutique du patient schizophrène résistant.....	155
6.1.Résistance et chimiothérapie.....	155
6.2.Résistance et électro-convulsivothérapie.....	158
a)Historique de l'électro-convulsivothérapie dans les troubles schizophréniques.....	158
b)La place actuelle de l'électro-convulsivothérapie dans les troubles schizophréniques.....	159
L'ECT dans la réalité de la prise en charge des patients schizophrènes.....	159
Le positionnement prudent des référentiels et guides de recommandations.	159
Perspectives ?.....	161
6.3.Résistance et stimulation magnétique trans-crânienne.....	164
a)Principes généraux du dispositif.....	164
b)Quelles applications dans les troubles schizophréniques ? Pour quelle efficacité?.....	165
6.4.La place des psychothérapies dans la prise en charge des troubles schizophréniques.	167

7. Vers d'autres repères dans la définition de la résistance chez les patients schizophrènes ?.....	171
7.1. Considérations neurologiques chez le patient schizophrène.....	171
a) Les données de la neuro-imagerie.....	171
b) Les signes neurologiques « mineurs » dans la schizophrénie.....	174
7.2. Des aspects pharmacogénétiques de la notion de résistance dans les troubles schizophréniques.....	175
a) Récepteurs à la dopamine.....	176
b) Récepteurs à la sérotonine.....	178
c) Les perspectives des études d'association de gènes.....	179
7.3. La résistance dans l'évolution des troubles schizophréniques.....	180
a) Résistance primaire versus résistance secondaire.....	180
b) La durée de psychose non traitée.....	181
7.4. L'influence de la question suicidaire chez le patient schizophrène.....	182
8. Discussion.....	184
S'appuyer sur l'approche de J. Kane.	184
Prendre en compte les facteurs confondants.....	186
Affiner la lecture symptomatologique de la réponse au traitement.....	186
Adapter la stratégie thérapeutique.....	187
9. Conclusion.....	189
10. Annexes.....	191
10.1. La Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S) (154).....	191
10.2. La Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) à 18 items (155).	192
10.3. La Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (156).....	194
10.4. Global Assessment of Functioning (GAF) (157).....	195
10.5. Algorithme issu des travaux de l'International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP).....	196
10.6. Échelle de résistance de P. May et S.J. Dencker (65)	198
10.7. Échelle de résistance de H.D. Brenner et col. (64).....	199
10.8. L'Independent Living Skills Survey (ILSS) (64,159).....	201
11. Bibliographie.....	203

Liste des abréviations

AAH : Allocation pour Adulte Handicapé

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, au sein de la Haute Autorité de Santé (HAS) depuis 2004

APA : *American Psychiatric Association* (association américaine de psychiatrie)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BEP : Brevet d'Études Professionnelles

BPRS : *Brief Psychiatric Rating Scale*

CAP : Certificat d'Aptitude Professionnelle

CAT : Centre d'Aide par le Travail, devenu Etablissement et Service d'Aide par le Travail (ESAT)

CATTP : Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps à Partiel

CGI-S : *Clinical Global Impression Severity Scale* (échelle CGI de gravité)

CHS : Centre Hospitalier Spécialisé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMP : Centre Médico-Psychologique

CSI : Chambre de Soins Intensifs

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

ECT : Électro-convulsivothérapie

EEG : Électro-encéphalogramme

FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé

GAF : *Global Assessment of Functioning* (échelle d'évaluation globale du fonctionnement, EGF)

HDJ : Hôpital De Jour

HDT : Hospitalisation à la Demande d'un Tiers, devenu Soins psychiatriques à la Demande d'un Tiers (SDT) depuis la loi du 5 Juillet 2011

HO : Hospitalisation d'Office, devenu SDRE depuis la loi du 5 Juillet 2011

IMV : Ingestion Médicamenteuse Volontaire

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MAS : Maison d'Accueil Spécialisée

NICE : *National Institute of Clinical Excellence*

NFS : Numération Formule Sanguine

PANSS : *Positive and Negative Syndrome Scale*

SANS : *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*

SAPS : *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*

SDF : Sans Domicile Fixe

SDRE : Soins psychiatriques sur Décision du Représentant de l'État

SMPR : Service Médico-Psychologique Régional

TDM : Tomodensitométrie

TMS : *Transcranial Magnetic Stimulation* (stimulation magnétique trans-crânienne)

UMD : Unité pour Malades Difficiles

UMP : Urgences Médico-Psychologiques

VAD : Visite À Domicile

VNTR : *Variable Number of Tandem Repeats*

1. Introduction.

Les troubles schizophréniques sont fréquents. Ils concernent autour d'1% de la population générale (1) et représentent une part importante des prises en charge en psychiatrie de secteur. Pour le clinicien, la maladie garde toutefois un caractère énigmatique dans sa compréhension étiologique. Le patient schizophrène reste aux prises avec un processus pathologique qui va marquer l'ensemble de sa trajectoire existentielle.

L'évolution du concept de schizophrénie a eu une influence notable sur la prise en charge des patients. Il est peu à peu devenu envisageable d'apaiser la symptomatologie clinique et d'influencer favorablement le cours évolutif de la maladie.

La prise en charge, actuellement recommandée pour les patients schizophrènes, se base sur une triple approche : biologique, psychologique et sociale. La réponse aux traitements s'avère néanmoins d'intensité variable et relativement aléatoire d'un individu à l'autre. La notion de résistance dans les troubles schizophréniques a émergé progressivement. Elle concerne les patients schizophrènes avec une réponse aux traitements considérée comme peu satisfaisante.

R. R. Conley et col. (2,3) considèrent qu'entre 1/5 et 1/3 des schizophrènes ne répondent pas du tout, ou pas assez, aux traitements. Cette proportion est évidemment loin d'être négligeable, avec des conséquences certaines en termes de santé publique.

Dans le dernier ouvrage spécifiquement consacré à ce sujet (1), J. P. Lindenmayer et A. Khan pointent les effets de la diminution des hôpitaux psychiatriques américains à la fois en nombre et en capacité d'accueil. Selon eux, beaucoup de patients schizophrènes résistants se retrouvent en proportion de plus en plus importante sur des séjours de courte durée en hôpital général, dans le système pénitentiaire ou dans le réseau d'hébergement d'urgence sociale. Il s'agit de structures où les ressources (financières, humaines, pratiques et institutionnelles) ne sont malheureusement pas les plus adéquates et les plus adaptées pour la prise en charge de ce type de patients.

D'autre part, les schizophrènes résistants utilisent aussi une proportion disproportionnée des ressources psychiatriques : des passages aux urgences psychiatriques nombreux, des hospitalisations courtes mais répétées, des prises en charge intensives et une part importante des prises en charge en hôpitaux de jour.

Au-delà de l'impact péjoratif sur les soins au patient schizophrène, ces observations ont aussi d'importantes répercussions en économie de la santé.

Dans une publication française de 2012 (4), les soins en hospitalisation représentent près de 77% du coût direct des troubles schizophréniques : 39,3% pour les hospitalisations à temps complet et 37,6% pour les prises en charge en hôpitaux de jour. Il s'agit de la principale ligne de dépenses dans les soins aux patients schizophrènes. Ce constat était déjà mis en évidence dans une autre étude française de 1992 par F. Rouillon et col. (5) : autour de 85% des coûts étaient liés à la prise en charge en hospitalisation (54,8% en hospitalisation complète et 30,1% en hôpital de jour).

E. Sarlon et col. (4) mettent par ailleurs en évidence différents éléments influençant le coût de la prise en charge des troubles schizophréniques. La symptomatologie positive ou dépressive, mais aussi une rechute des symptômes au cours du suivi, sont pour les auteurs des facteurs prédictifs d'un coût plus élevé de la prise en charge. La notion de résistance est donc importante : sa présence chez le patient schizophrène tend à faire augmenter encore plus le coût, déjà élevé, de la prise en charge.

Le développement pharmaceutique de la clozapine donne à partir des années 90 un véritable sens clinique et thérapeutique à l'individualisation d'un groupe de patients schizophrènes résistants. La molécule se montre en effet d'un intérêt clinique significatif auprès de cette population. Elle reste à ce jour la seule à avoir une indication dans les troubles schizophréniques résistants.

Le concept de résistance prend cependant une place bien au-delà du simple guide à la prescription de clozapine. Il permet également un éclairage spécifique de patients schizophrènes qui confrontent les soignants à l'échec de leur prise en charge. Ces situations font, en effet, émerger un sentiment d'échec, voire d'impuissance. Les équipes soignantes se retrouvent parfois démunies face à ces patients peu ou non répondeurs aux différents traitements. Il peut alors en découler un certain abandon ou découragement dans la prise en charge, avec l'idée que « de

toute façon, il n'y a plus rien à faire ».

La notion de résistance représente alors un véritable sujet d'élaboration et de réflexion dans ces situations cliniques des plus délicates.

Dans la perspective d'une pratique clinique de psychiatrie de secteur, il semble important de s'interroger sur ce thème :

Quel regard porter sur la notion de résistance dans une pratique de psychiatrie clinique ? Comment et à quel niveau placer le « curseur » de la résistance ? : faudrait-il en défendre une vision très large (« tous les schizophrènes sont résistants ») afin de donner les meilleures perspectives possibles à un maximum de patients ? ou devrait-on, au contraire, tendre vers une position beaucoup plus prudente et s'attacher à cibler au mieux les patients concernés pour une prise en charge la plus adaptée possible ?

Afin d'apporter des éléments de réponse à ces interrogations, ce travail se déclinera en plusieurs parties :

La première partie proposera un regard clinique à travers le parcours de dix patients schizophrènes. Qu'apportent ces cas cliniques aux questions soulevées par la notion de résistance dans les troubles schizophréniques ?

Nous placerons dans un second temps la question de la résistance dans l'histoire du concept de schizophrénie. Comment et pourquoi la notion de résistance est-elle apparue dans l'entité nosologique schizophrénique ?

Nous présenterons ensuite les différentes définitions proposées dans la littérature pour envisager les notions de résistance et de réponse au traitement chez les patients schizophrènes.

L'approche thérapeutique des patients schizophrènes résistants sera alors ébauchée : Quelle prise en charge proposer ? Avec quelles spécificités, notamment sur le plan chimiothérapique ? Quelle utilisation envisager pour d'autres modalités thérapeutiques comme l'électro-

convulsivothérapie ou la stimulation magnétique trans-crânienne ? Enfin, quelle place donner aux approches psychothérapeutiques dans ces prises en charge ?

La question sera finalement ouverte vers d'autres perspectives de la notion de résistance : Qu'apportent par exemple les données neurologiques chez le patient schizophrène ? Des aspects d'ordre pharmacogénétique peuvent-ils s'intégrer dans la réflexion clinique et thérapeutique ? Nous discuterons l'intégration dans le concept de résistance de la temporalité et du cours évolutif des troubles schizophréniques. Nous aborderons pour finir la question suicidaire chez le patient schizophrène résistant.

2. Regard clinique : la notion de résistance dans le parcours de dix patients schizophrènes.

Je souhaitais commencer ce travail de thèse en partant de situations cliniques.

Je me suis donc tournée vers les psychiatres de trois services de psychiatrie adulte « générale » de secteur, avec lesquels j'ai travaillé pendant mon internat :

- le service de Psychiatrie 2 du Centre Hospitalier de Saint-Nazaire
- le service du secteur Nord-Ouest du Centre Hospitalier Spécialisé (CHS) Georges Mazurelle de La Roche-sur-Yon
- le service de Psychiatrie 5 de l'hôpital Saint-Jacques, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes.

Sur le plan méthodologique, j'ai demandé aux psychiatres de chacun des trois services de me décrire quelques patients schizophrènes de leur file active qu'ils considèrent comme résistants. Dix patients ont ainsi été « sélectionnés » par les seniors des différents services.

J'ai tout d'abord étudié le dossier médical de chacun de ces dix patients. J'ai ensuite poursuivi ce travail clinique par un examen psychiatrique. La symptomatologie et le fonctionnement étaient évalués à l'aide de quatre échelles : *Clinical Global Impression Severity Scale* (CGI-S), *Brief Psychiatric Rating Scale* à 18 items (BPRS-18), *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) et *Global Assessment of Functioning* (GAF), (voir Annexes). J'ai terminé ce travail par un échange avec les psychiatres référents des différents patients. La notion de résistance était alors interrogée : pourquoi avaient-ils « sélectionné » ces patients ? En quoi ces patients renvoyaient-ils, pour eux, à la notion de trouble schizophrénique résistant ? Quelle approche de la résistance peut-on en dégager ?

2.1. Monsieur G.

M. G. est un homme de 53 ans, né en Mars 1960.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, les parents de M. G. vivent ensemble au domicile familial. Ils sont tous deux instituteurs à la retraite.

M. G. est le troisième d'une fratrie de quatre garçons. Ses trois frères sont ingénieurs.

Il n'y a pas d'antécédent psychiatrique retrouvé dans la famille.

Sur le plan scolaire, M. G. poursuit une scolarité en milieu ordinaire jusqu'en classe de Quatrième. Il prépare ensuite un Certificat d'Aptitude Professionnelle (CAP) en Boulangerie-Pâtisserie, qu'il obtient.

Sur le plan professionnel, M. G. ne travaille que quelques temps dans le secteur de la boulangerie. Il décrit le contexte de son activité comme trop stressant pour lui. Il est rapidement mis en difficulté.

À la recherche d'un emploi, il prépare des concours pour entrer, entre autres, à l'Office des Postes, Télégraphes et Téléphones ou chez Air France. Ceci n'aboutit pourtant qu'à une succession d'emplois peu qualifiés dans différents domaines d'activité.

M. G. bénéficie en 1991 d'une prise en charge par la Société Vendéenne d'Aide à la Santé Mentale avec plusieurs stages en entreprise. Aucune de ces expériences professionnelles ne se prolonge sur le long terme.

M. G. ne travaille actuellement pas. Suite à une reconnaissance de travailleur handicapé au cours de années 90, M. G. perçoit une Allocation pour Adulte Handicapé (AAH).

M. G. a vécu un moment dans un logement avec un de ses frères.

Au début des années 90, des projets de logement en résidence sociale ou en appartement autonome sont envisagés. Leur mise en place est compliquée de par l'ambivalence de M. G. Aucun de ces projets ne tient très longtemps.

Le parcours de vie de M. G. met en évidence une dépendance institutionnelle notable. Une

orientation en foyer occupationnel est donc proposée en 2008 par la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées. Des séjours temporaires ont actuellement lieu dans un foyer occupationnel de la région, en attendant une place définitive.

Majeur protégé, il est sous mesure de tutelle. Un de ses frères est nommé tuteur.

Sur le plan affectif, M. G. est célibataire, sans enfants.

Parcours psychiatrique.

1987 M. G. est admis pour la première fois en Hôpital De Jour (HDJ) psychiatrique de secteur sur La Roche-sur-Yon en Juin 1987, à l'âge de 27 ans. Il est adressé sur le secteur par son médecin généraliste.

Il est rapporté une activité délirante, centrée sur des thèmes érotomaniaques et de filiation.

Une prise en charge en hospitalisation à temps plein est évoquée. Cette solution est néanmoins compliquée à envisager pour les parents de M. G.

Un traitement antipsychotique par **Halopéridol** (2 mg/jr *per os*) est instauré. Il est associé à une **forme retard de Pipotiazine** (deux ampoules de 50 mg /4 semaines) .

1991 Le travail d'accompagnement vers une insertion professionnelle met en évidence un apragmatisme, qui complique la prise en charge. Le traitement est complété par de l' **Amisulpride** jusqu'à 100 mg/jr.

Les soins se poursuivent en ambulatoire. La présence et le fort soutien des parents au domicile permettent une relative stabilisation des troubles, malgré la persistance d'une symptomatologie délirante d'intensité fluctuante. M. G. reste parallèlement pris en charge sur l'HDJ de secteur pendant plusieurs années.

2006-2007 M. G. est hospitalisé pour la première fois à temps complet sur l'unité d'admission de psychiatrie à La Roche-sur-Yon en Juillet 2006. Il est alors âgé de 46 ans. Il présente une décompensation psychotique avec manifestations délirantes à thématique de persécution dans un probable contexte de rupture de traitement.

Il s'agit initialement d'hospitalisation libre. Cette dernière est modifiée en Hospitalisation à la Demande d'un Tiers (HDT) devant le risque non négligeable de fugue.

L'hospitalisation permet d'observer une importante fluctuation thymique chez le patient. M. G. alterne en effet entre repli avec propos suicidaires et des périodes, au contraire, d'exaltation thymique avec délire à thématique mégalomaniacque sur des mécanismes interprétatifs et hallucinatoires auditifs.

Le traitement antipsychotique est réajusté avec une **forme retard de Pipotiazine** (posologie augmentée à trois ampoules de 50 mg /4 semaines), associée à de la **Rispéridone** (jusqu'à 6 mg/jr). L'Amisulpride et l'Halopéridol sont arrêtés.

Du **Clonazépam** (entre un et deux mg/jr) est ajouté dans le but de diminuer les troubles du comportement dans les périodes d'exaltation thymique. Un traitement antidépresseur par **Fluoxétine** (20 mg/jr) est aussi prescrit avec l'intention d'améliorer la participation thymique et diminuer le risque suicidaire.

Ces modifications thérapeutiques permettent une nette amélioration de la symptomatologie. M. G. sort d'hospitalisation en Janvier 2007. Un relais de la prise en charge en ambulatoire est organisé sur l'HDJ puis sur le Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel (CATTP) de secteur.

2008 Au printemps 2008, la Rispéridone est progressivement arrêtée en raison de son manque d'efficacité. La molécule est relayée par de l' **Aripiprazole** jusqu'à 15 mg/jr. La forme retard de Pipotiazine est quant à elle relayée par du **Zuclopendixol** au cours de l'été 2008.

Le reste du traitement (**Clonazépam, Fluoxétine**) est poursuivi à l'identique.

Ces différentes modifications thérapeutiques ne permettent cependant pas d'amélioration majeure de l'état clinique de M. G.

Une nouvelle association antipsychotique est alors instaurée : **Olanzapine** (jusqu'à 30 mg/jr) et une **forme retard d' Halopéridol** (trois ampoules de 50 mg /3 semaines).

La symptomatologie anxieuse et thymique persiste : M. G. présente toujours des phases dépressives inquiétantes. Le risque suicidaire reste présent. On note aussi une forte participation anxieuse au tableau clinique, qui perturbe le sommeil du patient. M. G. se plaint de difficultés

d'endormissement. Le Clonazépam est interrompu et relayé par une association de deux benzodiazépines : du **Lormétazépam** (2mg le soir au coucher) afin de répondre aux troubles du sommeil et de l' **Alprazolam** (jusqu'à 1,5 mg/jr) pour prendre en charge la composante anxieuse du tableau clinique. La posologie de la **Fluoxétine** est progressivement majorée jusqu'à 40 mg/jr du fait d'une symptomatologie thymique toujours importante.

2009-2012 Une orientation en foyer occupationnel est posée en 2008. Des accueils temporaires réguliers se mettent progressivement en place dans l'attente d'une admission définitive dans un foyer occupationnel de la région.

Le retour de ces différents séjours met en évidence un certain enkystement de la symptomatologie. Les idées délirantes restent très présentes dans le discours. Le comportement demeure néanmoins adapté, sans troubles majeurs du comportement rapportés. L'apragmatisme reste présent, avec des difficultés à prendre des initiatives et la nécessité d'une stimulation ou d'une supervision distante pour certaines activités de la vie quotidienne (soins d'hygiène par exemple). Sur un versant plus cognitif, des difficultés de planification et d'organisation peuvent aussi être repérées.

Examen psychiatrique, Janvier 2013.

J'examine M. G. dans l'unité psychiatrique de secteur pour la prise en charge des patients chroniques de La Roche-sur-Yon. Il a actuellement 53 ans. Un départ en séjour thérapeutique est prévu le jour même, peu après notre entretien.

M. G. a une présentation plutôt soignée : ses habits sont propres, il est lavé et rasé.

Le patient reste globalement calme lors de l'entretien. Il est cependant noté une discrète fébrilité, probablement dans le contexte de départ en séjour thérapeutique. Cette perspective semble un vrai plaisir pour M. G.

Son comportement et ses attitudes laissent transparaître un certain maniérisme lors de l'entretien.

Le contact est dans l'ensemble bon et chaleureux. M. G. ne semble que moyennement perturbé par l'envahissement délirant. M. G. n'apparaît pas non plus parasité par le vécu hallucinatoire qu'il peut rapporter.

Le discours reste globalement cohérent et adapté, quand on évoque des questions concrètes.

Quand l'échange se prolonge, ce dernier est de plus en plus marqué par des idées délirantes. Leur thématique tourne essentiellement autour d'idées de grandeur et des questions de filiation. M. G. rapporte aussi un vécu hallucinatoire essentiellement acoustico-verbal. Celui peut néanmoins être mis à distance pendant l'entretien, avec un certain regard critique. Il n'est pas retrouvé de symptomatologie en faveur d'une désorganisation majeure : ni barrage, ni sourires immotivés, ni franche perte des associations.

Sur le plan thymique, il n'est pas retrouvé d'arguments en faveur d'un épisode dépressif. M. G. n'exprime ni idées noires, ni idées suicidaires. On remarque au contraire plutôt un état de subexcitation dans l'attente de son départ en séjour thérapeutique, sans toutefois réelle symptomatologie maniaque ou hypomaniaque.

M. G. se dit inquiet de son projet de vie en foyer occupationnel. La perspective de ce changement semble difficile à appréhender pour M. G.

- Score CGI-S = 5
- Score BPRS-18 = 69
- Scores PANSS, P=25 N=20 et G=45
- Score GAF = 40

Il n'est pas retrouvé d'arguments pour une prise de toxiques.

Le traitement est pris en institution. L'observance thérapeutique ne semble pas poser de soucis majeurs pour M. G. Sur le plan psychiatrique, son ordonnance comprend :

- une **forme retard d' Halopéridol**, trois ampoules de 50 mg /3 semaines
- **Olanzapine**, 30 mg/jr
- **Alprazolam**, 1,5 mg/jr
- **Fluoxétine**, 40 mg/jr
- Si besoin, **Lormétazépam** 2mg le soir au coucher

Les observations de l'équipe soignante vont dans le même sens que celles lors des séjours temporaires en foyer occupationnel. Il est ainsi rapporté une relative autonomie au

quotidien malgré une production délirante, qui semble permanente.

Commentaires.

Ces dernières prescriptions médicamenteuses appellent à quelques remarques.

Le comportement de M. G. semble relativement stabilisé, puisqu'il permet un projet en foyer occupationnel. La stabilisation de la symptomatologie schizophrénique apparaît, quant elle, plus discutable : la symptomatologie productive (délirante et hallucinatoire) demeure toujours fortement présente. Quelle est alors la place d'un traitement antipsychotique sous forme retard, en l'absence d'une franche stabilisation symptomatologique ?

Quant à la posologie, elle reste dans une fourchette « moyenne » pour la forme retard d'halopéridol (Autorisation de Mise sur le Marché, AMM, jusqu'à six ampoules de 50 mg toutes les trois à quatre semaines) alors qu'elle est hors AMM pour l'olanzapine (dose maximale recommandée = 20 mg/jr).

L'association d'un traitement antidépresseur à bonne dose (posologie moyenne recommandée dans l'AMM de la fluoxétine = 20 mg/jr, avec une dose maximale jusqu'à 60 mg/jr) répond, pour les psychiatres prescripteurs, à la tonalité thymique du tableau clinique et à un important risque suicidaire. Les benzodiazépines sont prescrites, quant à elles, à visée anxiolytique.

La composante thymique semble, pour son psychiatre traitant, un aspect essentiel du tableau de M. G.

Plusieurs diagnostics différentiels peuvent s'envisager. S'agit-il d'une symptomatologie négative (primaire, ou secondaire aux symptômes positifs) du trouble schizophrénique, d'une « dépression post-psychotique » ou encore d'un contexte plus large de trouble de l'humeur (syndrome dépressif caractérisé, voire une bipolarité sous-jacente) ? L'option thérapeutique prise semble avoir été celle d'une symptomatologie dépressive dans le cadre d'un trouble schizophrénique (« dépression post-psychotique ») : traitement par antipsychotique de « seconde génération » et antidépresseur. L'envahissement délirant demeure néanmoins très important chez ce patient, posant la question d'un éventuel état schizo-affectif sous-jacent.

De manière générale, la présentation clinique apparaît toutefois sous la forme d'un tableau assez indifférencié.

Peut-on parler de résistance chez M. G. ? Y a-t-il échec des traitements antipsychotiques habituels ? L'absence de recours à la clozapine dans la thérapeutique de M. G. laisse à penser que non.

Le psychiatre traitant pointe la forte dépendance institutionnelle qui transparaît du parcours de ce patient. La stabilisation sur le plan comportemental semble alors essentiel pour qu'un tel projet en institution puisse tenir sur le long terme. Cet objectif semble globalement atteint avec le traitement actuel, malgré la persistance d'une symptomatologie productive. Ceci expliquerait, selon son psychiatre, pourquoi il n'est pas retrouvé de recours au traitement par clozapine dans l'historique des prescriptions de M. G.

La chronicité des troubles, ainsi que la réponse partielle et peu satisfaisante aux différents traitements, rendent toutefois l'absence du recours à la clozapine discutable.

2.2. Mademoiselle D.

Mlle. D. est une femme de 42 ans, née en Décembre 1970.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, Mlle. D. est la fille unique du couple parental. Il s'agit d'une grossesse non planifiée et non souhaitée par le couple, arrivée hors mariage (situation source de conflits dans la famille maternelle). Le père quitte le domicile familial quand la patiente est âgée d'environ sept ans. Mlle. D. ne garde des liens que très épisodiques avec son père. La mère vit pendant quelques mois avec un autre homme. Toutefois il s'installe rapidement une relation décrite comme très symbiotique, "en vase clos", entre la mère et la fille. Mlle. D. partage le lit de sa mère jusqu'à l'âge de ses douze-treize ans.

Mlle. D. a un demi-frère et une demi-sœur, issus de nouvelles unions de son père. Elle n'a que très peu de contacts avec eux.

Il n'y a pas d'antécédent psychiatrique retrouvé dans la famille.

Sur le plan scolaire, Mlle. D. suit un parcours en milieu ordinaire. Il est néanmoins noté assez vite des difficultés d'intégration scolaire. Les relations avec les autres enfants semblent angoissantes pour la patiente. Des « malaises » sont à l'origine d'un certain absentéisme scolaire. L'intervention d'un psychologue scolaire, à priori ponctuellement, est mentionnée dans le dossier médical mais sans plus de précisions.

Une orientation scolaire vers un apprentissage de coiffure est envisagée en fin de collège. Ce projet ne pourra se concrétiser, compte tenu du développement des troubles psycho-comportementaux de Mlle. D.

Son parcours de vie laisse apparaître une importante dépendance institutionnelle, avec peu de temps passé à l'extérieur du domicile familial ou de l'institution hospitalière. Il n'est retrouvé dans le parcours de Mlle. D. ni activité professionnelle, ni logement autonome.

Mlle. D. ne travaille actuellement pas. Elle perçoit l'AAH. Majeure protégée, elle est sous mesure de tutelle depuis 1991.

Sur le plan affectif, Mlle. D. est célibataire, sans enfants.

Parcours psychiatrique.

Mlle. D. est hospitalisée dans le service de pédiatrie de Saint-Nazaire en 1984, à l'âge de quinze ans. Elle présente des troubles du comportement à type d'hétéro-agressivité à l'égard de sa mère. Il est noté parallèlement une symptomatologie délirante et hallucinatoire. L'hospitalisation se poursuit pendant deux à trois mois, avant un séjour de convalescence dans un maison de repos sur La Baule.

Mlle. D. est hospitalisée de 1985 à 1987, entre 15 et 17 ans, au CHS de Montbert dans le même contexte d'idées délirantes et de vécu hallucinatoire. La mise en place d'un projet à long terme est difficile : la prise en charge est interrompue deux fois avec une certaine ambivalence des parents vis-à-vis des soins pour leur fille. L'hospitalisation suivante, en Décembre 1986, est sollicitée suite à une tentative de suicide par défenestration. Elle semble permettre une relative prise de conscience de la part des parents avec une meilleure participation au projet de soin. Des « doses filées » de **Propériciazine** sont introduites dans la perspective de contenir les troubles du comportement.

Les soins se poursuivent de Juillet 1987 à Juin 1989 en institut psychothérapeutique. Une prise en charge par **pack (enveloppement humide)** y est proposée dans le cadre de la thérapie institutionnelle.

M. D. retourne pendant environ quatre mois chez sa mère avant d'être à nouveau hospitalisée en Novembre 1989 à Challans. La symptomatologie se manifeste à nouveau par un vécu délirant avec des troubles du comportement à type d'agressivité. On retrouve la notion de prise en charge de la symptomatologie délirante par **électro-convulsivothérapie (ECT)** ainsi que par une séquence thérapeutique d' **Halopéridol** (jusqu'à 60 mg/jr).

1991-1995 À l'âge de 21 ans, Mlle. D. est transférée dans le service de psychiatrie de La Roche-sur-Yon en Février 1991. Elle montre essentiellement une symptomatologie délirante

paranoïde sur un mécanisme imaginatif.

Son traitement antipsychotique est modifié. L'Halopéridol est interrompu. Une association de **Fluphénazine** (100 mg/jr) et de **Propériciazine** (50 mg/jr) est instaurée.

L'état de la patiente alterne alors entre des périodes d'adhésion possible à la réalité et des rechutes où la symptomatologie délirante est prépondérante. Mlle. D. se montre également dissociée. La prise en charge est compliquée par des gestes auto-agressifs (auto-mutilations), des troubles du comportement alimentaire et plusieurs fugues. Un plan de soin très cadré, en unité fermée avec une mesure de placement en HDT, est nécessaire pour poursuivre les soins.

Mlle. D. présente des « crises convulsives avec perte de connaissance occasionnelle », notées à partir de Mars 1991. Elles sont tout d'abord interprétées comme le témoin d'une sensibilité accrue aux traitement antipsychotiques.

La patiente fait ensuite un épisode de crise convulsive généralisée en Avril 1993. Les observations ne permettent pas de préciser s'il s'agit d'une crise tonico-clonique généralisée d'emblée ou d'une crise partielle secondairement généralisée. Un bilan, avec électro-encéphalogramme (EEG), est réalisé. Il confirme la notion de crise d'épilepsie par l'abondance de complexes pointe-onde en bouffées et diffus sur le tracé EEG. Malgré l'importance du traitement antipsychotique alors prescrit, l'interprétation initiale d'une simple sensibilité aux antipsychotiques est interrogée. Plusieurs arguments, basés sur l'analyse du tracé EEG, sont avancés en défaveur de cette hypothèse : le nombre important des anomalies de tracé, leur aspect typique et leur caractère diffus.

Il est alors évoqué l'existence de « dispositions convulsives latentes ». Une imagerie cérébrale par tomodensitométrie (TDM) est faite. L'interprétation des clichés rapporte des données dans les limites de la normale. Les cliniciens émettent donc l'hypothèse d'« existence d'un seuil épileptogène abaissé de manière ancienne ». « Des manifestations auraient pu s'exprimer dès l'enfance et éventuellement passer inaperçues, par exemple sous la forme de crises complexes ou d'absences temporales ». Une part de la symptomatologie productive pourrait-elle alors s'interpréter sous l'angle de crises épileptiques partielles ?

Un traitement par **Carbamazépine** est instauré et poursuivi pendant quelques mois. Il n'empêche cependant pas de nouvelles crises convulsives généralisées en Juin 1993. Une baisse du traitement antipsychotique permet un arrêt des crises. La Carbamazépine est alors interrompue.

Du **Diazépam** est prescrit par la suite, mais le dossier médical ne permet pas d'en préciser les objectifs : en relais du traitement par carbamazépine ? à visée plutôt sédatif ? ou anxiolytique ?

Entre 1991 et 1995, plusieurs séquences thérapeutiques sont envisagées afin de répondre à une symptomatologie délirante et des troubles du comportement persistants. Cinq antipsychotiques successifs, en monothérapie, sont documentés : **Loxapine** (300 mg/jr, pendant au moins cinq mois), **Chlorpromazine** (250 mg/jr, pendant environ trois mois), **Lévomépromazine** (100 mg/jr, pendant un peu plus d'un mois), **Halopéridol** (jusqu'à 15 mg/jr, pendant près de six mois) et **Amisulpride** (600 mg/jr, pendant près de trois mois). Aucun de ces traitements ne montre toutefois d'amélioration clinique significative.

1996-1997 La patiente reste toujours très symptomatique : idées délirantes, syndrome dissociatif. Un traitement par **Risperidone** (à 4 mg/jr) est introduit en Mai 1996 mais donne peu de réponse sur le plan clinique.

Le constat est fait, en 1996, d'un tableau de schizophrénie paranoïde avec multiples échecs thérapeutiques. Malgré les antécédents de crises convulsives, un traitement par **Clozapine** est instauré au cours de l'été 1996. La posologie est augmentée jusqu'à 450 mg/jr. Ce traitement semble montrer une certaine efficacité : la patiente présente un moindre envahissement délirant, un meilleur contact et un apaisement de la charge anxieuse.

Malheureusement les numération-formule sanguines (NFS) de contrôle mettent en évidence une baisse des polynucléaires neutrophiles en Juillet 1997. Les leucocytes se maintiennent à des chiffres supérieurs à 4000 /mm³. Les polynucléaires neutrophiles rejoignent la fourchette basse avec des chiffres entre 1800 et 1600 /mm³. Leur compte baisse jusqu'à 1280 /mm³ sur une prise de sang du 07 Août 1997.

Le traitement par Clozapine est alors directement interrompu. La NFS se normalise après cet arrêt de traitement.

Le relais est pris par de l' **Olanzapine**, jusqu'à une posologie de 20 mg/jr.

1998-2007 Le tableau clinique persiste toujours à l'identique. Mlle. D. se montre toujours très envahie par ses idées délirantes. Le contact reste perturbé.

On retrouve en 2002 une prescription de **Lormétazépam** (un comprimé de 2mg le soir au coucher) face à des réveils nocturnes et quelques épisodes de troubles du comportement la nuit.

En Mars 2007, l'antipsychotique est modifié par du **Zuclopenthixol**, jusqu'à 100 mg/jr. Il n'est cependant que moyennement toléré sur le plan neurologique. Mlle. D. est sujette à des épisodes de dyskinésie répétés et gênants. Le Zuclopenthixol est donc interrompu et l' **Olanzapine** est alors réintroduite. Sa posologie progressivement majorée jusqu'à 40 mg/jr. La molécule est associée à de la **Loxapine**, à visée antiproductive. La posologie est augmentée jusqu'à 500 mg/jr. Il est aussi pris en compte une certaine note de fluctuation thymique dans le tableau clinique. Le comportement de Mlle. D. semble en effet très instable et variable d'un jour à l'autre. Un traitement par **Divalproate de sodium** est mis en place jusqu'à une posologie d' 1gr/jr. Il permet d'espérer, selon les praticiens, une certaine stabilisation comportementale de la patiente.

Examen psychiatrique, Janvier 2013.

L'examen de Mlle. D. se déroule dans l'unité psychiatrique de secteur pour la prise en charge des patients chroniques de La Roche-sur-Yon. Elle est alors âgée de 42 ans.

Le comportement lors de l'entretien montre une certaine instabilité psycho-comportementale. Mlle. D. se lève plusieurs fois. Elle quitte même une fois la pièce d'entretien, se retrouve dans le couloir de l'unité puis revient s'installer. Est-ce sous-tendu par des idées délirantes, un contexte anxieux, des idées de vérification dans le contexte de trouble obsessionnel-compulsif ou encore par un état dissociatif ? Il apparaît difficile de trancher catégoriquement en faveur de l'une ou l'autre interprétation.

Il n'est pas perçu de sthénicité ou d'agressivité sous-jacente.

Le contact reste très moyen. Le discours se désorganise très rapidement. Le cours de la pensée est perturbé, peu compréhensible et difficile à suivre. Le contenu des pensées est envahi par des éléments délirants peu construits, autour de la filiation.

Mlle. D. semble anxieuse à certains moments de l'entretien. Ceci ne peut cependant ni être verbalisé, ni mis en lien avec quelque élément de la réalité.

Il n'est pas retrouvé de symptomatologie d'ordre thymique le jour de l'examen. Mlle. D. n'apparaît

pas particulièrement ralentie. Il n'est pas perçu de tristesse lors de l'entretien.

- Score CGI-S = 6-7
- Score BPRS-18 = 80
- Scores PANSS, P=38 N=25 et G=67
- Score GAF = 25

Il n'est pas retrouvé d'arguments pour la prise de toxiques.

Le traitement est pris en institution. L'observance thérapeutique du traitement ne semble pas poser de soucis majeurs chez Mlle. D. Sur le plan psychiatrique, ses prescriptions comprennent :

- **Olanzapine**, 40 mg/jr
- **Loxapine**, 500 mg/jr
- **Lormétazépam**, 2mg le soir au coucher
- **Diazépam**, 50 mg/jr
- **Divalproate de sodium**, 1 gr/jr

Les équipes soignantes décrivent une discontinuité psychique nette. Elles peuvent observer chez Mlle. D. d'éventuelles angoisses de morcellement massives. Le contact avec la patiente est très fluctuant. Son envahissement délirant et la désorganisation de son état psychique entraînent des troubles du comportement importants avec mise en danger.

Son fonctionnement au quotidien est très limité. Mlle. D. nécessite une supervision quasi constante pour tous les actes de la vie quotidienne. Elle est encadrée et stimulée pour les soins d'hygiène et les repas. Mlle. D. est trop dispersée pour s'inscrire dans la continuité sur les activités proposées dans l'unité (jeux, télévision, cuisine, activités manuelles ou physiques).

Son état est assez fluctuant mais reste globalement très perturbé. Il ne permet pas de projets extérieurs à l'institution hospitalière pour l'instant.

Commentaires.

Il faut tout d'abord noter le début précoce des troubles de Mlle. D., dès l'âge de quinze ans. Certains antécédents dans l'enfance de la patiente suggèrent même un éventuel début des troubles bien plus précoce encore. Initialement, la question diagnostique n'apparaît cependant pas tranchée. La prise en charge par propériciazine n'a alors pour objectif qu'une stabilisation comportementale. Ce n'est que quatre années plus tard qu'est instauré un traitement à visée véritablement antiproductive avec l'ECT et l'halopéridol.

Quelle peut alors être la part de cette durée de psychose non traitée dans l'évolution ultérieure des troubles ? et dans l'efficacité limitée des différents traitements antipsychotiques (sauf, peut-être, pour la clozapine) ?

Ce cas clinique frappe ensuite par l'intensité de la symptomatologie psychotique qui persiste encore après presque trente années d'évolution de la maladie. La symptomatologie semble peu sensible à un traitement pourtant très conséquent : une double association antipsychotique à forte dose (à la limite des recommandations de l'AMM pour la loxapine et franchement hors AMM pour l'olanzapine) avec « double association » par benzodiazépines et divalproate de sodium.

La tonalité thymique, avec une importante répercussion comportementale, est mise en avant par le psychiatre référent pour appréhender les difficultés de prise en charge de Mlle. D. Le divalproate de sodium a alors une fonction thymorégulatrice et anti-agressive pour le praticien. Quant au choix de l'olanzapine, on peut remarquer qu'il s'agit d'un antipsychotique qui a aussi des indications dans les troubles bipolaires. Les benzodiazépines sont par ailleurs prescrites dans une optique anxiolytique et sédative (voire même hypnotique pour le lormétazépan), avec l'objectif de contenir les troubles du comportement récurrents chez Mlle. D.

C'est cependant un tableau d'évolution sur un versant plutôt déficitaire qui marque à ce jour la présentation clinique.

On ne peut cependant ignorer totalement les antécédents de crises convulsives dans le parcours de Mlle. D. Les interprétations de l'EEG réalisé à l'époque suggèrent qu'elles ne soient pas que le simple reflet d'une sensibilité aux antipsychotiques. Une pathologie sous-jacente d'ordre épileptique, participant pour une part au tableau clinique, ne peut pas être totalement exclue. Même si ça ne semble pas être l'hypothèse de travail principale retenue par les praticiens

hospitaliers référents, on constate néanmoins que les options thérapeutiques choisies y répondent en partie : le divalproate de sodium a aussi une indication dans les troubles épileptiques et on peut s'interroger sur l'action anticonvulsivante d'une benzodiazépine comme le diazepam à une posologie aussi élevée.

Il faut enfin s'arrêter sur la place de la clozapine dans la thérapeutique de Mlle. D. La prescription intervient après déjà plusieurs années d'évolution d'une symptomatologie répondant peu aux traitements. Le tableau clinique se montre toutefois plutôt sensible à cette molécule, avec une certaine réponse sur les cibles thérapeutiques visées : symptômes productifs (diminution des idées délirantes) et dissociatifs (amélioration du contact, baisse de la charge anxieuse). Cette thérapeutique doit malheureusement être arrêtée du fait de son héματο-toxicité, effet secondaire connu de la clozapine.

2.3. Monsieur A.

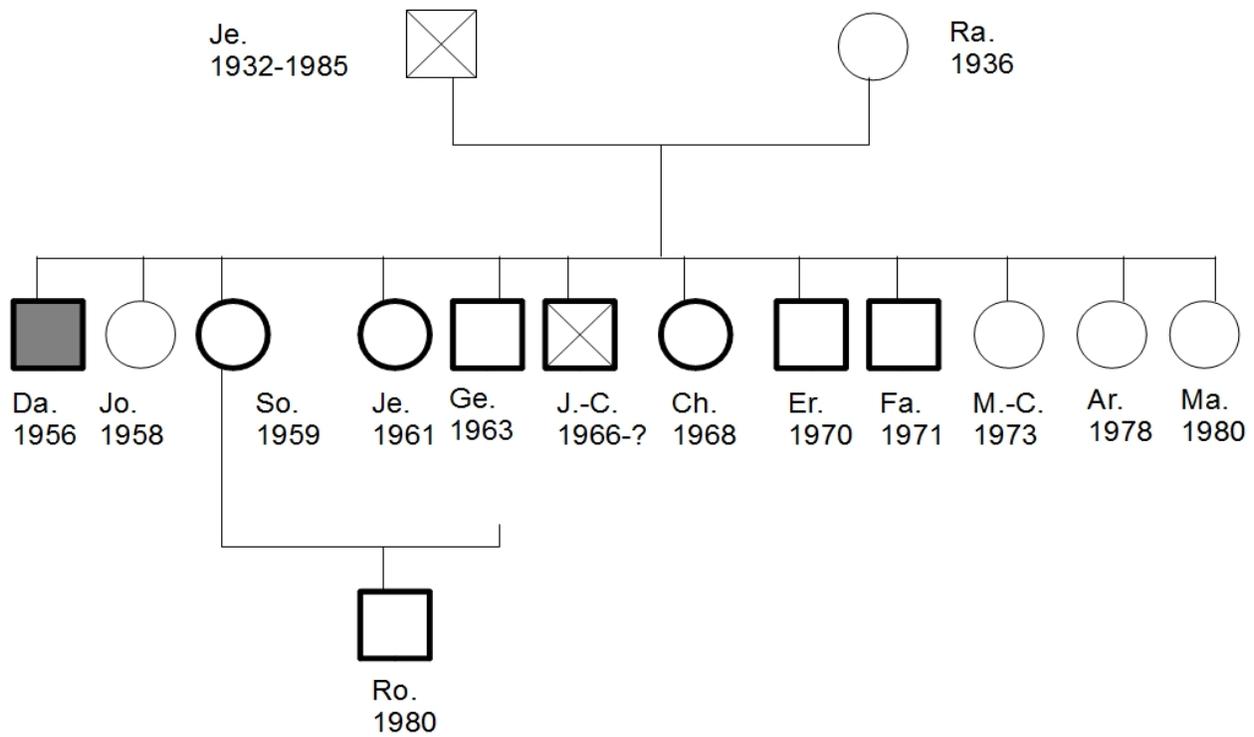
M. A. est un homme de 56 ans, né en Août 1956.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, M. A. est un enfant pupille de l'Assistance Publique et de l'État. Il est placé très tôt en famille d'accueil puis en foyer.

L'histoire familiale est difficile à retracer, peu documentée dans le dossier médical de M. A. Cependant plusieurs membres de la fratrie sont connus sur le CHS de La Roche-sur-Yon. Un échange avec le psychiatre qui suit de longue date une des sœurs de M. A. (Je.) permettra d'obtenir quelques informations.

Un génogramme a pu être dessiné à partir des différents éléments recueillis. Il est présenté ci-dessous :



Le père de M. A. est décrit comme violent dans des contextes de consommation d'alcool. Il décède à l'âge de 53 ans d'un « cancer généralisé ».

La mère de M. A. est toujours en vie. Âgée de 76 ans, elle réside actuellement en maison de retraite. M. A. n'a plus aucun contact avec elle. Le psychiatre traitant de Je. décrit cette mère comme déficiente légère à modérée. Il ne semble pas qu'elle ait été hospitalisée ou même suivie en psychiatrie.

Le patient est l'aîné d'une fratrie de douze enfants, qui ont tous été placés. On note de nombreux antécédents psychiatriques chez les frères et sœurs de M. A. :

Je. est suivie pour des troubles du comportement (agressivité, fugues, etc) apparus dès l'adolescence. Elle est ponctuellement hospitalisée en psychiatrie sur La Roche-sur-Yon. Elle a néanmoins construit sa vie de manière à peu près stable, en dehors de l'hôpital : elle a son logement, elle a poursuivi une activité professionnelle et a un moment vécu en couple avec un ami.

Ch. présente quant à elle une schizophrénie sévère : très envahie par des idées délirantes et un important syndrome dissociatif. Le tableau clinique fait beaucoup penser à celui de notre patient. La notion de résistance au traitement n'a pas pu être documentée mais la prise en charge reste des plus difficiles. Les échanges lors des visites de sa sœur Je. sont limités, peu cohérents et inadaptés. Des troubles du comportement nécessitent régulièrement des mises en Chambre de Soins Intensifs (CSI). Elle a fait, par ailleurs, plusieurs séjours en Unité pour Malades Difficiles (UMD).

So. a un temps été prise en charge par le secteur de psychiatrie, sans que ce suivi puisse être très documenté. Son fils, Ro., aurait été placé en famille d'accueil dès la naissance. Il vit actuellement en foyer protégé. Lui aussi est suivi par le secteur de psychiatrie pour des troubles d'allure psychotique.

Ge. est décrit comme un patient Sans Domicile Fixe (SDF) en errance, sur un versant vraisemblablement psychotique. Il n'y a actuellement plus aucun contact avec lui.

J.-C. était lui aussi connu en psychiatrie, sans véritable suivi mis en place sur le secteur. Il est décédé par suicide (défenestration).

Er. et Fa. ont tout deux été suivis épisodiquement sur l'hôpital. La question d'une structure psychotique semble s'être posée pour Fa.

Le parcours de vie de M. A. montre une grande dépendance de l'institution, qu'elle soit éducative, sociale ou sanitaire. Son enfance est émaillée de plusieurs placements : en nourrice puis en centre de « rééducation » et en foyer. Il n'a jamais pu tenir de logement autonome ou d'activité professionnelle en milieu ordinaire.

M. A. ne travaille pas et perçoit l'AAH. Majeur protégé, il est sous mesure de tutelle.

Sur le plan affectif, M. A. est célibataire, sans enfants.

Parcours psychiatrique.

1972-1973 Le premier contact de M. A. avec la psychiatrie a lieu dès l'âge de seize ans. Il est adressé par son foyer pour des troubles du comportement à type de fugues à répétition dans un contexte d'excitation psychomotrice.

M. A. est hospitalisé de Novembre 1972 à Juin 1973 en service de psychiatrie sur La Roche-sur-Yon pour fugues, agitation, agressivité et impulsivité dans son foyer. Les premières observations font état de probables phénomènes hallucinatoires : « *quelqu'un qui me suit* », « *un homme en vélo m'a fait une piqûre en passant à côté de moi* ». Un syndrome délirant sur ces mécanismes hallucinatoires se dessine progressivement. M. A. se montre aussi relativement dissocié.

La prise en charge en hospitalisation est compliquée par de multiples fugues.

Un traitement important est alors nécessaire pour apaiser la symptomatologie délirante hallucinoïde et diminuer les troubles du comportement. Ce traitement comprend association de quatre neuroleptiques : **Halopéridol** (12 mg/jr), **Cyamémazine** (150 mg/jr), **Sulpiride** (400 mg/jr) et **Lévomépromazine** (180 mg/jr).

M. A. retourne en Juin 1973 dans son logement en foyer d'hébergement.

1974 Âgé de 18 ans, le patient fugue du foyer pendant près de huit jours en Août 1974.

M. A. est réhospitalisé via l'hôpital du Mans suite à des troubles du comportement dans un grand magasin de la ville : il a dérobé puis revêtu une perruque et des vêtements/sous-vêtements féminins. Le patient est décrit comme agité, dans un état de subexcitation probablement sous-tendu par une activité délirante sous-jacente.

M. A. est transféré quelques jours plus tard sur La Roche-sur-Yon. Il réintègre rapidement son

foyer en Septembre 1974, après trois semaines d'hospitalisation. Son traitement de sortie, toujours très conséquent, comprend : **Halopéridol** (8 mg/jr), **Sulpiride** (600 mg/jr) et **Lévomépromazine** (125 mg/jr).

1975-1976 M. A. est rapidement réintégré dans le service pour de nouveaux troubles du comportement à type de fugue lors du retour en foyer.

M. A. a alors 19 ans. Il se présente très discordant. Son discours révèle un délire polymorphe, non structuré, à thématique persécutoire. Un syndrome d'influence complète le tableau clinique initial.

La prise en charge en hospitalisation est compliquée par des fugues répétées : Chartres, Paris, etc. Le comportement de M. A. reste très imprévisible. L'envahissement délirant semble continu. Il est associé à une forte participation anxieuse de la part du patient.

Le constat est fait en Juin 1976 d'une faible efficacité des différentes chimiothérapies proposées depuis le début des troubles. Une prise en charge par **ECT** est alors envisagée. Cette dernière semble permettre un certain apaisement temporaire (dans les suites immédiates des séances) des troubles du comportement.

L'état délirant se maintient de manière fluctuante, plus ou moins envahissant. Le comportement reste impulsif et imprévisible avec des passages à l'acte hétéro-agressifs. Les équipes soignantes sont aussi préoccupées par le risque suicidaire, notamment dans les moments de majoration importante de l'angoisse.

1977 Après quelques activités pavillonnaires, M. A. intègre l'équipe de ramassage du linge sale du CHS de La Roche-sur-Yon. Il est cependant rapidement mis en difficultés au niveau relationnel, avec une majoration des troubles du comportement. Il est donc muté sur un poste de travail sédentaire à la blanchisserie de l'hôpital.

1978 Des difficultés d'observance thérapeutique sont observées courant Mars 1978. M. A. prend mal son traitement et se fait vomir à l'insu des soignants après chaque prise médicamenteuse. Il fugue quelques jours plus tard : voyage pathologique à Paris et Toulon ?

Un traitement par **Fluphénazine** est instauré **sous forme retard** pour essayer d'améliorer l'observance thérapeutique et donc la couverture antipsychotique.

Il réintègre ensuite son poste de travail à la blanchisserie du CHS.

1980 Une demande de mesure de protection est faite en Juin 1980. M. A. est alors âgé de 24 ans. Les rapports médicaux font mention d'un « processus délirant d'évolution chronique avec une perturbation profonde de l'être ». Les propos et le comportement sont inadaptés et discordants. M. A. se révèle incapable de se gérer lui-même. La mesure de protection est prononcée en Décembre 1980.

L'humeur paraît fluctuante. La symptomatologie psychotique ne semble que moyennement contenue. Le patient se plaint de fatigue et de raideur musculaire. Il demande régulièrement l'arrêt de son traitement par forme retard de Fluphénazine.

1982-1983 Le comportement du patient reste toujours des plus instables. Les fugues se répètent régulièrement.

M. A. n'est plus en mesure d'assurer son travail à la blanchisserie de l'hôpital et réintègre le pavillon d'hospitalisation de manière continue à partir d'Octobre 1982.

Les fugues se rapprochent de plus en plus et sur des périodes de plus en plus longues. L'alliance thérapeutique reste difficile avec de fortes tensions autour des injections du médicament. Ces dernières sont interrompues et relayées à posologie plus élevée par une forme *per os* de la molécule.

Un prise en charge par **pack (enveloppement humide)** jusqu'à trois fois par semaine est proposée en fin d'année 1982.

Les séances se poursuivent jusqu'en Mars 1983. M. A. verbalise peu pendant la séance de packing mais semble s'y sentir bien et l'attendre d'une fois sur l'autre. Le patient se montre progressivement moins agressif et plus coopérant. Des attitudes d'écoute témoignent cependant d'un vécu hallucinatoire et délirant toujours actif.

Plusieurs crises d'allure épileptique sont décrites dans la suite de la prise en charge, entre Février et Septembre 1983. Selon le dossier médical, la baisse du traitement antipsychotique et l'instauration d'un traitement à visée anticonvulsive par **Clonazépam** permettent une disparition des crises.

1984-1986 En Juillet 1984, M. A. est l'auteur d'une agression avec tentative de viol et strangulation sur une agent des services hôteliers de l'hôpital de La Roche-sur-Yon. Il a 28 ans.

M. A. est alors transféré en UMD où il reste deux années jusqu'en Octobre 1986.

Pendant ce séjour en UMD une association d' **Halopéridol** (18 mg/jr), de **Sultopride** (300 mg/jr) et **Propériciazine** (50 mg/jr) est instaurée.

M. A. est peu à peu plus calme et plus stable sur le plan psychomoteur. Il se montre moins dispersé, capable d'une attention plus soutenue lui permettant de participer à des activités en petit groupe (modélisme, sorties et excursions). Son comportement semble progressivement plus adapté, révélant des capacités d'adaptation peu connues auparavant. L'appréciation de la réalité reste toutefois fluctuante et le vécu délirant persistant.

1987-2005 Compte-tenu du passage à l'acte grave sur un membre du personnel, le CHS de La Roche-sur-Yon ne souhaite pas reprendre en charge M. A. à son retour d'UMD. Le suivi du patient est donc relayé sur le service de psychiatrie de Fontenay-Le-Comte pour la période 1987-2005.

Le parcours du patient est marqué par plusieurs passages à l'acte hétéro-agressifs dans des contextes de recrudescence délirante à thématique de persécution et agitation anxieuse. Le comportement de M. A. est alors hautement imprévisible. Il peut se montrer sthénique et menaçant vis-à-vis du personnel.

Un séjour en UMD est à nouveau sollicité d'Avril à Novembre 1996, suite à des menaces répétées et une agression physique sur un soignant de Fontenay-Le-Comte.

Une notion de **leucopénie sous Clozapine** est retrouvée dans le dossier médical, sans qu'elle puisse être documentée de façon plus précise.

2005 Suite à une nouvelle agression sur un membre de l'équipe soignante de Fontenay-Le-Comte M. A. est réadressé au CHS de La Roche-sur-Yon en Mai 2005, âgé de 49 ans. La symptomatologie n'est guère modifiée : agitation avec hétéro-agressivité sur le personnel soignant, instabilité psychomotrice et persistance d'une activité délirante à thématique de persécution.

Le patient est maintenu à l'isolement en CSI avec peu de temps de sortie dans l'unité. Des recrudescences d'agitation avec agressivité nécessitent l'utilisation de contentions.

L' **Halopéridol** (jusqu'à 20 mg/jr), l' **Olanzapine** (jusqu'à 30 mg/jr) ou le **Zuclopendixol** (80 mg/jr) se révèlent sans effets notables sur le tableau clinique.

2007-2009 Une nouvelle agression sur le personnel soignant en Janvier 2007 entraîne un troisième séjour en UMD jusqu'en Avril 2009.

La prise en charge, même en UMD, reste des plus compliquée du fait des troubles du comportement en lien avec l'activité délirante. Un relais sur une deuxième UMD est organisé.

La présentation clinique est interprétée comme une « schizophrénie paranoïde associant une discordance idéo-affective majeure, une production délirante floue, ésotérique et peu structurée à thématique mystique et de toute puissance ».

Des moments difficiles sont soulignés. La dangerosité de M. A. se traduit alors par des passages à l'acte graves. Ce comportement semble sous-tendu par une certaine majoration anxieuse sur un fond délirant et une déstructuration psychotique profonde.

Il y a ainsi des périodes où le patient se montre euphorique voire ludique et exubérant. Il formule des souhaits irréalisables. Sur d'autres périodes, M. A. se montre en quête de réassurance auprès des soignants de l'UMD. Ceci se manifeste souvent de façon stéréotypée autour de préoccupations corporelles concernant généralement ses yeux ou ses dents.

L'angoisse peut être à d'autres moments si massive qu'il se sent directement menacé : on va le tuer, il va être brûlé, etc. Cette angoisse prend une tonalité persécutrice qui peut le conduire à se montrer agressif envers autrui.

Une association de **Risperidone** (14 mg/jr), **Loxapine** (150 mg/jr) et **Clonazépam** (8 mg/jr) se

montre peu efficace. Une prise en charge par ECT est à nouveau envisagée par la structure d'UMD. Le Clonazépam est baissé en vue de la mise en place de l'ECT. Cette diminution entraîne une crise convulsive spontanée avec relative amélioration symptomatique. Le traitement est modifié par un ajout de **Valpromide**, à visée anticonvulsive ? thymorégulatrice ? potentialisatrice du traitement antipsychotique ? ou anti-impulsive ? Cet aménagement thérapeutique permet d'obtenir un apaisement comportemental et une certaine réduction de la production paranoïde. M. A. semble un peu moins discordant et participe mieux à la vie institutionnelle de l'UMD. Son discours apparaît plus cohérent et adapté. Le patient retourne donc en unité « classique » de psychiatrie.

2009-2012 A son retour d'UMD en Avril 2009, M. A. a le traitement psychiatrique suivant : **Risperidone** (16 mg/jr), **Loxapine** (200 mg/jr), **Valpromide** (1,2 gr/jr) et **Clonazépam** (5 mg/jr) . M. A. reste pris en charge en CSI, avec des temps dans l'unité ajustés selon l'état clinique du patient et la disponibilité du personnel soignant. La symptomatologie de M. A. ne se modifie guère, mise à part l'absence de nouveau passage à l'acte hétéro-agressif.

Afin de « lisser » la couverture antipsychotique, la **Risperidone** est passée **sous forme retard** (une ampoule de 50 mg /15jrs). En contrepartie la posologie de la **Loxapine** est majorée à 300 mg/jr. Quant au Valpromide, il est modifié pour du **Divalproate de sodium** (1,5 mg/jr) pour une meilleure répartition du traitement sur la journée : en trois prises par jour au lieu de deux avec le Valpromide. Suite à la modification d'AMM du Clonazépam courant 2012, la couverture de M. A. en benzodiazépine est relayée par de l' **Alprazolam** (1,5 mg/jr).

Examen psychiatrique, Janvier 2013.

J'examine M. A. en CSI de l'unité d'admission psychiatrique du secteur de La Roche-sur-Yon. Je suis accompagnée de trois soignantes, infirmières et élève infirmière de l'unité. Il a alors 56 ans.

M. A. est en pyjama d'hôpital, protocolisé par la mise en CSI.

Le patient reste globalement calme. On note toutefois une certaine exaltation quand la rencontre se prolonge : de manière enjouée, il essaye d'entraîner une infirmière dans quelques pas de danse. À aucun moment il ne se montre sthénique ou agressif.

Le contact est globalement correct, plutôt agréable dans l'ensemble. L'échange est possible et relativement cohérent et adapté. M. A. se montre sensible à l'humour, recherchant même à faire sourire ses interlocuteurs. Il n'est pas retrouvé d'arguments pour une nette perturbation du cours de la pensée : pas de rires immotivés, pas de barrages, pas de franche bizarrerie du contact. Les idées délirantes restent par contre fortement présentes dans le discours, à tonalité mégalomane et persécutoire. Il n'est pas rapporté de vécu hallucinatoire au cours de l'échange. M. A. ne semble pas parasité.

Sur le plan thymique, il n'est pas retrouvé d'arguments en faveur d'un épisode dépressif. M. A. n'exprime ni idées noires, ni idées suicidaires. Il n'affiche pas de tristesse dans sa présentation. Il n'apparaît pas non plus ralenti.

- Score CGI-S = 5-6
- Score BPRS-18 = 70
- Scores PANSS, P=36 N=16 et G=50
- Score GAF = 40

Il n'est pas retrouvé d'arguments pour une prise de toxiques.

Le traitement est pris en institution. L'observance thérapeutique du traitement ne semble pas poser de soucis majeurs actuellement pour M. A. Sur le plan psychiatrique, son traitement comprend :

- une **forme retard de Risperidone**, une ampoule de 50 mg /15 jrs
- **Loxapine**, 300 mg/jr
- **Alprazolam**, 1,5 mg/jr
- **Divalproate de sodium**, 1,5 gr/jr

L'équipe soignante souligne une symptomatologie psychotique toujours très importante chez M. A. Les idées délirantes marquent nettement le tableau clinique. Elles sont rapidement présentes dans l'échange au quotidien. M. A. peut sembler parasité à certains moments, surtout

quand il est seul : soliloque, semble chercher ou prendre des objets inexistantes au sol, etc.

Commentaires.

Le nombre des antécédents familiaux est à souligné dans le cas de M. A. Le diagnostic n'est pas toujours défini avec précision, mais l'histoire familiale semble fortement marquée par la psychose. Les perturbations majeures des interactions précoces et le parcours carencés des différents enfants ne doivent pas être ignorés. Cependant, la présence d'un deuxième tableau clinique relativement similaire (intensité des troubles, faible réponse thérapeutique) dans la fratrie serait en faveur d'une éventuelle part génétique.

Le cas de M. A. est également marquant par la précocité et l'intensité des troubles. Les manifestations psychiatriques du patient commencent en effet relativement tôt : dès l'adolescence, à l'âge de seize ans. La symptomatologie semble d'emblée franche et intense. Le diagnostic d'un trouble schizophrénique est très rapidement évoqué.

La chimiothérapie antipsychotique alors mise en place questionne cependant. Elle commence en effet par une association de quatre, puis de trois, antipsychotiques.

Parmi eux, une action antiproductive est retrouvée avec le sulpride (action antiproductive des posologies supérieures à 200 mg/jr) et l'halopéridol. La posologie de cette dernière molécule (entre 8 et 12 mg/jr) reste dans une fourchette moyenne, encore à distance des posologies maximales autorisées (posologie de l'AMM de l'halopéridol entre 1 et 20 mg/jr).

On peut alors remarquer que la cyamémazine et la lévomépromazine, associées dans les premières prescriptions, se recoupent sur le plan des cibles thérapeutiques visées : action plutôt sédative et anxiolytique, neutre sur le plan de l'action antiproductive.

Au milieu des années 70, la clozapine ne représente plus une option thérapeutique (retrait du marché à partir de 1975 suite au rapport du risque d'agranulocytose). La prise en charge par ECT apparaît donc intéressante, d'autant qu'elle semble montrer une certaine efficacité pour le patient.

La question de la comitialité nécessite ensuite d'être soulevée chez M. A. Il est en effet fait mention d'épisodes de crises convulsives pour lesquelles un traitement par benzodiazépine, à

visée anticonvulsive, est mis en place. La diminution de ce traitement quelques années plus tard déclenche une nouvelle crise convulsive spontanée, associée à une amélioration relative de la symptomatologie psychotique. L'instauration du valpromide et le maintien d'une couverture par benzodiazépine à bonne dose visent alors une action anticonvulsivante.

Un trouble épileptique sous-jacent serait-il à l'origine de ces crises convulsives ? La question mérite évidemment d'être posée. L'importance du traitement, nécessaire pour une relative stabilisation du trouble schizophrénique, ne permet toutefois pas d'exclure un « simple » effet « pro-convulsivant » des antipsychotiques. Ces derniers sont par ailleurs retrouvés prescrits à des doses importantes : halopéridol jusqu'à 20 mg/jr, olanzapine jusqu'à 30 mg/jr (AMM jusqu'à 20 mg/jr) et rispéridone jusqu'à 16 mg/jr. L'étiologie de ces convulsions ne semble donc pas totalement tranchée.

On peut par ailleurs noter les utilisations « psychiatriques » des anticonvulsivants choisis. Le valpromide, puis le divalproate de sodium par lequel il est relayé, sont aussi reconnus (et indiqués) pour leurs propriétés thymorégulatrices, anti-impulsives et agressivolytiques.

Le psychiatre référent pointe les troubles du comportement de M. A. comme la difficulté principale dans sa prise en charge. Une lecture rétrospective du parcours du patient met en effet en évidence l'importance de la participation émotionnelle et de l'incidence comportementale de la symptomatologie : imprévisibilité du comportement, agressivité, violence, séjours répétés en UMD, etc. La prescription d'un thymorégulateur a donc une visée essentiellement anti-impulsive et stabilisatrice au niveau comportemental pour le praticien prescripteur.

Il faut aussi mentionner à cet égard l'action potentialisatrice du thymorégulateur, associé aux antipsychotiques. On ne peut en effet exclure qu'une potentialisation de l'action antiproductive du traitement ait une répercussion positive sur le comportement, par une diminution de l'envahissement délirant et hallucinatoire.

Quant à la séquence de traitement par clozapine, elle est malheureusement très mal documentée dans le dossier de M. A. L'antécédent d'une hémato-toxicité sous clozapine est toutefois un argument important au retrait de la molécule de toute prescription ultérieure. Il y a même contre-indication formelle à la réintroduction de la clozapine en cas d'antécédent d'agranulocytose induite par la clozapine.

La prudence a donc incité le praticien à envisager d'autres options thérapeutiques.

2.4. Monsieur R.

M. R. est un homme de 23 ans, né en Février 1990.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, les parents de M. R. sont divorcés depuis 2002, avec une décision de garde alternée concernant les enfants. Le père est agriculteur et vit seul. La mère est expert-comptable et aurait refait sa vie.

M. R. est le deuxième d'une fratrie de trois garçons.

Le frère aîné du patient souffre de difficultés d'ordre psychologique. Il a été exclu de son établissement scolaire pour agressivité, violence et consommations de toxiques. Il a alors eu un suivi en pédopsychiatrie, sans qu'un diagnostic puisse être rapporté.

Il n'y a pas d'autre antécédent psychiatrique retrouvé dans la famille.

Sur le plan scolaire, M. R. suit sa scolarité normalement, en milieu ordinaire. Il redouble toutefois sa classe de Troisième en 2006. Il réussit ensuite son brevet des collèges. À 17 ans, M. R. entreprend une classe de Seconde professionnelle pour devenir maître chien. Il en est toutefois exclu pour des faits de violence (se sentant persécuté par ses camarades) et une faible adhésion au travail scolaire (désinvestissement scolaire, retards et absentéisme).

Des structures de réinsertion avec travail de réhabilitation, ainsi que des prises en charge en posture psychiatrique ne permettent pas d'aller vers une activité professionnelle stable en milieu ordinaire ou vers un logement autonome.

Sur le plan affectif, M. R. est célibataire, sans enfants.

Parcours psychiatrique.

2006 M. R. s'adresse en Janvier 2006 de manière étrange à son médecin généraliste : il se plaint d'un « phénomène des yeux croisés », avec l'impression de perdre le parallélisme dans la vision binoculaire.

M. R. est alors un adolescent de seize ans. Il s'isole de plus en plus et s'enferme dans les jeux vidéos. Il voit beaucoup moins ses amis. Il arrête le basket qu'il pratiquait en activité extra-scolaire. La scolarité est de plus en plus difficile à suivre. M. R. est par ailleurs un consommateur régulier de cannabis depuis l'âge de quatorze ans. Il rapporte des troubles de l'humeur avec des pertes de mémoire et une baisse importante de la volonté (aboulie) : « n'a plus envie ». Le rythme nyctéméral s'inverse progressivement.

Le regard est peu expressif, figé et semble lointain. M. R. donne l'impression d'être absent de la discussion. Le langage est pauvre et pas toujours compréhensible.

2007 M. R. est reçu en consultation de pédopsychiatrie en Mars 2007, à l'âge de 17 ans.

Il se présente comme un adolescent intelligent mais avec une pauvreté du contact. Le discours montre peu d'associations libres. Il a beaucoup de formules stéréotypées, qui ne semblent pas avoir beaucoup d'autre sens qu'une attitude de prestance. Des troubles de la mémoire sont manifestes. M. R. paraît globalement ralenti avec une persistance du regard, rapidement menaçant.

M. R. n'a aucune perception de la réalité de ses difficultés. Il est dans le déni de ses troubles.

Le patient est hospitalisé une unité de pédopsychiatrie pour adolescents sur La Roche-sur-Yon à l'issu de la consultation.

Le comportement y est adapté. Des échanges sont possibles avec certains jeunes du service, malgré l'observation d'un retrait autistique. Le contact est assez bon. M. R. est coopérant mais ne verbalise que difficilement ses émotions. Le discours peut être parfois interrompu, comme s'il était distrait ou pensait à autre chose, reflétant un probable trouble du cours de la pensée. Il n'est rapporté aucune construction délirante dans le discours, aucun vécu hallucinatoire, ni automatisme mental.

Un traitement par **Risperidone** est instauré jusqu'à une posologie de 6 mg/jr. Il verbalise alors des propos délirants sur des vécus cénesthopathiques et des impressions de dépersonnalisation et déréalisation. Ces derniers sont source d'une charge anxieuse importante. Le patient se montre de plus en plus discordant.

Avec le relais par une **forme retard de Risperidone** à 37,5 mg, la relation aux autres s'améliore peu à peu. Le contact est meilleur et on observe une nette amélioration de la communication, du débit verbal, de la souplesse du fonctionnement mental et de l'humeur. Les pensées semblent

plus structurées. Il persiste toutefois quelques petites bizarreries, une certaine raideur du buste et des regards en coin par moment. La conscience des troubles reste plus que partielle avec une tendance au déni de la maladie.

L'hospitalisation complète se termine en Juin 2007 au bout de quatre mois de prise en charge. Le relais en extra-hospitalier est alors travaillé sur l'HDJ.

Des conduites d'opposition et d'agressivité à l'HDJ entraîne une réhospitalisation pour trois semaines en Juillet 2007.

M. R. est alors très dissocié avec des sourires immotivés, un comportement inadapté et impulsif. Son discours apparaît décousu et mal structuré.

La **forme retard de Risperidone** est augmentée à une posologie de 50 mg.

2007-2009 M. R. est réhospitalisé en Décembre 2007 dans les suites d'un épisode d'hétéro-agressivité envers son père au domicile. Cette hospitalisation se fait cette fois dans le service de psychiatrie adulte de secteur sur La Roche-sur-Yon.

Le patient présente une nette instabilité psychomotrice. Le contact et le discours sont froids et hermétiques. Il n'y a toutefois pas de construction délirante ou de vécu hallucinatoire repérés. La notion de consommation de cannabis persiste, autour d'un à deux joints/jr. M. R. reste dispersé avec un déni des troubles et un rationalisme morbide.

L'acceptation du traitement médicamenteux reste difficile, même si le patient reconnaît le caractère relaxant de la Risperidone. Cette dernière molécule est modifiée pour de l' **Olanzapine** à 20 mg/jr. Devant l'instabilité thymique et comportementale, elle est associée à du **Valpromide** (900 mg/jr).

Le relais de la prise en charge est pris en ambulatoire par l'HDJ de secteur. M. R. semble stabilisé sur le plan psychiatrique. Un projet en centre de postcure psychiatrique se met en place en début d'année 2008. Néanmoins M. R. est à nouveau hospitalisé en Juillet 2008 suite à de l'hétéro-agressivité envers les soignants et résidents du centre.

Le patient aurait repris sa consommation de cannabis dès sa sortie d'hospitalisation. Il se montre impulsif et violent. Cliniquement, M. R. est clairement parasité avec un vécu de persécution et un syndrome d'influence. Une symptomatologie dissociative complète le tableau clinique.

Le traitement antipsychotique est majoré : l' **Olanzapine** est augmentée à 30 mg/jr et associée à

une **forme retard de Zuclopenthixol** (d'action prolongée, deux ampoules de 200 mg /15 jrs). Le Valpromide est remplacé par **Divalproate de sodium** à 1,5 gr/jr. Pour le psychiatre référent, cela vise une meilleure fragmentation de la dose sur la journée : trois prises par jour au lieu de deux. M. R. sort d'hospitalisation en Mars 2009 avec un suivi ambulatoire au Centre Médico-Psychologique (CMP) de secteur et une prise en charge en HDJ (jusqu'à quatre jours par semaine).

2010-2012 Âgé de 19 ans, M. R. est à nouveau hospitalisé en Janvier 2010. Cette décision fait suite à une consultation de suivi où le patient se montre halluciné (hallucinations acoustico-verbales). A noter que l'Olanzapine et le Divalproate de sodium avaient été baissés dans le mois précédent, devant une certaine sédation observée au cours du suivi.

Le patient présente un tableau de décompensation psychotique avec une symptomatologie hallucinatoire et dissociative. Le comportement du patient reste très instable. M. R. peut être très imprévisible, surtout dans les moments d'envahissement délirant. Le syndrome dissociatif s'exprime aussi sur le plan comportemental. Inadapté et désorganisé le comportement de M. R. peut aller jusqu'à le mettre grandement en danger (notamment risque d'automutilation).

En l'absence d'amélioration clinique, un traitement par **Clozapine** est mis en place à partir d'Avril 2010. La posologie est progressivement augmentée jusqu'à 800 mg/jr.

L'Olanzapine et le Divalproate de sodium sont arrêtés. La **forme retard de Zuclopenthixol** est poursuivie afin de maintenir une couverture antipsychotique mais aussi face à une faible réponse sur la symptomatologie productive. L'association avec un traitement par **Loxapine** et **Clonazepam** permet une sédation un peu plus importante avec un meilleur contrôle de l'instabilité comportementale.

Il est alors noté une certaine amélioration de l'état clinique du patient. M. R. semble moins envahi par ses idées délirantes avec un meilleur ancrage dans la réalité. Le contact avec l'autre semble un peu s'améliorer, avec moins de troubles du comportement. Des permissions au domicile des parents (en alternance chez le père et chez la mère) sont possibles.

Les permissions de quelques jours au domicile de ses parents semblent globalement bien se passer. Des temps hors de l'unité, dans le parc du CHS, sont possibles avec un comportement

adapté et un réel plaisir rapporté par le patient. L'état clinique de M. R. reste néanmoins toujours bien fragile. Il présente toujours des moments d'envahissement délirant et de désorganisation importants. Aucun projet de longue durée extérieur à l'unité d'admission à temps plein ne peut néanmoins s'envisager à court et moyen terme.

Un vécu hallucinatoire acoustico-verbal reste très présent. Cette symptomatologie semble peu répondre aux traitements antipsychotiques. Une participation à un protocole de recherche sur la **stimulation magnétique trans-crânienne (TMS)** est envisagée auprès des équipes du CHU de Rennes courant 2012.

L'inclusion de M. R. n'a été confirmée que très récemment. L'objectif de l'étude consiste à tester une prise en charge par TMS dans les indications de vécu hallucinatoire résistant chez les patients schizophrènes. La date de début et les détails de cette étude n'ont pas encore été précisés.

L'AMM du Clonazépam est modifiée par les autorités sanitaires courant 2012. L'absence d'indication de la molécule pour des troubles psychiatriques est soulignée. La molécule est donc relayée par de l' **Alprazolam** (1,5 mg/jr) dans le traitement de M. R.

Examen psychiatrique, Janvier 2013.

L'examen de M. R. a lieu dans la CSI de l'unité d'admission psychiatrique du secteur de La Roche-sur-Yon. Je suis accompagnée de trois soignantes, infirmière et élève infirmière de l'unité. M. R. est âgé de 22 ans.

M. R. est en CSI depuis fin Décembre 2012. Cette décision fait suite à un épisode de désorganisation importante et d'envahissement délirant majeur. M. R. présentait alors un important risque de passage à l'acte (auto, voire hétéro-agressif). Des temps courts dans l'unité, en dehors de la CSI, ont été par la suite progressivement mis en place.

Le patient est en pyjama d'hôpital, protocolisé par la mise en CSI. M. R. est réveillé de sa sieste pour le temps du goûter. Il apparaît discrètement sédaté. Il accepte néanmoins l'entretien proposé sans réticence ou opposition. Un petit réveil lui donne l'heure dans sa chambre. Une pile de quelques magazines de bande-dessinée repose au pied de son lit. Il me précise prendre plaisir à les lire pendant ses temps en CSI.

M. R. se présente plutôt calme. Il reste debout devant son lit durant tout le temps de l'entretien. À aucun moment il ne se montre agressif, menaçant ou sthénique. M. R. apparaît détendu, voire même souriant à certains moments de l'entretien.

Le contact est globalement correct, facilement accessible à l'échange. Le discours reste relativement cohérent et adapté. Les idées délirantes, à thématique mystique ou ésotérique mais de tonalité persécutoire, semblent pouvoir être mises à distance. M. R. rapporte un vécu hallucinatoire essentiellement acoustico-verbal. Ce dernier semble néanmoins peu envahissant lors de l'examen. M. R. ne se montre pas parasité.

Quand l'échange se prolonge, il est noté quelques éléments de désorganisation. Le discours devient un peu plus décousu et plus marqué par les idées délirantes. Le comportement reste néanmoins plutôt adapté.

Sur le plan thymique, il n'est retrouvé aucun argument pour un syndrome dépressif caractérisé. M. R. n'exprime ni idées noires, ni idées suicidaires.

- Score CGI-S = 5-6
- Score BPRS-18 = 72
- Scores PANSS, P=30 N=22 et G=38
- Score GAF = 45

La mise en CSI permet actuellement de mettre M. R. à distance des consommations de cannabis.

Pris en institution, l'observance thérapeutique du traitement ne semble pas poser de soucis majeurs chez M. R. Le patient reçoit :

- une **forme retard de Zuclopenthixol** (d'action prolongée), deux ampoules de 200 mg /2 semaines
- **Clozapine**, 800 mg/jr
- **Loxapine**, 300 mg/jr
- **Alprazolam**, 1,5 mg/jr
- Si besoin, **Lormétazépam** 2 mg le soir au coucher

Commentaires.

M. R. présente un tableau clinique sévère. Les troubles ont débuté de manière assez précoce : une symptomatologie est rapportée dès l'âge de seize ans. Malgré une évolution sur une durée plutôt courte de « seulement » six années, la notion d'une résistance marquée paraît s'imposer. Dès les premières années de prise en charge, on note une faible réponse thérapeutique. Il semble donc qu'on puisse légitimement parler de résistance primaire.

Par la suite, les échecs thérapeutiques se succèdent : association d'antipsychotiques, posologie élevée (loxapine à 300 mg/jr) voire hors AMM (olanzapine à 30 mg/jr, alors que la posologie maximale recommandée = 20 mg/jr) et ajout d'autres psychotropes (thymorégulateur, benzodiazépine).

La clozapine est mise en place après quatre années d'évolution des troubles, chez un patient âgé de seulement vingt ans. On ne peut que constater son manque d'efficacité, malgré une posologie très élevée de 800 mg/jr (dose maximale recommandée = 900 mg/jr). La tolérance du produit reste bonne, tant sur le plan somatique que biologique. Un dosage plasmatique (clozapinémie), même s'il n'a pas été demandé, pourrait se justifier dans ce contexte de faible réponse à posologie quasi maximale de la clozapine : métaboliseur rapide ? interactions médicamenteuses ? défaut d'observance thérapeutique à l'insu des équipes soignantes ?

Le psychiatre référent de M. R. met en avant la persistance d'une importante symptomatologie hallucinatoire acoustico-verbale pour expliquer le recours à la TMS. Si la notion de résistance partielle peut alors être évoquée, il semble néanmoins que c'est dans son ensemble que la symptomatologie schizophrénique se montre peu sensible au traitement. Les hallucinations acoustico-verbales persistantes sous antipsychotiques (clozapine y compris, même si les résultats s'appuient sur un nombre plus restreint d'études) demeurent l'indication préférentielle de la TMS.

La question d'une participation génétique peut se poser, considérant les antécédents psychiatriques du frère aîné de M. R. Il n'a pas été possible d'avoir beaucoup plus de précisions sur le tableau clinique de ce dernier (diagnostic de schizophrénie ? réponse thérapeutique?). Aucun élément ne permet cependant d'avancer qu'il soit aussi sévère que celui du patient.

Il faut aussi considérer l'influence des prises de toxiques, plus ou moins régulières chez M. R. Quelle pourrait être leur part dans la faible efficacité constatée du traitement ?

Comment aussi comprendre les difficultés d'observance thérapeutique qui apparaissent dans le parcours du patient : conséquence d'un déni des troubles ? conséquence de la prise de toxiques ? facteur de résistance (le patient est considéré comme résistant parce qu'il ne prend pas son traitement) ? marqueur de résistance (le patient est inobservant parce qu'il présente une forme résistante) ?

L'entretien avec M. R. ne donne que très peu d'indications sur ces questions de consommation de toxiques et d'inobservance thérapeutique. Il a tendance à la banaliser, minimiser, voire même à la nier.

L'échange avec le psychiatre référent du patient permet d'apporter un certain point de vue. La consommation de cannabis, ancienne chez M. R., s'est peu à peu inscrite dans le mode de vie du patient (fréquentations, relations amicales). Elle vient par la suite interagir avec l'éclosion du trouble schizophrénique : modifiant « en soi » la symptomatologie, en la rendant plus difficile d'accès pour les antipsychotiques ? ou bien en abaissant la biodisponibilité des antipsychotiques par des aspects pharmacocinétiques (interactions au niveau métabolique) ? ...cela reste sujet à discussions. Quant aux difficultés d'observance, elles apparaissent plutôt, pour le psychiatre référent, comme la conséquence d'une symptomatologie persistante : faible conscience des troubles, dissociation, voire symptomatologie productive (hallucinations acoutisco-verbales avec commandes et éléments d'un syndrome d'influence, ou encore interprétations délirantes autour des traitements).

2.5. Monsieur O.

M. O. est un homme de 32 ans, né en Mars 1981.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, les parents de M. O. vivent ensemble au domicile familial.

M. O. est l'aîné d'une fratrie de trois enfants. Les contacts ne semblent maintenus qu'avec un seul de ses frères.

Il n'y a pas d'antécédent psychiatrique retrouvé dans la famille.

Sur le plan scolaire, M. O. suit un parcours en milieu ordinaire jusqu'en classe de Seconde. Débutent alors des troubles du comportement à type d'agressivité en vers les autres jeunes de l'établissement. Après un échec au Baccalauréat, M. O. prépare un CAP de topographe. Ses troubles psychiques ne lui permettront cependant pas de mener à terme sa préparation et d'obtenir son diplôme.

M. O. ne travaille actuellement pas. Il poursuit, selon ses dires, une formation en informatique sur Saint-Herblain. Il n'a pas donné plus de précisions aux équipes psychiatriques de secteur qui le suivent. M. O. perçoit l'AAH.

Le maintien dans un appartement autonome reste compliqué pour M. O. Il aurait dernièrement dû quitter le logement qu'il occupait du fait de dégradations et de loyers impayés (malgré l'accompagnement par la mesure de protection ?). Il serait actuellement hébergé chez ses parents et chez des amis.

Majeur protégé, M. O. est sous mesure de curatelle renforcée.

Sur le plan affectif, M. O. est célibataire, sans enfants.

Parcours psychiatrique.

2002 La prise en charge psychiatrique remonte à Juillet 2002. M. O. est alors âgé de 21 ans. Un épisode d'agitation aiguë entraîne une première hospitalisation en HDT sur le CHS de La

Roche-sur-Yon. M. O. se montre fortement dissocié dans un contexte de prises de toxiques majorées depuis environ 2000. Il est rapporté la notion de tentative de suicide médicamenteuse, sur un vécu hallucinatoire avec angoisses de morcellement.

Au cours de l'hospitalisation, le cours de la pensée est altéré de manière importante avec un délire de persécution. M. O. montre par ailleurs une importante charge anxieuse.

Une alliance thérapeutique se crée peu à peu. Un traitement par **Rispéridone** (jusqu'à 8 mg/jr) est progressivement instauré. La symptomatologie délirante s'atténue. On observe aussi une amélioration du contact, plus en lien avec la réalité.

Une certaine participation thymique transparait aussi dans le tableau clinique : tentative de suicide, tristesse de l'humeur sous-jacente. Un traitement par **Mirtazapine** (30 mg/jr) est mis en place. Il est associé à de l' **Alprazolam** (1,5 mg/jr) face à la forte composante anxieuse de la symptomatologie.

L'hospitalisation à temps complet se termine en Septembre 2002. La mesure d'HDT se poursuit sous la forme d'une « sortie d'essai », qui n'est levée qu'en Janvier 2003. Un relais est mis en place sur l'HDJ de secteur.

M. O. reprend rapidement sa consommation de cannabis à l'extérieur de l'hôpital. Sur l'HDJ, le contact reste distant. M. O. peut se montrer particulièrement angoissé par moments. Le patient rapporte lors des consultations de suivi un vécu hallucinatoire acoustico-verbal, mais peu envahissant. M. O. explique que les voix ne le dérangent pas. Elles lui permettent au contraire d'écrire des chansons. Le patient nie toute hallucination visuelle, mais son comportement et les observations extérieures suggèrent le contraire.

2003 M. O. est à nouveau hospitalisé en Juin et Juillet 2003 pour des troubles du comportement (agressivité au domicile familial). Il est alors âgé de 22 ans. Ses parents rapportent une mauvaise observance de son traitement et la persistance d'une prise de toxiques.

M. O. se présente très dissocié avec de nombreux barrages. Le discours est délirant, sur des thèmes essentiellement persécutatoires et des mécanismes probablement hallucinatoires. Son comportement est marqué par l'impulsivité et des attitudes d'écoute.

Le traitement est remis en place à l'identique : **Rispéridone** (8 mg/jr), **Mirtazapine** (30 mg/jr) et

Alprazolam (1,5 mg/jr). Le tableau clinique s'atténue alors progressivement : amendement des idées délirantes et critique partielle des troubles, permettant la sortie d'hospitalisation et la poursuite des soins en ambulatoire (consultations médicales)... sans mesure de contrainte associée.

Lors du suivi médical ambulatoire, M. O. se plaint du traitement. Il rapporte des effets secondaires à type de somnolence et de « difficultés articulaires ». Le patient reste par ailleurs dans un déni de ses troubles : « *c'est le traitement qui me rend fou* ».

En rupture de traitement, le patient est réhospitalisé dès Août 2003 pour une décompensation psychotique avec troubles du comportement. Ces derniers se manifestent par une hétéro-agressivité et une bizarrerie du comportement. Ils sont sous-tendus par une dissociation psychique et des idées délirantes de persécution, sur des mécanismes hallucinatoires.

La **Rispéridone** est majorée jusqu'à une posologie de 12 mg/jr. Le traitement antidépresseur est modifié pour de la **Sertraline** (75 mg/jr). Ceci afin d'envisager une meilleure efficacité sur le retentissement thymique de l'envahissement psychotique du patient.

La reprise du suivi ambulatoire (consultations médicales) est organisée à sa sortie d'hospitalisation.

M. O. entreprend une formation professionnelle courant Septembre 2003 mais se plaint de difficultés de concentration et de troubles de l'attention. L'observance du traitement reste toujours assez aléatoire. Il semble persister une activité délirante à minima.

2004 Une HDT est à nouveau nécessaire de Décembre 2003 à Janvier 2004 suite à une décompensation psychotique sur rupture de soins et consommation de toxiques.

M. O. a des propos délirants incompréhensibles. Il présente une dissociation psychique majeure avec des troubles du comportement, une sthénicité et un risque de passage à l'acte. La réinstauration du traitement antipsychotique permet une baisse progressive de la symptomatologie délirante et une critique partielle des troubles.

Une **forme retard de Rispéridone** (une ampoule de 50 mg/ 2 semaines) est instaurée afin d'améliorer la couverture antipsychotique face aux difficultés d'observance médicamenteuse du patient. Par ailleurs, la décision est prise par le psychiatre référent de suspendre les prescriptions

sous forme *per os* pour les mêmes raisons de mauvaise observance thérapeutique. La mesure d'HDT est maintenue sous la forme d'une « sortie d'essai ».

Lors du suivi psychiatrique ambulatoire sur le CMP de secteur en Juin 2004, M. O. se montre toujours dissocié à minima. Un relais est entrepris avec une **forme retard de Zuclopendixol** (trois ampoules de 200 mg/ 2 semaines) et permet une normalisation de la symptomatologie clinique.

L'adhésion aux soins reste plutôt bonne en ambulatoire et semble associée à une baisse de la consommation de cannabis.

La mesure de contrainte (« sortie d'essai » d'HDT) est levée en Septembre 2004.

2006 L'alliance thérapeutique ne tient que difficilement dans la durée. Les venues du patient au CMP pour son injection retard restent aléatoires.

M. O. présente plusieurs décompensations psychotiques au cours de l'été et automne 2006. Il est alors âgé de 25 ans.

Le patient exprime régulièrement ses plaintes quant à la sédation et la prise de poids dues au traitement. La posologie de la **forme retard de Zuclopendixol** est baissée à deux ampoules de 200 mg/ 2 semaines en fin d'année 2006.

2007 Une nouvelle décompensation psychotique entraîne une réhospitalisation en HDT au courant du mois de Mars 2007.

Une réintroduction de la **Rispéridone** est à nouveau essayée en début d'hospitalisation (en vue d'une remise en place de la molécule sous forme retard). Toutefois le traitement semble peu efficace avec reprise d'une symptomatologie hallucinatoire et dissociative. La **forme retard de Zuclopendixol** est réinstaurée à la posologie de trois ampoules de 200 mg/ 2 semaines.

La prise en charge en hospitalisation à temps complet se termine à la fin du mois d'Avril 2007. La mesure de contrainte se poursuit en ambulatoire sous la forme d'une « sortie d'essai » d'HDT.

En ambulatoire, M. O. ne se présente toujours que très aléatoirement pour son injection retard. Cette difficulté d'observance thérapeutique entraîne une réintégration en unité d'hospitalisation à l'automne 2007 avec modification du traitement antipsychotique : une **forme retard de Pipotiazine** (deux ampoules de 100 mg/ 3 semaines) associée à de l' **Olanzapine** (20 mg/jr). Cet

aménagement thérapeutique permet une diminution sensible de la symptomatologie dissociative et délirante.

M. O. est toutefois à nouveau réintégré en Décembre 2007. Cette décision fait suite à une tentative de suicide par Ingestion Médicamenteuse Volontaire (IMV) dans un contexte de recrudescence hallucinatoire acoustico-verbale et cénesthésique. La réinstauration du traitement, à l'identique, permet une amélioration rapide de la symptomatologie avec retour au domicile et poursuite de la prise en charge en ambulatoire.

2008-2010 Le patient est encore réintégré en unité d'hospitalisation pour des conduites suicidaires dans un même contexte de décompensation psychotique en Mars 2008. Le traitement psychiatrique n'est pas modifié : **forme retard de Pipotiazine** (deux ampoules de 100 mg/ 3 semaines) et **Olanzapine** (20 mg/jr).

Une prise en charge ambulatoire sur l'HDJ de secteur est à nouveau travaillée. Parallèlement, un projet de réhabilitation psychosociale est envisagé et se met en place courant 2009. La mesure de contrainte (« sortie d'essai » d'HDT) est alors levée en Janvier 2009.

Le suivi ambulatoire fait état d'une relative stabilisation des troubles. On observe une diminution de l'envahissement délirant. La prise en charge en HDJ est suspendue afin de laisser la place à l'accompagnement socio-professionnel : stage en atelier thérapeutique (conditionnement) prévu dans le cadre du travail de réhabilitation psycho-sociale.

M. O. demeure néanmoins très ambivalent quant à son traitement. Le traitement est parallèlement allégé : **forme retard de Pipotiazine**, baissée une ampoule de 100 mg/ 4 semaines, et **Olanzapine**, diminuée à 10 mg/jr.

2011-2012 M. O. est réhospitalisé d'Août 2011 à Février 2012 pour décompensation psychotique sur consommation de toxiques. Il est rapporté des troubles du comportement à type d'hétéro-agressivité, sous-tendus par un discours délirant à thématique persécutoire et un probable syndrome d'influence. M. O. se montre très instable sur le plan psychomoteur.

En hospitalisation, il présente un délire riche mais peu critiqué avec une importante note dissociative. Il est rapporté un vécu hallucinatoire acoustico-verbal, avec angoisses corporelles et

idées délirantes de persécution. M. O. ne semble pas avoir une réelle conscience de ses troubles. Les suspicions de prise de toxiques malgré le cadre de l'hospitalisation compliquent la prise en charge et rallongent la durée du séjour.

La **forme retard de Pipotiazine** est réaugmentée à trois ampoules de 100 mg/ 3 semaines. L'Olanzapine est relayée par de la **Loxapine** à 200 mg/jr.

Un accompagnement est progressivement réalisé vers un logement autonome en ville. Des Visites à Domicile (VAD) permettent d'observer un relatif bon fonctionnement au quotidien dans l'appartement. L'étayage sur l'extérieur reste cependant important : VAD, visites régulières de la mère et aides ménagères.

Le suivi psychiatrique reste quant à lui des plus précaires. Le patient ne se présente qu'aléatoirement aux rendez-vous médicaux ou infirmiers. L'ordonnance est donc progressivement simplifiée. La Loxapine est arrêtée. Le traitement psychiatrique actuel ne comprend alors plus qu'une **forme retard de Pipotiazine** (trois ampoules de 100 mg / 3 semaines). Ses venues au CMP pour son injection retard restent toutefois des plus irrégulières.

Prise de contact, Février 2013.

M. O. est alors âgé de 31 ans.

Avec l'accord de son psychiatre traitant, je prends contact avec l'équipe infirmière du CMP de La Roche-sur-Yon afin d'envisager un entretien psychiatrique avec M. O. Il est convenu que je me présente au CMP à la date de la prochaine d'injection retard prévue. Il n'y a en effet habituellement pas de rendez-vous fixé, M. O. se présente généralement sur la permanence infirmière de la structure.

Le jour où je me présente sur le CMP, M. O. est malheureusement absent. Il ne viendra pas de toute la journée pour faire faire son injection retard. M. O. change régulièrement de numéro de téléphone et le dernier qu'il a laissé pour contact avec les équipes est non attribué. Il n'est pas joignable et il me sera donc impossible de le rencontrer ce jour là.

Un échange avec les équipes met en évidence la précarité du suivi ambulatoire. Personne n'est étonné de ne pas voir M. O. au jour fixé pour son injection retard.

Les équipes m'apprennent quelques jours plus tard que le patient s'est finalement présenté le lendemain pour son injection retard. Il s'est présenté un peu exalté, avec un discours un peu décousu. L'infirmière qui l'a reçu ce jour là suspecte fortement un contexte de prise de toxiques.

Commentaires.

A quelles notions des troubles schizophréniques résistants la situation clinique de M. O. renvoie-t-elle ? Les problèmes de bonne observance thérapeutique apparaissent, selon le psychiatre référent, au cœur des difficultés de cette prise en charge.

Les mesures de contraintes (« sorties d'essai ») ou la mise en place de traitement sous forme retard n'arrivent que partiellement à stabiliser les troubles de M. O.

La plainte d'effets secondaires aux antipsychotiques est régulièrement évoquée dans le parcours de M. O. : somnolence et « difficultés articulaires » (rigidité dans le cadre d'un syndrome parkinsonien ? dyskinésie ?) puis difficultés de concentration et troubles de l'attention sous rispéridone, prise de poids sous zuclopenthixol puis sous olanzapine.

Il ne semble pas qu'on puisse nier, chez M. O., la réalité des effets secondaires des antipsychotiques. Le lien qui est fait par M. O. avec le traitement apparaît pourtant, pour certaines des plaintes, un peu excessif. La question de mécanismes interprétatifs délirants autour des traitements semble pouvoir, à certains moments de la prise en charge, se poser.

La faible conscience des troubles semble un second facteur important dans les difficultés d'observance thérapeutique chez M. O. Le déni des troubles est en effet mentionné dans le tableau clinique au cours de chaque épisode de décompensation. Même dans les périodes de relative stabilisation symptomatologique, la difficulté à se percevoir malade et nécessitant la prise d'un traitement régulier demeure un aspect majeur du tableau clinique.

Doit-on envisager cette tendance au déni des troubles comme le témoin d'une inefficacité thérapeutique ? Le déni des troubles, avec ses éventuelles constructions délirantes sous-jacentes, apparaît en effet comme une cible thérapeutique légitime.

La prise de toxiques est un autre aspect marquant, qui complique grandement la prise en charge de M. O.

Cause ou conséquence de la faible réponse aux traitements ? La mise à distance des toxiques permet une relative stabilisation des troubles pendant presque deux ans (2009-2010). Les effets psychiques « directs » de la consommation de cannabis sont connus et peuvent contribuer en soi à une décompensation d'ordre psychotique. Les interactions métaboliques contribuant à baisser l'efficacité des antipsychotiques ne peuvent cependant être ignorées. Sous un autre angle, les consommations de toxiques semblent plutôt « répondre », chez M. O., à une symptomatologie psychotique qui apparaît par moment insuffisamment stabilisée : symptomatologie dissociative (notamment sur le plan comportemental), consommations de toxiques dans des contextes de constructions délirantes, envahissement anxieux qui amène à rechercher un apaisement par la consommation de toxiques.

Enfin, il faut aussi considérer l'hypothèse d'une simple comorbidité addictive sans véritable lien avec la symptomatologie schizophrénique en soi... même si elle en représente un facteur aggravant et en complique la prise en charge.

Que penser de la clozapine dans une telle indication ?

M. O. semble en effet répondre aux traitements antipsychotiques... quand il les prend et qu'il est à distance des toxiques. Nous venons de voir que cette réponse au traitement reste discutable et relativement peu satisfaisante : déni des troubles, effets secondaires des médicaments et doute sur la persistance d'une symptomatologie délirante à minima. Un traitement par clozapine semblerait donc légitime.

La réticence à la mise en place de la clozapine dans le cas de M. O. se fonde principalement, pour son psychiatre référent, sur les difficultés d'observance thérapeutique. Le patient semble en effet très loin de pouvoir se conformer au suivi rapproché et exigeant (consultations médicales et NFS régulières, au minimum tous les mois) qu'impose un traitement par clozapine. Malgré les réels bénéfices qu'on peut attendre d'un tel traitement dans cette indication, cela semble représenter un risque trop important pour le praticien en charge de la situation de M. O.

2.6. Mademoiselle R.

Mlle. R. est une femme de 43 ans, née en Janvier 1970.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, les parents de Mlle. R. sont divorcés. La patiente garde toujours des liens très proches avec sa mère. Aujourd'hui entrée en maison de retraite, la mère a longtemps habité dans la même résidence que sa fille (sans qu'elles partagent le même logement).

Mlle. R. est la quatrième d'une fratrie de six enfants.

Il n'y a pas d'antécédent psychiatrique retrouvé dans la famille.

Sur le plan scolaire, Mlle. R. poursuit sa scolarité en milieu ordinaire jusqu'à l'âge de seize ans. Elle interrompt alors sa préparation au CAP de couture. Elle échoue ensuite au Brevet d'Études Professionnelles (BEP) de comptabilité.

Mlle. R. occupe ensuite pendant un an un poste de femme de ménage dans un lycée et une mairie.

Sur le plan affectif, Mlle. R. est célibataire, sans enfants.

Parcours psychiatrique.

Mlle. R. est suivie pour un trouble psychotique depuis 1999, âgée de 29 ans. La prise en charge se déroule pendant de nombreuses années en ambulatoire avec un psychiatre libéral.

2005-2006 Mlle. R. est hospitalisée en psychiatrie pour la première fois à 35 ans, en Décembre 2005 à Saint-Nazaire. Elle adressée par son psychiatre traitant pour insomnies, avec vécu anxieux majeur et idées suicidaires. Il est rapporté un vécu hallucinatoire à thématique persécutrice évoluant de longue date.

Un traitement antipsychotique par **Amisulpride** à 400 mg/jr est prescrit. Le traitement comprend aussi 125 mg/jr de **Cyamémazine** afin de répondre à une composante anxieuse du tableau clinique. Enfin du **Zopiclone** (7,5 mg le soir au coucher) contribue à apaiser les troubles du

sommeil.

La patiente s'apaise rapidement et les angoisses régressent. Mlle. R. quitte l'hospitalisation au bout de deux semaines, avec le projet d'un accompagnement sur l'HDJ de secteur.

Malheureusement, la patiente interrompt rapidement son traitement. Mlle. R. est réhospitalisée en Janvier 2006 avec une recrudescence de la symptomatologie psychotique. Elle se présente alors délirante à thématique persécutoire sur un mécanisme essentiellement hallucinatoire.

La symptomatologie répond plutôt bien à la reprise du traitement. Mlle. R. regagne rapidement son domicile après une quinzaine de jours d'hospitalisation. Le relais de la prise en charge en ambulatoire se fait auprès de son psychiatre traitant libéral. Une période d'essai d'un mois sur l'HDJ tente de se mettre en place mais ne tient pas dans la durée.

2007-2008 Mlle. R. est reçue en consultation médicale sur le CMP de secteur en Septembre 2007. Il semble que elle ait interrompu son suivi avec son psychiatre traitant. L'observance thérapeutique est aléatoire : la patiente dit ne pas prendre l'Amisulpride, mais aurait poursuivi la Cyamémazine et le Zopiclone.

Elle se présente délirante, persécutée, hallucinée et interprétative. On note une forte charge anxieuse associée.

Un traitement antipsychotique par **Risperidone** à 4 mg/jr est instaurée en ambulatoire. Ce traitement est toujours associé à la **Cyamémazine** et au **Zopiclone** sans changement de posologie.

La situation n'est rapidement plus tenable en ambulatoire. Mlle. R. est à nouveau hospitalisée en Novembre 2007.

A son admission, elle a une présentation incurie. Elle est de mauvais contact, très méfiante. Elle se présente triste, avec des pleurs. Elle rapporte une interprétation délirante à thématique persécutoire d'un vécu hallucinatoire : « *ils rentrent chez moi car je mets des boîtes de médicaments derrière la porte et, quand je rentre, elles sont déplacées* », « *ils ont abîmé les vêtements, ils mettent de l'eau de Javel dans mes placards* ». Aucune critique de ces idées délirantes n'est possible. L'adhésion à ces idées délirantes est forte.

L'alliance thérapeutique est difficile à établir en hospitalisation : « *on me drogue* », « *les médicaments sont prescrits pour me faire grossir* ».

La **Rispéridone**, progressivement majorée jusqu'à 8 mg/jr, permet une certaine abrasion avec enkystement du délire. Reconnaisant la prise aléatoire du traitement *per os* au domicile, Mlle. R. accepte la mise en place d'une **forme retard de Rispéridone** (une ampoule de 50 mg/ 2 semaines).

Une certaine participation thymique est notée dans la présentation plutôt triste de la patiente. En réponse, un traitement antidépresseur par 50 mg/jr de **Sertraline** est instauré.

Sa prescription maintient la **Cyamémazine** et le **Zopiclone**.

La patiente semble progressivement moins anxieuse, plus détendue et posée. Une prise en charge en HDJ est accompagnée à partir de l'unité d'hospitalisation. Mlle. R. peut alors s'investir sur quelques activités. L'hospitalisation se termine en Janvier 2008 avec un relais sur l'HDJ et le CMP de secteur.

Malgré une relative bonne observance thérapeutique (injection d'antipsychotique sous forme retard par une infirmière au domicile) Mlle. R. décompense en Juin 2008. Elle est donc à nouveau hospitalisée.

La patiente est très tendue à son entrée avec une importante charge anxieuse. Elle présente un vécu délirant à thématique persécutoire intense et très envahissant. Aucune critique ou mise à distance n'est possible. On note une forte tonalité thymique avec des éléments dépressifs associés : idées de mort (sans idées suicidaires exprimées), désespoir, idée d'incurabilité. Le contact reste pauvre avec une symptomatologie négative marquée.

Au cours de l'hospitalisation, la thymie reste très fragile avec une réactivation très rapide de la symptomatologie délirante lors des phases dépressives. Le traitement antidépresseur est modifié : la **Mirtazapine** (30 mg/jr) prend le relais de la Sertraline.

La **forme retard de Rispéridone** est renforcée à 25 mg + 50 mg, toutes les deux semaines.

Le traitement par **Cyamémazine** et **Zopiclone** se poursuit.

Mlle. R. demeure toutefois accessible à la réassurance. Une resocialisation progressive est possible au sein de l'unité d'hospitalisation. L'apaisement de la charge anxieuse permet une disparition des passages délirants et une amélioration du contact, avec un accès à l'humour lors des échanges.

L'hospitalisation se termine en Juillet 2008, avec un relais ambulatoire vers le CMP de secteur.

2009 Mlle. R. est hospitalisée en Juin 2009 en service de réanimation suite à une tentative de suicide grave par défenestration. Le contexte est probablement délirant : persécutée par le voisinage, entend des voix, etc. La fracture fémorale bilatérale qui en résulte est prise en charge en orthopédie. Le tableau clinique se complique malheureusement par un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique sur dissection carotidienne bilatérale post-traumatique avec hémiplégie droite séquellaire.

La patiente est orientée pour la suite des soins en centre de réadaptation. La prise en charge psychiatrique se poursuit par les équipes du centre en liaison avec le service de psychiatrie de secteur.

Le traitement antipsychotique est repris : **Rispéridone** *per os*, progressivement augmentée jusqu'à 10 mg/jr. Un traitement antidépresseur est à nouveau instauré : **Escitalopram** (10 mg/jr). Un traitement par **Zopiclone** continue de prendre en charge les plaintes de la patiente autour de son sommeil.

2010 En Mai 2010, le suivi rapporte une majoration de l'envahissement délirant à tonalité persécutoire : « *on me ment, je suis grosse* », « *il ne faut pas que je grossisse* ». Mlle. R. refuse de manger et s'amaigrit. Le contact se détériore lors des entretiens. La patiente se montre opposante. Les équipes du centre de réadaptation rapportent des épisodes d'agitation et une certaine instabilité psychomotrice.

La Rispéridone est arrêtée et relayée par de l' **Halopéridol** (2,5 mg/jr). Le traitement antidépresseur par **Escitalopram** est augmenté à 20 mg/jr. Le traitement hypnotique par **Zopiclone** reste prescrit.

L'évolution est rapidement favorable. L'humeur de Mlle. R. semble plus positive. La patiente semble plus détendue. Elle participe plus activement à ses soins et sa rééducation. Il est cependant toujours noté un vécu délirant concernant son poids et son alimentation. Le contact reste bon, avec des traits d'humour possibles dans l'échange. Mlle. R. semble plutôt apaisée, peu angoissée.

En Septembre 2010, une symptomatologie subdélirante à minima, peu envahissante, persiste. La posologie de l' **Halopéridol** est donc augmentée de 2,5 à 3,5 mg/jr. A la même période, Mlle. R.

présente des idées suicidaires importantes avec risque de passage à l'acte, suite à l'absence de sa mère à une visite annoncée au centre. Une hospitalisation en unité de psychiatrie est mise en place à partir du centre de réadaptation.

La patiente est réticente, voire méfiante et opposante aux soins. Il est retrouvé une tonalité thymique franche d'allure dépressive. Cette dernière est sous-tendue par des idées délirantes de persécution sur une symptomatologie hallucinatoire acoustico-verbale. Le traitement antipsychotique est majoré jusqu'à 17 mg/jr d' **Halopéridol**. Un traitement par **Cyamémazine** y est associé pour potentialiser l'action anxiolytique et antiproductive. L'antidépresseur n'est pas modifié et est poursuivi à l'identique.

La relative efficacité du traitement mis en place permet un retour au centre en Novembre 2010, après un mois d'hospitalisation en psychiatrie.

Le suivi psychiatrique ambulatoire montre une certaine stabilisation thymique et un enkystement du vécu délirant.

Mlle. R. présente plutôt un bon contact, généralement souriante. Un noyau délirant est toujours présent, mais peu envahissant.

La patiente refuse la proposition d'une forme retard d'Halopéridol.

2011 Mlle. R. fait un nouveau passage à l'acte suicidaire en Juillet 2011. Elle essaye de se jeter à l'eau avec son fauteuil roulant. Un vécu délirant est probablement associé : Mlle. R. semble convaincue qu'on lui vole ses vêtements.

La patiente est à nouveau hospitalisée dans le service de psychiatrie de secteur sur Saint-Nazaire.

Elle se présente plutôt triste et mutique dans les premiers temps. Le traitement antidépresseur par **Escitalopram** est augmenté à 30 mg/jr.

Sur le plan antipsychotique l' **Halopéridol** est augmenté jusqu'à 20 mg/jr. Il est cependant observé une persistance des idées délirantes, même si ce n'est qu'à minima. De façon rétrospective, les cliniciens constatent une certaine inefficacité des antipsychotiques successivement envisagés dans la prise en charge antérieure de la patiente : Amisulpride, Risperidone puis Halopéridol.

La décision est donc prise de relayer l'Halopéridol par de la **Clozapine**. La posologie sera

augmentée jusqu'à 200 mg/jr. Une amélioration clinique est rapidement notable, tant sur le plan de l'humeur que du contact et des idées délirantes de persécution. Les effets secondaires à type de sialorrhée et de constipation régressent peu à peu. La patiente rentre progressivement de mieux en mieux en relation avec les autres patients de l'unité.

Ce traitement reste associé à une prescription de **Cyamémazine** et de **Zopiclone**, à visée respectivement anxiolytique et hypnotique.

La patiente quitte l'unité d'hospitalisation au bout d'un mois, en Août 2011, pour reprendre sa prise en charge au centre de réadaptation.

La poursuite du suivi psychiatrique ambulatoire met en évidence l'efficacité du traitement par Clozapine. Mlle. R. est moins envahie par ses idées délirantes. Elles restent néanmoins persécutées à minima, convaincue qu'on lui vole son tabac. Le traitement par **Clozapine** est progressivement augmenté jusqu'à 300 mg/jr pour un meilleur contrôle de la symptomatologie. Les idées suicidaires sont absentes. La patiente est de bon contact. Des relations avec les autres patients du centre de réadaptation deviennent possibles et se passent de mieux en mieux. La patiente se montre aussi plus participative à sa rééducation : elle marche de plus en plus et peut s'aider d'un déambulateur.

2012 Un hébergement en Maison d'Accueil Spécialisée (MAS) est progressivement travaillé avec Mlle. R. en début d'année 2012. L'adhésion au projet est difficile à obtenir. Mlle. R. se montre ambivalente quant à son acceptation et sa participation au projet.

Un premier séjour d'essai se déroule sur les mois de Mai-Juin 2012 dans une structure de la région. Ce dernier se passe plutôt bien. Le retour qui en est fait est globalement positif. Mlle. R. demeure stable sur le plan psychiatrique.

Le deuxième séjour en MAS en Septembre 2012 est beaucoup plus compliqué. Mlle. R. est agitée à son arrivée et tente de fuger. La patiente explique son comportement aux motifs qu'une barre d'aide des toilettes n'est pas située du bon côté et que la télévision ne fonctionne pas. Le projet est donc interrompu. Un accueil sur l'appartement thérapeutique du centre de réadaptation est envisagé et actuellement travaillé avec la patiente.

Sur le mois d'Octobre 2012, Mlle. R. présente une discrète majoration des idées délirantes. Elle semble persécutée par l'équipe de nuit. Le traitement par **Clozapine** est augmenté à 325 mg/jr.

Examen psychiatrique, Février 2013.

J'examine Mlle. R. au CMP de secteur sur Saint-Nazaire. Elle vient dans le cadre de ses consultations de suivi avec son psychiatre traitant.

Mlle. R. présentait, sur le plan somatique, des douleurs résiduelles au genou gauche. Elle a donc subi une intervention chirurgicale en fin d'année 2012. Elle se présente à la consultation en fauteuil roulant. Sa jambe gauche est immobilisée par une attelle. La patiente rapporte cependant une amélioration sur le plan de la douleur. Elle semble plutôt satisfaite de l'intervention. Une reprise des appuis est prévue pour le mois suivant.

La patiente reste calme lors de l'entretien. Mlle. R. semble plutôt détendue, souriante par moments.

Elle est âgée de 43 ans.

La thymie est plutôt bonne. Il n'y a pas ni idées noires, ni idées suicidaires exprimées ce jour-là. Il n'est pas observé de syndrome dépressif caractérisé.

Le contact est bon. Le discours est cohérent et adapté. Mlle. R. se montre accessible à l'humour.

Il n'y a pas d'envahissement délirant du discours. Mlle. R. ne rapporte pas de vécu hallucinatoire.

Il n'est pas observé non plus de symptomatologie dissociative majeure.

- Score CGI-S = 3-4
- Score BPRS-18 = 38
- Scores PANSS, P=12 N=14 et G=33
- Score GAF = 60

La diminution de sa consommation de tabac semble un enjeu important pour Mlle. R. Elle fume autour de deux parquets/jr et exprime ses difficultés pour baisser le niveau de cette consommation. Il n'est pas retrouvé d'arguments pour la prise d'autres toxiques.

Son traitement est prescrit par le centre de réadaptation. La prise se fait en institution. L'observance ne semble pas actuellement un souci majeur dans la prise en charge de Mlle. R. Sur le plan psychiatrique, le traitement reste géré par les médecins du centre de réadaptation, sur avis du psychiatre traitant. Il comprend :

- **Clozapine**, 325 mg/jr
- **Escitalopram**, 30 mg/jr

Commentaires.

On n'a que peu de précisions sur le début des troubles de la patiente. Il faut néanmoins faire le constat qu'elle a longtemps été suivie en ambulatoire par un psychiatre libéral. Ceci implique un certain contrôle de la symptomatologie avec une relative stabilisation des troubles. Au début du suivi sur le secteur, le tableau clinique Mlle. R. répond ensuite relativement bien aux antipsychotiques.

Ce n'est qu'en 2011, après douze années de suivi, que la notion de résistance est évoquée et un traitement par clozapine envisagé. On peut donc légitimement parler de résistance secondaire.

Le parcours de la patiente est fortement marqué par la répétition de passages à l'acte suicidaires.

Le contexte délirant est régulièrement souligné. Ces passages à l'acte ne seraient-ils que la conséquence d'idées délirantes et un vécu hallucinatoire trop envahissants ? Est-ce en soit un témoin de l'inefficacité des traitements antipsychotiques ?... donc de résistance au traitement ?

Une certaine participation thymique de tonalité dépressive est cependant notée à plusieurs reprises dans le tableau clinique. Elle semble un élément important à prendre en compte dans l'interprétation du cas de Mlle. R.

La question se pose donc, pour le psychiatre référent, d'un syndrome dépressif caractérisé associé... justifiant alors la prescription d'un traitement antidépresseur. L'intensité de la symptomatologie dépressive et la gravité des passages à l'acte suicidaires chez Mlle. R. explique, toujours pour le psychiatre référent, la poursuite au long cours et la posologie élevée (dose

maximale de l'AMM de l'escitalopram = 20 mg/jr).

Le recul avec la clozapine n'est qu'à peine de deux années chez Mlle. R. Cela peut paraître un peu limité pour formellement se prononcer sur l'efficacité du traitement chez la patiente. Le psychiatre référent note néanmoins une nette diminution de l'envahissement délirant.

Il faut par ailleurs pointer l'absence de passage à l'acte suicidaire chez Mlle. R. sur les deux années de mise en place de la clozapine. Le recul est certes limité, mais il semble intéressant de mettre ces observations en perspective : deux passages à l'acte suicidaires graves sur les deux années précédentes et crises suicidaires (dans le sens d'idées suicidaires marquées avec importante charge anxieuse) répétées depuis le début des troubles. Ce constat est mis en avant par le psychiatre de Mlle. R. pour asseoir l'efficacité et les bénéfices du traitement chez la patiente. Ceci est à mettre en lien avec l'effet protecteur vis-à-vis des comportements ou idées suicidaires, régulièrement mis en avant dans la littérature sur la clozapine.

2.7. Monsieur D.

M. D. est un homme de 42 ans, né en Octobre 1970.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, les parents de M. D. se sont séparés en 2001. Le patient avait 31 ans. Son père habite en région parisienne, tandis que sa mère s'est installée sur Nantes.

M. D. est l'aîné d'une fratrie de six enfants.

Un oncle paternel est mort par suicide. M. D. le décrit comme « marginal », vivant seul et renfermé sur lui même. Nous n'avons pas notion de diagnostic ou de suivi psychiatrique pour cet oncle. Une arrière grand-mère paternelle s'est également suicidée, assez jeune, vers l'âge de trente ans. Il n'y a pas d'informations plus précises quant à l'existence d'une pathologie mentale diagnostiquée chez cette femme.

Sur le plan scolaire, M. D. suit un parcours en milieu ordinaire. Il est rapporté un désinvestissement scolaire à partir de la classe de Seconde. Il change alors plusieurs fois d'établissement scolaire pour troubles du comportement (il a, par exemple, bouché toutes les serrures de l'établissement). Il parvient néanmoins jusqu'en classe de Terminale mais ne se présente pas au Baccalauréat. M. D. interrompt ses études supérieures après un premier semestre à l'école des Beaux-Arts.

Il a ensuite un parcours d'errance, ne passant qu'épisodiquement au domicile familial.

Sur le plan professionnel, M. D. a eu différentes activités : maçon, peintre en bâtiment, serveur, main d'œuvre pour les vendanges, dessinateur-maquettiste chez un cuisiniste, etc. Les troubles psychiatriques ont néanmoins grandement perturbé son parcours professionnel. M. D. n'a jamais pu avoir une activité professionnelle stable ou continue, sur le long terme.

Le patient ne travaille actuellement pas. Il perçoit l'AAH.

M. D. vit à ce jour de manière autonome dans son logement.

Majeur protégé, M. D. est sous mesure de tutelle. Une démarche est en cours, soutenue par son psychiatre traitant, pour alléger le dispositif vers une mesure de curatelle renforcée.

Sur le plan affectif, M. D. est actuellement en couple avec une amie. Le patient s'est un temps posé la question d'emménager avec sa compagne, mais ils gardent pour l'instant chacun leur logement.

M. D. n'a pas d'enfants.

Parcours psychiatrique.

1998 Selon les parents de M. D., les premiers troubles remonteraient à 1998. Le patient a alors 28 ans. Il est rapporté de nombreuses crises « clastiques » au domicile familial. Le dialogue est très perturbé avec ses parents. M. D. peut se montrer violent verbalement. Sur le plan comportemental, il s'emporte fréquemment et peut casser des objets.

Une consommation de toxiques (cannabis, autres ?) est rapportée par les parents.

M. D. refuse à plusieurs reprises de rencontrer un médecin psychiatre.

1999 M. D. est accompagné par son père en 1999 à l'hôpital psychiatrique de secteur, en région parisienne.

Le patient est hospitalisé avec son accord, mais ne peut en préciser le motif... « *j'étais fatigué* ». L'hospitalisation ne dure qu'une dizaine de jours. Elle est probablement écourtée par une fugue du service de la part du patient.

On ne retrouve pas la notion de traitement ou suivi psychiatrique en l'ambulatoire.

L'entourage rapporte un vécu hallucinatoire acoustico-verbal chez M. D. Ce dernier leur explique qu'il entend des voix. Il interpelle des personnes dans la rue en croyant qu'elles viennent de lui adresser la parole. Il semble souvent se sentir menacé.

Si une consommation de cannabis peut être suspectée par moments, la problématique de M. D. semble dépasser le simple cadre de la prise de toxiques.

2003-2005 M. D. agresse une femme dans le métro de Lyon en Février 2003. Il est hospitalisé en psychiatrie sous une mesure d'Hospitalisation d'Office (HO). Le patient est alors âgé de 32 ans.

À propos de son passage à l'acte, il explique : « *J'ai eu une drôle d'impression vis-à-vis d'une*

personne, alors ma main s'est avancée et je l'ai comme caressée... ce n'était pas une gifle ». Il semble s'être senti menacé par le regard de cette femme.

Il tient des propos délirants à thématique mystique. Il explique « qu'il voyage à travers la France depuis quelques années pour remplir une mission, sans doute divine ». Il évoque ses voyages « comme une quête artistique et mystique, à la recherche d'un paradis terrestre où il pourrait enfin s'installer et s'adonner à l'art ». Il semble « manifestement fuir des persécuteurs flous, pas clairement identifiés ».

Le tableau clinique ne semble alors pas en lien avec une prise de toxiques.

On retrouve la notion d'un traitement par **Amisulpride** (jusqu'à 800 mg/jr) et **Lévomépromazine** (75mg/jr).

L'accroche aux soins apparaît très difficile : « il est relativement calme en hospitalisation mais ne comprend pas du tout les raisons de son hospitalisation, banalisant les faits ». « Il considère son hospitalisation comme une étape qui lui permet de se reposer, de manger et de faire sa lessive ». Le traitement ayant permis la disparition des troubles du comportement, la mesure d'HO est levée. Il n'a cependant pas été possible pour les équipes soignantes de construire un relais ambulatoire chez un patient en errance qui paraît « incapable de se sédentariser pour le moment ».

M. D. est victime d'un accident de la voie ferrée à la gare de Redon en Mai 2003. Devant un tableau d'ischémie post-traumatique des membres inférieurs M. D. doit être amputé des deux jambes.

Le contact apparaît par la suite plutôt fermé. Le patient semble réticent. Il reste quasi mutique lors des rencontres avec les équipes de psychiatrie de liaison qui interviennent au sein du service de chirurgie. Un traitement antipsychotique est mis en place : **Rispéridone** (4 mg/jr) et **Cymémazine** (75 mg/jr).

M. D. est appareillé avec des prothèses aux deux jambes. Il est ensuite transféré en Juillet 2003 dans un service de rééducation sur la région d'Angers.

Le contexte de l'accident reste difficile à préciser avec le patient : « *J'ai sauté du train en marche, car je n'avais pas de billet* ». La mère rapporte que son fils aurait évoqué, avec elle, avoir entendu des voix lui disant de sauter. Quand il est interrogé là dessus, M. D. nie complètement.

Un traitement psychiatrique aurait été prescrit mais n'est pas documenté dans le dossier. M. D. ne le poursuit pas à sa sortie du centre de rééducation en Octobre 2004.

Il s'installe alors près de sa mère, sur Nantes. Cette dernière décrit rapidement des crises de violence verbale avec bris d'objets au domicile. Le contact apparaît très réticent, sans dialogue possible. Les propos de M. D. semblent de plus en plus incompréhensibles, avec des néologismes. Il vit dans le noir, s'alimente mal. La mère suspecte un vécu hallucinatoire. Son fils lui aurait parlé de voix : « *Je ne sais pas ce que celui-là me veut* ».

M. D. est donc adressé aux Urgences Médico-Psychologiques (UMP) du CHU de Nantes par sa mère. Le contact apparaît bizarre, méfiant et discordant. Le comportement du patient laisse transparaître un certain maniérisme. Le patient reste néanmoins dans le déni de ses troubles et refuse les soins. Avec la demande de sa mère, M. D. est hospitalisé en HDT en Décembre 2004 dans le service de psychiatrie de secteur.

Les soins sont difficiles : M. D. se montre très opposant à la prise en charge, dans le déni des troubles. Un traitement par **Olanzapine** (15 mg/jr) arrive néanmoins à se mettre en place et permet une sortie d'hospitalisation en Janvier 2005.

Le suivi se poursuit en ambulatoire par des consultations médicales sur le CMP de secteur. L'alliance thérapeutique reste de mauvaise qualité avec une opposition aux soins persistante. Il interrompt les soins en Mars 2005.

2006 La mère de M. D. s'inquiète en début d'année 2006 d'une rupture de contact avec son fils. Ce dernier ne veut plus lui parler. Elle est aussi alertée par les voisins qui évoquent des troubles du comportement (hurlements) à son domicile. L'intervention des pompiers permet de conduire M. D. aux urgences.

M. D. est à nouveau hospitalisé en service de psychiatrie en HDT en Février 2006. Le tableau clinique semble similaire à celui de la précédente hospitalisation. M. D. se présente calme, mais bizarre dans son contact. Il reste très réticent dans l'échange. Le patient montre une discordance importante : bizarrerie, étrangeté des propos, réponses à côté, rires immotivés. Il n'y a ni délire exprimé, ni vécu hallucinatoire rapporté.

Un traitement par **Olanzapine** est réintroduit. La posologie est majorée à 20 mg/jr.

L'hospitalisation se déroule par la suite sans trouble du comportement majeur. Des permissions se déroulent sans difficultés particulières. M. D. reste calme. Il sort donc d'hospitalisation fin Mars 2006.

Un suivi ambulatoire tente de se mettre à nouveau en place. M. D. l'interrompt néanmoins rapidement avec un déni des troubles et une tendance à la rationalisation morbide.

Un repli social semble peu à peu se dégager du tableau clinique. M. D. n'a que très peu d'échanges, même avec son entourage proche. Il évoque un sentiment de solitude, pensant que tout vient de l'autre et non de lui. C'est en tout les cas le sens qu'il met rétrospectivement à son mal-être.

2008-2010 M. D. présente des difficultés de comportement à son domicile : ne paye pas régulièrement son loyer, menace et insulte les voisins. Une mesure d'expulsion est prononcée en Mai 2008, mais son exécution reste en attente.

M. D. met volontairement le feu à son appartement en Septembre 2008. Une mesure d'HO est mise en place devant un contexte manifestement délirant.

Un certificat médical précise : « M. D. a mis le feu dans le hall de son immeuble et a ouvert les vannes de gaz. Quatre familles ont été relogées du fait de la destruction de leur appartement. [... M. D.] voulait donner une mort spirituelle ». Le voisinage est manifestement persécuteur pour M. D. qui semble avoir cherché, par son geste, à se venger. Une expertise psychiatrique conclut ultérieurement à son irresponsabilité pénale.

M. D. est alors âgé de 38 ans.

En hospitalisation, le patient ne critique pas ses actes. Il dénie toute symptomatologie hallucinatoire au moment des faits. M. D. reste de contact fermé. Il se montre réticent, voire même hermétique lors des entretiens. Il refuse toute activité et tout contact avec les autres patients. Son attitude et son comportement suggèrent aux équipes des idées délirantes de thématique probablement mégalomane avec éléments de persécution sous-jacents non exprimés.

Une tension interne majeure semble au premier plan de la présentation clinique. Un traitement

par **Rispéridone** est mis en place jusqu'à 12 mg/jr mais se révèle sans efficacité majeure. Un relais est fait avec de l' **Halopéridol**, jusqu'à 15 mg/jr.

M. D. fugue lors d'une sortie dans le parc de l'établissement psychiatrique en Octobre 2008. Il est rapidement réintégré dans l'unité. Le contact continue cependant à se détériorer : opposant aux soins, il profère des menaces de mort sur son psychiatre référent et il refuse de s'alimenter tant qu'il n'a pas de date de sortie.

M. D. est adressé en UMD de Janvier à Juillet 2009.

Le patient se montre tout d'abord très hostile et méfiant vis-à-vis du personnel soignant. Les entretiens et les échanges sont impossibles. L'augmentation de la médication permet une évolution lentement favorable : posologie augmentée de l'Halopéridol et Cyamémazine à visée antiproductive et sédative.

M. D. se montre progressivement plus ouvert, plus souriant. Les équipes soignantes notent une nette amélioration de son état psychique. Le patient montre un respect de l'autre ainsi que des règles de fonctionnement de l'unité. Le contact reste néanmoins distant avec les autres patients. M. D. semble se tenir quelque peu à l'écart. Lors des entretiens, il garde une certaine réticence et n'aborde que très rarement des sujets personnels.

En l'absence de troubles majeurs du comportement, M. D. réintègre l'unité d'hospitalisation de psychiatrie sur Nantes en Juillet 2009 avec le traitement antipsychotique suivant : **Halopéridol** (25 mg/jr) et **Cyamémazine** (225 mg/jr).

À Nantes, M. D. se présente plus fermé de contact. Il devient plus hermétique. Il se montre clairement hostile à l'instauration d'une forme retard de traitement antipsychotique. La décision est alors prise de l'instauration d'un traitement par **Clozapine**. La posologie est progressivement augmentée jusqu'à 400 mg/jr.

Le contact s'améliore alors peu à peu. On observe une stabilisation progressive de la symptomatologie. Cette amélioration clinique permet alors d'accompagner M. D. dans sa démarche de recherche de nouveau logement.

Un projet se construit alors vers une sortie avec retour à son nouveau domicile. Cette dernière s'intègre dans le cadre d'une sortie d'essai d'HO. L'hospitalisation à temps plein se termine en Mars 2010.

La prise en charge ambulatoire comprend un suivi appuyé, sur le CMP : consultations médicales, entretiens infirmiers, préparation d'un semainier et VAD.

2011-2012 La mesure de contrainte ainsi qu'une certaine efficacité du traitement antipsychotique permettent une bonne stabilisation, sur l'ambulatoire, de l'état clinique du patient.

Sur le plan symptomatologique, M. D. n'a ni idées délirantes, ni hallucinations. Le patient peut se montrer un peu fermé ou un peu plus distant de contact au début de ce suivi ambulatoire. Le contact reste par la suite de bonne qualité. M. D. semble plus ouvert dans l'échange. Certaines consultations montrent un certain accès à l'humour. Pendant ce suivi le patient ne montre pas de désorganisation psychique majeure. Il reste cohérent et adapté dans son discours et son comportement.

Il n'est, par ailleurs, retrouvé ni envahissement anxieux, ni participation thymique au tableau clinique.

Une bonne observance thérapeutique est possible et tient dans le temps : M. D. maintient son suivi psychiatrique de manière régulière et continue. Il est à l'heure à tous ses rendez-vous infirmiers et médicaux. Il semble suivre régulièrement son traitement par Clozapine. Ce dernier se maintient à une posologie de 400 mg/jr.

Une synthèse des équipes du CMP observe, en Juin 2012, l'évolution favorable et la stabilisation de l'état clinique de M. D. Le patient gère son traitement seul et de manière adaptée. La décision est prise de mettre fin au suivi infirmier de secteur. La mesure de contrainte se poursuit néanmoins (programme de soins dans le cadre de Soins psychiatriques sur Décision du Représentant de l'État, SDRE). La prise en charge continue par un suivi en consultations médicales régulières.

Examen psychiatrique, Février 2013.

Je prends contact avec M. D. par l'intermédiaire de son psychiatre traitant. Ce dernier lui présente mon projet de thèse et lui fait part de mon souhait de le rencontrer. Je fixe par téléphone un rendez-vous avec M. D. dans les bureaux de consultation du service de psychiatrie de secteur. M. D. se présente à l'heure au rendez-vous.

Le patient a alors 42 ans. Amputé et porteur de prothèse aux deux jambes, il se déplace avec deux béquilles. Il me suit néanmoins très aisément sur les quelques mètres jusqu'au bureau de consultation. Sa présentation est correcte, plutôt soignée.

M. D. se montre calme et posé lors de l'entretien. Son visage reste plutôt souriant.

Le contact est globalement bon et plutôt chaleureux. Il n'y aucune idée délirante ou vécu hallucinatoire rapportés dans le discours. M. D. ne se montre pas non plus désorganisé sur le plan psychique.

La thymie est correcte et stable. Le patient n'exprime ni idées noires, ni idées suicidaires. Il n'exprime ni tristesse, ni perte de l'élan vital, ni aboulie, ni anhédonie. Il ne se plaint ni de troubles du sommeil, ni de perte d'appétit.

M. D. semble détendu. Il n'est pas perçu de charge anxieuse majeure.

Le patient rapporte de manière plutôt positive les apports du traitement par Clozapine. Il évoque les améliorations quant à son comportement : « *je ne consomme plus de drogues* », « *je ne fais plus de conneries* », « *je suis plus posé* ». Il peut aussi faire un lien avec la reprise de relations plus apaisées avec son entourage : « *avant, j'étais fâché avec toute ma famille* ». Il évoque aussi brièvement les liens sociaux qu'il a pu créer avec des ami(e)s. M. D. me parle de son activité d'artiste peintre, qu'il a reprise depuis un peu moins de deux ans. Son discours laisse alors transparaître beaucoup de plaisir. Il évoque une véritable « *source d'équilibre* » à l'égard de son activité et sa quête artistique.

M. D. semble cependant beaucoup plus réticent à revenir sur son passé psychiatrique. Le discours devient plus évasif. Derrière une certaine teinte d'humour dans les propos (« *avant quand j'étais jeune* », « *je les ai quand même presque tous fait, les services de l'hôpital Saint-Jacques* »), on perçoit un vécu douloureux des troubles, de leurs conséquences et de son parcours psychiatriques. Ce ne seront des thèmes abordés que partiellement lors de l'entretien.

- Score CGI-S = 3
- Score BPRS-18 = 31
- Scores PANSS, P= 9 N= 13 et G= 25
- Score GAF = 70

M. D. ne consomme actuellement plus de toxiques, mis à part du tabac.

M. D. m'assure de sa bonne observance de son traitement psychiatrique : « *sinon je rechute... et ça, je ne veux plus* ». Il me montre son pilulier qu'il a toujours sur lui, dans sa poche de manteau. Son traitement comprend :

- **Clozapine**, 400 mg/jr

Un échange avec son psychiatre traitant confirme les impressions concernant le vécu de la maladie. Le contact reste compliqué avec M. D. L'*insight* de la maladie est fluctuant avec une tendance persistante au déni des troubles. M. D. insiste régulièrement sur la « normalité » de sa personnalité. La notion de schizophrénie et l'histoire de ses troubles reste un sujet difficile et douloureux à aborder pour M. D.

La contrainte, sous la forme d'une mesure de SDRE avec programme de soin, semble nécessaire afin de maintenir le lien et une certaine forme d'adhésion aux soins.

Commentaires.

Certains éléments à son entrée dans l'âge adulte interrogent chez M. D. : désinvestissement scolaire, troubles du comportement, errance, absence de véritable insertion sociale ou professionnelle. Ceci suggère une installation des troubles dès le début de l'âge adulte chez M. D., même si les premiers contacts avec la psychiatrie n'arrive que plus tard, vers l'âge de 28-29 ans.

Ceci est à mettre en parallèle avec les difficultés des premiers temps de prise en charge du patient. Si les traitements antipsychotiques semblent arriver à contenir les troubles du comportement lors des courtes durées d'hospitalisation, la conscience des troubles reste difficilement accessible. Le déni des troubles et la rationalisation morbide compliquent, en effet, fortement la prise en charge : mauvaise observance du traitement, aucune adhésion aux soins.

La consommation de toxiques est ponctuellement évoquée au début du parcours de M. D. Si on ne peut négliger son impact sur les troubles du patient, elle apparaît moins comme une cause

que comme une conséquence de la symptomatologie psychotique (vécu hallucinatoire, idées délirantes et importante composante anxieuse).

Un suivi psychiatrique n'arrive à se mettre en place qu'en 2003, soit près de quatre ans après le premier contact avec la psychiatrie... et combien d'années après le début des troubles ? Cette durée de psychose non traitée apparaît comme relativement longue. On ne peut que regretter le délai et le contexte dramatique (amputation des deux membres inférieurs) de la mise en place d'un véritable suivi psychiatrique de secteur.

Le parcours psychiatrique de M. D. est ponctué par plusieurs décompensations psychotiques avec des passages à l'acte (auto- ou hétéro-agressif) graves : agression, accident de la voie ferrée et incendie volontaire. Une participation délirante ou hallucinatoire est à chaque fois pointée, dans des contextes d'interruption des soins.

En hospitalisation, la symptomatologie la plus bruyante semble répondre aux différents traitements antipsychotiques : diminution du vécu hallucinatoire et des constructions délirantes. M. D. peut toutefois rester assez réticent dans le contact, par moments. Ceci ne permet pas alors d'exclure une symptomatologie, essentiellement productive, persistante mais non exprimée par le patient. Le déni des troubles, avec semble-t-il la difficulté d'adhésion aux soins qui en découle, s'oppose au traitement médicamenteux.

Ces observations ont amené les cliniciens prenant en charge M. D. à considérer l'idée d'une réponse insuffisante aux antipsychotiques prescrits. Rétrospectivement, ce constat se pose dès les premiers temps de la prise en charge : on peut donc légitimement parler de résistance primaire. C'est à partir de cette perspective de trouble schizophrénique résistant que se met en place un traitement par clozapine.

On ne peut alors que constater l'évolution qu'a permis l'instauration de la clozapine depuis presque trois années. Le psychiatre référent de M. D. pointe les bénéfices apportés au patient par la mise en place de ce traitement : diminution de la symptomatologie, stabilisation clinique et comportementale, absence de réhospitalisation ou de passage à l'acte, développement d'un certain réseau social, investissement dans une activité, réinvestissement des liens familiaux et construction d'une relation affective.

La diminution de la symptomatologie et une amélioration du contact ont permis une certaine adhésion aux soins qui semble tenir dans le temps.

La conscience des troubles demeure néanmoins précaire chez M. D. Pour son psychiatre référent, cela reste un aspect difficile de la prise en charge. Le cadre du suivi, imposé par la prescription de la clozapine, contribue (en association avec la mesure de programme de soin) au maintien d'une certaine observance thérapeutique.

2.8. Monsieur L.

M. L. est un homme de 48 ans, né en Avril 1965.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, l'histoire est difficile à retracer du fait de l'envahissement délirant important et de l'évolution ancienne des troubles chez M. L. Les éléments du dossier médical rapportent néanmoins les informations suivantes :

Le père de M. L. était inspecteur du Trésor. Le patient le décrit comme un homme sévère et rapporte une relation assez conflictuelle avec lui. Il est décédé en 1982 d'un AVC. Sa mère, née en 1929, est toujours en vie. Elle est récemment rentrée en maison de retraite. M. L. a quelques rares nouvelles par téléphone mais semble ne s'être jamais déplacé pour aller la voir. Il n'a presque plus de contact avec elle.

M. L. est le dernier d'une fratrie de sept enfants, dont un bébé mort-né en 1955. M. L. a deux sœurs et trois frères encore en vie à ce jour. Il n'est rapporté aucun lien entre le patient et le reste de la fratrie.

Les deux grands-mères de M. L. auraient des antécédents psychiatriques, sans qu'il soit possible d'en préciser la nature. La mère du patient n'a jamais été suivie ou hospitalisée en psychiatrie, mais elle est décrite par le psychiatre de M. L. comme atteinte de « psychose blanche ».

Il est rapporté un milieu très croyant : son père se serait tourné vers la religion après la naissance de l'enfant mort-né, la mère reste très croyante, une des sœurs et un de ses frères seraient rentrés dans les ordres.

Sur le plan scolaire, M. L. suit une scolarité en milieu ordinaire. Il se sent néanmoins incompris par les autres du fait de son souhait d'entrer dans les ordres. Il rentre en classe de Cinquième au petit séminaire pendant un an, vers l'âge douze ans. Vivant difficilement la séparation avec sa mère, il reste quasi mutique. Il poursuit alors une scolarité « classique », jusqu'à la préparation d'un Baccalauréat série D. Les troubles psychiques s'imposent à ce moment là sur le devant de la scène. Ils ne lui permettront pas de se présenter à l'examen.

La chronicité de ses troubles psychiques et la difficulté de leur prise en charge empêchent

M. L. de suivre un parcours professionnel. Un séjour dans une structure de postcure psychiatrique avec un projet de réadaptation et réhabilitation psycho-sociale ne débouche sur aucun projet professionnel. Il n'est pas retrouvé d'activité professionnelle, même en milieu protégé, dans le parcours du patient.

M. L. ne travaille actuellement pas. Il perçoit l'AAH depuis 1985.

Majeur protégé, il est sous mesure de curatelle renforcée depuis 2000.

Sur le plan affectif, M. L. est célibataire, sans enfants.

Parcours psychiatrique.

M. L. a 17 ans quand son père décède, en 1982. Peu après, le patient présente un fléchissement puis un véritable désinvestissement sur le plan scolaire. Des préoccupations mystiques, de plus en plus présentes, alarment l'entourage. M. L. est suivi en ambulatoire par un psychiatre libéral. Un traitement antipsychotique aurait été prescrit, sans qu'il en soit possible de préciser ni la molécule ni la posologie.

1985 C'est lors d'un séjour chez des amis de la famille en Février 1985 que M. L. est hospitalisé pour la première fois en psychiatrie sur Bordeaux. Il est alors âgé de vingt ans.

L'hospitalisation ne dure qu'une dizaine de jours.

Le patient prend contact par la suite avec l'équipe de psychiatrie de secteur sur Saint-Nazaire. Un suivi ambulatoire se met en place. Ce dernier s'interrompt brutalement à l'occasion d'une réactivation délirante. Il s'isole dans les bois derrière le site de l'hôpital psychiatrique de Saint-Nazaire, dans des conditions d'hygiène et un état d'incurie alarmants.

Une brève hospitalisation en Octobre 1985 permet de remettre en place un suivi ambulatoire et une prise en charge en HDJ de secteur.

Un traitement antipsychotique sous forme retard est instauré, mais la nature et la posologie de la molécule utilisée ne sont pas précisées dans le dossier médical.

1988-1989 M. L. interrompt cette prise en charge peu après le départ de son psychiatre

réfèrent sur l'HDJ, en Juin 1988. Il ne se présente plus qu'épisodiquement sur la structure. Les idées délirantes deviennent alors de plus en plus envahissantes.

En Octobre 1988, des troubles majeurs du comportement motivent une hospitalisation en placement d'office (devenu HO, correspond à l'actuelle mesure de SDRE). On retrouve en effet la notion de manipulation d'armes blanches, de menaces envers sa mère, de dégradation d'une église sur Saint-Nazaire... dans un contexte délirant très envahissant, sans critique possible : une « mission » lui aurait été confiée.

A l'entrée dans le service, M. L. présente un déni majeur des troubles. Il refuse tous les soins proposés. L'humeur est sur un versant plutôt exalté mais avec une forte participation anxieuse sous-jacente.

Un épisode de fugue de quelques jours est retracé au début de l'hospitalisation, dans un contexte de déni des troubles et d'opposition aux soins.

La symptomatologie se présente essentiellement sous la forme d'un délire très envahissant, à thématique mystique et sur des mécanismes probablement hallucinatoires.

Une prise en charge institutionnelle très structurée et associée à un traitement antipsychotique par **Pipotiazine** (10mg/jr) permet une amélioration progressive de l'état clinique. M. L. semble peu à peu moins anxieux. Des idées délirantes et une forte symptomatologie dissociative perdurent.

Les soins se poursuivent à partir de Mai 1989 sur l'ambulatoire dans le cadre d'une sortie d'essai de la mesure de placement d'office avec : traitement antipsychotique (**Pipotiazine sous forme retard**, une ampoule de 100 mg/ trois semaines), suivi en consultations et projet d'HDJ.

1994-1996 Alors que le suivi ambulatoire semble tenir, le patient décompense à nouveau sur un mode délirant, à thématique mystique et persécutoire. Il est réhospitalisé d'Avril à Juillet 1994. La molécule antipsychotique est modifiée. Un traitement par **forme de retard de Zuclopenthixol** (d'action prolongée) est instauré à 400 mg/ 3 semaines. Une prescription de **Zopiclone** (7,5 mg le soir au coucher) tente de répondre aux troubles du sommeil rapportés par M. L.

La prise en charge en HDJ arrivant à son terme, un projet de postcure psychiatrique est mis en place. M. L. est rapidement mis en difficultés par l'éloignement de Saint-Nazaire et de sa mère. Le

projet ne tient donc pas très longtemps et ne peut aboutir sur un projet professionnel ou de resocialisation.

L'ordonnance médicamenteuse n'est pas modifiée.

Il est réhospitalisé pendant près d'un mois en Avril 1996 dans un contexte de décompensation délirante.

Le délire est décrit comme très riche, à thématique polymorphe : mystique, persécutoire et mégalomane. Les mécanismes rapportés sont principalement hallucinatoires et imaginatifs. Ce vécu délirant est très envahissant, non systématisé avec beaucoup d'incohérence.

Le contact reste très réticent.

Il est noté une importante composante anxieuse. La thymie est fluctuante : tantôt sur un versant très expansif, tantôt plus dépressif. M. L. rapporte toujours des troubles du sommeil.

Ambivalent quant aux soins, le patient semble se montrer plutôt rassuré par l'hospitalisation.

La posologie du **Zuclopenthixol sous forme retard** est majorée à 600 mg / 2 semaines. La prescription de **Zopiclone** se poursuit à l'identique.

Le suivi se poursuit en ambulatoire avec prise en charge sur l'HDJ.

1997 M. L. est hospitalisé en Septembre 1997 suite à une tentative de suicide par IMV (dix comprimés de Zopiclone). Devant une certaine participation thymique aux troubles et afin de potentialiser l'action antipsychotique, un traitement par **Valpromide** est instauré à 1 gr/jr.

1998-1999 M. L. est en rupture thérapeutique, perdu de vue par le secteur de psychiatrie pendant plusieurs mois. Il est réhospitalisé en Octobre 1998.

A son entrée, il présente des éléments dissociatifs majeurs avec une importante construction délirante à thématique persécutive et mégalomane : « *Saint-Nazaire est en guerre* », « *des hélicoptères de combat sont basés sur la mairie, une frégate est venue me chercher* », « *la conciergerie nazie de l'immeuble m'a mis à la porte* », etc.

Un traitement par **Haloperidol sous forme retard** est mis en place (quatre ampoules de 50 mg / 2 semaines).

L'atténuation de l'envahissement délirant permet une prise en compte de certains éléments de réalité. Un projet de sortie avec HDJ et une admission en appartement thérapeutique peuvent

progressivement se travailler avec le patient.

Le bilan du suivi en ambulatoire est cependant peu positif :

Le tableau clinique reste très riche avec un vécu délirant floride à thématique mystique, sexuelle et persécutive sur des mécanismes polymorphes à la fois hallucinatoires, interprétatifs et imaginatifs. Cet état délirant semble plus ou moins constant. M. L. présente un important syndrome dissociatif avec sentiment de dépersonnalisation, de bouleversement et désorganisation du monde extérieur. Le contact avec le patient reste perturbé de façon majeure avec une altération profonde de la relation à autrui.

2000 M. L. est hospitalisé de Mars à Octobre 2000 pour des troubles du comportement au sein de l'appartement thérapeutique.

Le tableau clinique prend la forme d'un envahissement délirant très important, à thématique mystique.

Le traitement antipsychotique est modifié : une association d' **Olanzapine** (10mg/jr) et **Valpromide** (1,5 gr/jr) est instaurée. L'accompagnement institutionnel permet une lente régression des éléments délirants. Il n'y a pas de véritable critique mais un enkystement suffisant pour permettre une certaine adaptation sociale.

M. L. rentre à domicile dans un appartement autonome avec une prise en charge en HDJ et un suivi ambulatoire sur le CMP.

M. L. reste très délirant lors de consultations de suivi mais il n'est rapporté aucun trouble du comportement majeur.

2001 M. L. est hospitalisé en Avril 2001 dans un contexte d'angoisses massives liées au vécu délirant et hallucinatoire. Son comportement est devenu inadapté, avec des propos incohérents.

L'**Olanzapine** est augmentée à une posologie de 15 mg/jr. Le **Valpromide** se poursuit toujours à la même posologie.

2002 Une hospitalisation en HDT est mise en place en 2002 devant une majoration des idées délirantes, envahissantes et angoissantes.

M. L. se présente agité, avec des troubles du comportement. Le contact est discordant et méfiant, sur un mode interprétatif. Une certaine note thymique, sur un versant dépressif, est rapportée dans le tableau clinique.

Le parcours de soin de M. L. se poursuit par de nombreuses hospitalisations jusqu'en 2004. Les situations sont toujours assez similaires : décompensation délirante à tonalité persécutoire sur un vécu hallucinatoire, à forte participation thymique et anxieuse.

La prise en charge en HDJ se maintient jusqu'au cours de l'été 2006.

2008 M. L. est hospitalisé en Février 2008 pour une nouvelle recrudescence anxio-délirante.

Le constat est fait du peu d'efficacité des différentes thérapeutiques proposées à M. L. La notion de résistance est donc posée. Un traitement par **Clozapine** est instauré jusqu'à une posologie de 700 mg/jr. L'association à du **Clonazépam** et du **Divalproate de sodium** (à 1gr/jr) a l'objectif d'atteindre une certaine stabilisation thymique et comportementale.

Le patient retourne à son domicile à l'issue de l'hospitalisation. La poursuite du suivi se fait sur l'ambulatoire.

2009 M. L. revient en HO en Janvier 2009 pour déambulation sur la voie publique en possession d'armes.

M. L. donne sens à son comportement par ses idées délirantes et son vécu hallucinatoire : dans un contexte de « huitième guerre mondiale », des voix d'enfants et de femmes l'appelaient à l'aide... dans la mesure où c'était son « tour de garde », il se devait de leur porter secours et protection. Le discours reste très dissocié, difficile à suivre. Le patient n'est ni agité, ni sthénique mais présente des comportements inadaptés dans le service.

La prise en charge institutionnelle et la majoration du traitement psychotrope (la posologie de la **Clozapine** est augmentée jusqu'à 900 mg/jr) permettent une amélioration lente et progressive des troubles avec une restauration d'un état psychique satisfaisant.

Un accompagnement en VAD permet de se rendre compte de l'état dégradé du logement. M. L. vivait dans un état avancé d'incurie : meubles cassés, salle de bain hors d'usage, pas d'entretien de ménage et nettoyage, etc. Des démarches sont travaillées avec le patient pour nettoyer son logement, racheter du mobilier, réparer le matériel défectueux et remettre en état les sanitaires.

M. L. est alors plutôt coopérant et accepte les changements proposés. Lors d'une permission au domicile, après sa remise en état, le patient a pu exprimer sa satisfaction et son plaisir à vivre dans un environnement plus agréable.

M. L. sort d'hospitalisation et réintègre son logement avec l'intervention d'une aide ménagère une fois par semaine.

La prise en charge arrive à se maintenir en ambulatoire. M. L. vient régulièrement en consultation médicale sur le CMP. Il semble poursuivre son traitement correctement. Il continue d'occuper son logement autonome. L'intervention de l'aide ménagère est très compliquée au début, vécue comme très intrusive. M. L. l'accepte progressivement.

L'AMM du Clonazépam est modifiée par les autorités sanitaires courant 2012. L'absence d'indication de la molécule pour des troubles psychiatriques est soulignée. L'ordonnance de M. L. est donc modifiée : la molécule est relayée par du **Prazépam**.

Examen psychiatrique, Février 2013.

J'examine M. L. au CMP de secteur sur Saint-Nazaire. Il se présente dans le cadre de ses consultations de suivi avec son psychiatre traitant. M. L. est alors âgé de 47 ans.

Le jour de la rencontre M. L. a pris le bus pour venir. Il est à l'heure au rendez-vous. Il a une présentation marginale, avec quelques traits d'incurie. Ses vêtements sont peu adaptés : en plein hiver, il est venu sans manteau. Son pull est troué aux coudes. Ses habits sont tâchés en plusieurs endroits. Il a des cheveux longs, plutôt sales et négligemment coiffés. Sa barbe n'est pas entretenue.

Son visage est souriant. Il reste calme, sans aucune tension ou agressivité lors de l'échange.

Le contact reste dans l'ensemble correct. On ne perçoit ni méfiance, ni réticence de la part de M. L. Le regard n'est pas fuyant. L'échange est tout à fait possible, de manière globalement adaptée. Quant au discours, il est d'emblée très perturbé, dès la première minute de l'entretien : rapidement décousu, dispersé et très envahi par des éléments délirants. Ces derniers sont très riches et florides. Ils semblent peu construits, avec une perte totale des associations de pensée. On peut y déceler une certaine tonalité persécutoire. La présence d'une éventuelle

symptomatologie hallucinatoire peut être questionnée mais n'apparaît pas au premier plan. Le patient n'apparaît pas parasité ou halluciné lors de l'entretien. Il n'y a pas d'attitude d'écoute. La participation thymique demeure minime. M. L. reste posé, sans ralentissement ou agitation psychomotrice. Il semble plutôt détendu, sans angoisses ou anxiété majeures exprimées. Le patient exprime une tristesse, mais de façon très discordante par rapport à sa présentation (souriante par moments). Il n'y a ni idée, ni scénario suicidaire exprimé.

- Score CGI-S = 6
- Score BPRS-18 = 66
- Scores PANSS, P= 31 N= 20 et G= 40
- Score GAF = 50

Il n'est pas retrouvé d'arguments pour la prise de toxiques.

M. L. vient très régulièrement en consultation médicale sur le CMP pour son ordonnance. Il semble poursuivre correctement, sans soucis majeurs d'observance, son traitement. Ce dernier comprend sur le plan psychiatrique:

- **Clozapine**, 900 mg/jr
- **Divalproate de sodium**, 1 gr/jr
- **Prazépam**, 15 mg le soir au coucher

Le psychiatre traitant de M. L. souligne le lien qui a pu progressivement se tisser. Le patient vient régulièrement à ses rendez-vous. Le traitement semble être pris correctement. M. L. fait faire ses prises de sang de manière régulière dans le cadre du suivi du traitement par Clozapine. Il présente spontanément son carnet de suivi de la Clozapine lors des consultations. Un accompagnement a aussi pu être possible vers l'acceptation de l'aide ménagère au domicile. M. L. lui permet maintenant de faire le ménage dans sa chambre à coucher... ce qui était impossible au début. Il a également accepté de changer son lit et quelques meubles qui étaient dégradés, ce dont M. L. avait tout d'abord du mal à percevoir l'utilité.

Le psychiatre référent laisse pourtant transparaître sa perplexité face à l'intensité de la

symptomatologie de M. L., malgré un traitement antipsychotique très important.

Commentaires.

M. L. montre une symptomatologie psychiatrique encore très riche et persistante à ce jour. Le patient bénéficie toujours d'une prise en charge cadrée : consultation médicale mensuelle (prescription tous les mois de la clozapine après contrôle de la NFS), mesure de protection juridique.

Il semble pourtant pouvoir tenir ce suivi psychiatrique en ambulatoire, avec un fonctionnement au quotidien dans son logement plutôt autonome et relativement adapté dans son ensemble. Les capacités fonctionnelles du patient apparaissent relativement bien conservées, au regard de l'intensité de la symptomatologie productive présentée.

Cet écart est frappant. Il questionne sur la focalisation autour de la symptomatologie, notamment productive, dans la prise en charge des patients schizophrènes. Le cas du patient tenterait à suggérer qu'elle n'est pas en soi un obstacle à une certaine adaptation relative, en dehors de l'institution hospitalière.

L'adhésion au vécu délirant et hallucinatoire semble forte, tout au long du parcours psychiatrique de M. L. : il n'est pas retrouvé notion de véritable critique possible de ses troubles. Cet envahissement délirant et hallucinatoire demeure très peu sensible aux traitements. La participation thymique et anxieuse apparaît quant à elle comme plutôt fluctuante. La thymorégulation paraît alors importante, dans cette optique de contrôle et d'apaisement de la tonalité thymique du tableau clinique.

La question de l'efficacité de la clozapine se pose, devant la persistance d'une symptomatologie aussi importante... malgré la potentialisation de l'action antipsychotique par l'adjonction d'un thymorégulateur. Les effets du traitement, s'ils paraissent limités, ne peuvent néanmoins être niés : diminution des troubles du comportement et du sentiment de persécution. L'envahissement délirant, s'il reste très présent, « agite » beaucoup moins le patient. Il faut toutefois noter que le médicament est prescrit chez M. L. à posologie maximale (AMM de la clozapine jusqu'à 900 mg/jr) et mériterait d'être contrôlé par dosage plasmatique (clozapinémie).

2.9. Mademoiselle B.

Mlle. B. est une femme de 40 ans, née en Novembre 1972.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, la mère de Mlle. B. est infirmière à la retraite. Âgé de vingt ans de plus, son père était représentant en papeterie. Il est décédé quand la patiente avait quinze ans.

Mlle. B. est la troisième d'une fratrie de trois enfants. Elle a une sœur aînée de 46 ans, pharmacienne, et un frère de 43 ans, ouvrier dans le bâtiment.

Il n'y a pas d'antécédent psychiatrique retrouvé dans la famille.

Sur le plan scolaire, Mlle. B. suit un parcours scolaire normal, sans redoublement. Elle obtient un Baccalauréat série B. La patiente s'oriente ensuite vers une faculté de droit. Ses troubles psychologiques, qui débutent rapidement après son arrivée à l'université, l'empêchent de mener à terme ses études.

Lors de son suivi, Mlle. B. bénéficie d'une prise en charge en postcure psychiatrique. Elle est alors accompagnée vers une place dans un Centre d'Aide par le Travail (CAT) sur Guérande. Elle y occupe depuis un poste dans le conditionnement du sel.

Après un travail d'accompagnement de réhabilitation et de réadaptation psychiatrique Mlle. B. intègre un logement autonome. Elle vit à ce jour seule dans son propre logement, pas très loin de celui de sa mère.

Il n'y a pas de mesure de protection mise en place pour la patiente.

Mlle. B. a vécu plusieurs fois en couple, avec différents compagnons. Elle est actuellement célibataire. Elle n'a pas d'enfants.

Parcours psychiatrique.

Mlle. B. est suivie sur le plan psychiatrique depuis 1994, à l'âge de 22 ans. La prise en charge débute en ambulatoire avec un psychiatre libéral. Ce dernier serait intervenu suite à des

« troubles psychologiques » apparus dans ses premières années d'études en faculté de droit.

Mlle. B. est orientée en centre de postcure psychiatrique avec un travail de réhabilitation et réadaptation pendant deux ans, entre 1998 et 2000. Elle entre par la suite en CAT.

Le suivi ambulatoire se poursuit alors en libéral. On retrouve à ce moment là la notion d'un traitement antipsychotique par **Olanzapine** (15 mg/jr).

2004 Mlle. B. est hospitalisée en Novembre 2004 dans le service de psychiatrie de secteur sur Saint-Nazaire. Elle est alors âgée de 32 ans.

Elle présente un tableau de décompensation délirante. Mlle. B. rapporte un vécu de persécution au CAT sur des mécanismes hallucinatoires. Elle évoque « *des micros dans mon appartement* ». Le contact reste globalement correct. Le discours se désorganise rapidement durant l'entretien. On perçoit un vécu anxieux sous-jacent très important.

Le traitement antipsychotique est modifié : l'Olanzapine est interrompue, un traitement par **Rispéridone** à 4 mg/jr est instauré. Une perspective à plus ou moyen terme de relais par une forme retard de la molécule est envisagée.

Elle n'est hospitalisée qu'un mois et quitte le service en Décembre 2004. Le relais de la prise en charge est fait en direction du psychiatre traitant en libéral.

2005 Mlle. B. est réhospitalisée en Mars 2005. La forme retard de la molécule n'a pas pu être instaurée. La patiente semble avoir rapidement interrompu son traitement. Elle se présente avec un tableau de décompensation délirante à symptomatologie essentiellement dissociative .

La **Rispéridone** est remise en place et augmentée jusqu'à une posologie de 6 mg/jr. Ceci permet une diminution de la symptomatologie dissociative et un abaissement de la charge anxieuse.

Une grossesse est découverte sur le bilan sanguin en début d'hospitalisation. Après un cheminement difficile et douloureux, Mlle. B. est accompagnée dans une mesure d'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG). L'hospitalisation est ensuite marquée par le décès brutal de son compagnon, retrouvé mort par overdose au domicile. Un tableau dépressif réactionnel s'installe progressivement et persiste. Un traitement antidépresseur par **Sertraline** est donc instauré jusqu'à 100 mg/jr.

La patiente sort en Mai 2005 avec un relais de prise en charge en ambulatoire au CATTP de secteur. Mlle. B. est par ailleurs accompagnée vers un retour sur son emploi en CAT.

Le suivi ambulatoire de secteur permet l'instauration de **Rispéridone sous forme retard** (une ampoule de 50 mg / 2 semaines).

Malgré une observance thérapeutique correcte et une bonne couverture antipsychotique, Mlle. B. présente une rechute psychotique sur un mode délirant et dissociatif. Elle est réhospitalisée en Septembre 2005.

Les idées délirantes sont à thématique persécutoire sur des mécanismes hallucinatoires. Mlle. B. se présente discrètement discordante. La thymie reste basse, dans le contexte du décès récent de son compagnon.

La réintroduction *per os* de la **Rispéridone** (jusqu'à 8 mg/jr) reste peu efficace sur la symptomatologie. L'instauration d' **Aripiprazole**, jusqu'à une posologie de 25 mg/jr ne montre pas d'amélioration sensible du tableau clinique. C'est finalement une association d' **Amisulpride** (600 mg/jr) et de **Paroxétine** (20 mg/jr) qui permet une relative stabilisation clinique. Le relais est ensuite pris sur l'ambulatoire.

2006 Trois semaines après avoir décidé de rendre visite à la famille de son ami décédé, Mlle. B. fait une tentative de suicide médicamenteuse avec de l'Amisulpride en Mai 2006.

La patiente est de plus en plus instable, avec des passages à l'acte impulsifs et une discordance idéo-affective importante. Très anxieuse, Mlle. B. interrompt sa prise en charge sur le CATTP et suspend son emploi au CAT.

Une symptomatologie dépressive se dégage de plus en plus du tableau clinique, même si la patiente s'en défend et tente de le masquer. Le traitement antidépresseur par **Paroxétine** est augmenté à 30 mg/jr. L' **Amisulpride** est poursuivi à l'identique.

Mlle. B. est hospitalisée de Juin à Novembre 2006 dans un contexte de rupture de traitement.

Le constat est fait des échecs répétés des différents derniers antipsychotiques instaurés chez la patiente. La notion de résistance est alors posée et un traitement par **Clozapine** mis en place. Mlle. B. a alors 34 ans.

La posologie est progressivement augmentée jusqu'à 300 mg/jr. L'évolution clinique est plutôt favorable avec un enkystement du vécu délirant et une ébauche de critique possible. Le traitement est bien toléré, tant sur le plan clinique que biologique.

Le suivi se poursuit en ambulatoire. Il montre une certaine stabilisation de l'état clinique de Mlle. B. sur le long terme. La Paroxétine peut être progressivement interrompue après un peu plus d'un an de traitement.

2009 Mlle. B. prend l'initiative de baisser d'elle-même son traitement par Clozapine courant Mars 2009. Elle est rapidement réhospitalisée devant la résurgence d'une importante symptomatologie dissociative : discours décousu avec perte des associations, trouble du cours de la pensée et perturbation du contact sur un mode discordant.

Le traitement par **Clozapine** est repris à la posologie habituelle de 300 mg/jr, ce qui permet une normalisation progressive du tableau clinique.

2011 L'état psychique de la patiente se dégrade vers Septembre 2011 avec réapparition de symptômes dissociatifs. Mlle. B. apparaît plus dispersée dans son travail et dans la gestion de son domicile. L'augmentation de la **Clozapine** à 400 mg/jr n'apporte pas de réponse clinique significative.

Il n'y a pas de franche construction délirante retrouvée dans le discours. On remarque toutefois un certain retentissement thymique avec une tristesse modérée de l'humeur et une tonalité sombre des propos de la patiente.

Le traitement est majoré avec une double association antipsychotique : **Clozapine** (toujours à 400 mg/jr) et **Aripiprazole** (20 mg/jr). Cette modification thérapeutique permet une nette diminution de la symptomatologie dissociative ainsi qu'une amélioration sur le plan de l'humeur.

Le suivi ambulatoire observe une rechute d'ordre anxieux et thymique en Novembre 2011. Mlle. B. se présente sur un versant triste, d'allure dépressive. L'Aripiprazole est arrêté. Il est relayé par un traitement antidépresseur par **Escitalopram** (15 mg/jr). Ce dernier se montre plutôt efficace avec une nette amélioration de la thymie lors des consultations suivantes.

Examen psychiatrique, Février 2013.

L'examen clinique psychiatrique de Mlle. B. se déroule au CMP de secteur sur Saint-Nazaire. Elle se présente dans le cadre de ses consultations de suivi avec son psychiatre traitant.

Sa mère l'accompagne car un projet d'éducation thérapeutique incluant l'entourage doit être discuté avec le psychiatre. Elle reste en salle d'attente pendant l'entretien. Mlle. B. est reçue seule dans le bureau de consultation.

Elle est à ce jour âgée de quarante ans.

Le jour de l'entretien, Mlle. B. affiche une présentation relativement soignée. Elle est calme et semble posée, détendue. Son visage est souriant.

Le contact est bon. Le discours est cohérent et adapté. Il n'est pas noté de symptomatologie dissociative majeure. Le cours de la pensée reste fluide et bien construit. Les propos ne laissent transparaître ni construction délirante, ni vécu hallucinatoire. Mlle. B. évoque de manière adaptée son emploi actuel de conditionnement du sel au CAT de Guérande.

Sur le plan de l'humeur la patiente est euthymique. Elle n'exprime ni idées noires, ni idées suicidaires. Il n'y a aucun argument clinique pour un syndrome dépressif caractérisé.

Il n'a pas non plus de symptomatologie anxieuse exprimée.

- Score CGI-S = 2
- Score BPRS-18 = 29
- Scores PANSS, P= 9 N= 13 et G= 28
- Score GAF = 85

Il n'est pas retrouvé d'arguments pour la prise de toxiques.

Le suivi ne pose actuellement pas de soucis majeur d'observance dans le contexte ambulatoire. Mlle. B. se présente aux consultations de suivi de manière assidue. Elle fait faire régulièrement, sans oublis, ses prises de sang pour la prescription de Clozapine. Elle semble prendre correctement son traitement. Ce dernier comprend sur le plan psychiatrique:

- **Clozapine**, 400 mg/jr
- **Escitalopram**, 15 mg/jr

Un échange avec le psychiatre traitant de Mlle. B. met en avant une évolution finalement

plutôt favorable. Le suivi sur le long terme montre rétrospectivement un parcours de soin plutôt chaotique : plusieurs épisodes de décompensation psychotique. La relative stabilisation depuis quelques années marque une étape plus positive dans la prise en charge de Mlle. B. Le psychiatre traitant de la patiente en tient pour preuve le projet d'éducation thérapeutique, aujourd'hui possible avec la patiente et sa mère.

Commentaires.

Le cas de Mlle. B. illustre une notion de résistance qui s'installe progressivement dans le parcours évolutif de la maladie. La patiente est suivie pendant de nombreuses années avec une réponse plutôt favorable au traitement antipsychotique. La clozapine n'est instaurée que douze ans après le début des troubles. La notion de résistance n'émerge donc que dans un second temps. Il semble alors légitime de parler de résistance secondaire.

Il faut tout de même revenir sur les différentes séquences d'antipsychotiques instaurées avant la mise en place de la clozapine.

Leur inefficacité a tout d'abord été actée, sans qu'aucune des molécules ne soient prescrites à leur posologie maximale : olanzapine jusqu'à 15 mg/jr (posologie maximale recommandée dans l'AMM = 20 mg/jr), rispéridone jusqu'à 8 mg/jr (posologie jusqu'à 10 mg/jr évoquée dans l'AMM), aripirazole jusqu'à 25 mg/jr (posologie maximale dans l'AMM = 30 mg/jr) et amisulpride jusqu'à 600 mg/jr (posologie maximale dans l'AMM = 1200 mg/jr). Tout en prenant en compte la crainte légitime de la majoration du risque d'effets secondaires, il aurait pu être intéressant d'évaluer la réponse de certaines de ces molécules à des posologies plus élevées.

On peut par ailleurs noter que les quatre molécules prescrites sont des antipsychotiques de « seconde génération », ou « atypiques ». N'aurait-il pas été plus judicieux d'inclure un essai par un antipsychotique dit de « première génération », avant d'asseoir la notion de résistance chez Mlle. B. ?

Le psychiatre référent de Mlle. B. met en avant une réponse favorable du tableau clinique sous clozapine.

Il est tout d'abord observé une nette diminution des hospitalisations depuis son instauration.

L'efficacité est encore appuyée par la résurgence d'une symptomatologie dissociative lors de la

baisse de clozapine, de la propre initiative de la patiente, en 2009.

Les scores actuellement peu élevés aux échelles BPRS et PANNS témoignent d'une symptomatologie de plutôt faible intensité et tendent à conclure à une efficacité notable de la molécule. Le score GAF, relativement élevé (GAF = 85), ainsi que le maintien d'une relative autonomie (logement autonome et tenue de son emploi à long terme), traduisent un fonctionnement au quotidien satisfaisant.

Ceci explique le score CGI = 2, reflétant une impression clinique globale « à la limite de la maladie ».

Il ne faut cependant pas ignorer la participation thymique au tableau clinique de Mlle. B. La symptomatologie dépressive présentée par la patiente, ainsi que la réponse a priori favorable sous antidépresseur, suggère la présence sous-jacente d'un épisode dépressif caractérisé. La stabilisation actuelle des troubles, après plusieurs années d'équilibre précaire et de plusieurs épisodes de décompensation, amène toutefois le psychiatre traitant à beaucoup de précaution dans les modifications thérapeutiques. Cette prudence explique une certaine forme de réticence à arrêter ou diminuer le traitement antidépresseur, malgré une stabilisation thymique depuis plus d'un an chez Mlle. B.

2.10. Monsieur J.

M. J. est un homme de 38 ans, né en Avril 1975.

Éléments biographiques.

Sur le plan familial, les parents de M. J. sont divorcés depuis 1987. Le patient avait douze ans. M. J. grandit par la suite auprès de sa mère, tout en conservant quelques liens avec son père. Ce dernier travaille alors dans l'aérospatiale, tandis que sa mère exerce une activité comme comptable. Tous deux sont actuellement à la retraite.

Un petit frère naît quand M. J. a environ une dizaine d'année. Malheureusement, ce petit frère est atteint d'un *spina bifida* et décède à dix mois de vie. M. J. reste donc le fils unique du couple.

Il n'y a pas d'antécédent psychiatrique retrouvé dans la famille.

Sur le plan scolaire, M. J. poursuit une scolarité en milieu ordinaire. Le patient est néanmoins décrit comme un enfant devant toujours être stimulé par sa mère pour s'organiser, ranger et préparer ses affaires. Il est rapporté de bonnes capacités de mémoire mais peu de travail et d'investissement scolaire. M. J. finit par être renvoyé du lycée technique en classe de Seconde Bac-Pro.

Il passe ensuite avec succès son CAP et son BEP en chaudronnerie.

Il travaille deux mois dans l'aérospatiale, introduit dans l'entreprise où travaille son père. M. J. ne travaille plus depuis et perçoit l'AAH.

M. J. vit à ce jour dans un logement autonome. Il peut aujourd'hui convenir de certaines difficultés à son domicile : protège difficilement son espace, se fait rapidement envahir par les autres, vécu anxieux de la solitude et d'un certain isolement social, lourdeur de l'entretien et de la tenue de son logement au quotidien (courses, ménages, etc). Une femme de ménage intervient deux heures par semaine. Un projet, à plus long terme, d'accueil en Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM) est actuellement en cours de mise en place.

Majeur protégé, M. J. est sous mesure de curatelle renforcée.

Sur le plan affectif, M. J. est célibataire, sans enfants.

Parcours psychiatrique.

On peut faire remonter les troubles psychiques de M. J. à la fin de son adolescence. Il est en effet rapporté à cette période les débuts d'un certain désinvestissement scolaire, dans un contexte de consommation régulière de cannabis.

Après un travail de deux mois dans l'aérospatiale, M. J. présente un repli sur soi. Il reste enfermé dans sa chambre, à écrire. Les troubles du comportement s'accroissent progressivement jusqu'à un état délirant persécutoire interprétatif. M. J. se dit persécuté par sa mère qui "fait du vaudou". Son comportement est impulsif avec des éléments hétéro-agressifs.

1995 M. J. part sur l'île de Saint-Martin, dans les Antilles, à l'âge de vingt ans pour faire du surf. Sur place, il est rapidement dépassé par ses consommations de toxiques. Il se désocialise progressivement et son état se marginalise. Son retour en métropole est organisé en rapatriement sanitaire par sa mère.

Il n'est pas retrouvé de prise en charge psychiatrique au cours des années suivantes, mais M. J. se marginalise progressivement en métropole. Il devient SDF.

2000 Après un long parcours d'errance, M. J. est hospitalisé en service de psychiatrie sur Nantes. Il est alors âgé de 25 ans. Il se présente avec un discours délirant sous-tendu par un syndrome d'influence. Il n'est cependant pas documenté de traitement ou de suivi psychiatrique mis en place à la sortie d'hospitalisation.

Un épisode de violence envers sa mère interrompt le contact entre M. J. et sa mère. Le patient repart en errance.

M. J. est alors interpellé par la police. Il se montre violent envers les policiers. M. J. est condamné à une peine d'un an de prison ferme pour les faits de violence sur agent de la force publique. Il est donc incarcéré en Juin 2000, à la maison d'arrêt de Nantes. Il est pris en charge par le Service Médico-Psychologique Régional (SMPR) de la prison de Nantes, de Juillet 2000 à Janvier 2001.

Un traitement par **forme retard d'Halopéridol** (deux ampoules de 50 mg/ 4 semaines) est

instauré. Le patient est adressé en consultation ambulatoire au CMP de secteur sur Saint-Nazaire à l'issue de sa détention. M. J. loge en foyer d'hébergement, tenu par une structure de réinsertion.

2001 M. J. est hospitalisé sur Saint-Nazaire en Mai 2001 pour des troubles du comportement et agressivité dans le foyer.

Le patient présente un discours délirant avec une tonalité persécutoire et mystique. Les mécanismes semblent plutôt interprétatifs. Il n'y a pas de vécu hallucinatoire rapporté. Le contact est peu adapté, teinté de bizarrerie. M. J. peut se montrer parfois apragmatique. Il semble avoir très peu conscience de ses difficultés, dans le déni de ses troubles.

Refusant les soins proposés en HDJ, M. J. est suivi en ambulatoire par des consultations et des VAD par l'équipe infirmière de secteur. C'est cette dernière qui assure la prise du traitement par **forme retard d'Halopéridol** dont la posologie a été augmentée à quatre ampoules de 50 mg/ 4 semaines.

2002 M. J. refuse les injections de traitement retard dès Janvier 2002. En Mai de la même année les équipes de secteur le retrouve incuriqué, avec des propos incohérents. M. J. a alors 27 ans.

Une hospitalisation en HDT en Juin 2002 permet de reprendre la prise en charge, le traitement et les soins.

A son entrée, M. J. est discordant. Le contact est perturbé par des troubles du cours de la pensée sous forme de barrages. Le patient est exalté sur le plan psychomoteur. Son discours est délirant à thématique persécutoire et mystique sous-tendu par un automatisme mental. Une consommation régulière de cannabis est alors rapportée par le patient.

L'alliance thérapeutique et la prise de traitement est difficile et aléatoire. M. J. refusant toute injection, une **forme retard de traitement per os par Penfluridol** (60 mg en une prise *per os* hebdomadaire) est instaurée.

Cette nouvelle modalité thérapeutique ne permet néanmoins pas d'assurer l'observance thérapeutique de M. J. bien longtemps. Il interrompt rapidement son traitement. Il reprend également sa consommation de toxiques. Une recrudescence de la symptomatologie motive une nouvelle hospitalisation en Novembre 2002.

M. J. se présente incurique. Le contact est perturbé, très discordant. Le discours est délirant avec les mêmes thématiques mystiques et de persécution. Les mécanismes sont essentiellement intuitifs et interprétatifs. Des attitudes d'écoute suggèrent une probable participation hallucinatoire.

Le traitement antipsychotique est modifié. Un traitement par **forme retard de Flupentixol** (trois ampoules de 100 mg / 2 semaines) est instauré.

La symptomatologie délirante s'enkyste progressivement et de manière durable. L'hospitalisation permet de mettre quelque peu à distance les consommations de toxiques (alcool et cannabis). Le contact s'améliore. M. J. peut ébaucher une critique de ses troubles et accepte progressivement une éventuelle prise en charge au long cours. Un projet d'accueil en HDJ finit par prendre forme.

Le suivi met en évidence des difficultés dans la gestion du quotidien. Ces dernières sont interprétées comme le reflet d'une symptomatologie « négative », ou déficitaire : apragmatisme, repli sur soi.

2005 Une consommation de toxiques se réinstalle peu à peu en ambulatoire. M. J. se montre en difficultés dans l'entretien de son logement. Ce dernier est dégradé. Le patient se présente sur un versant incurique. La prise en charge est compliquée en HDJ par la tendance au déni des troubles chez le patient.

M. J. est réhospitalisé de Mai à Août 2005.

Un changement de traitement par **Amisulpride** (600 mg/jr) se montre efficace sur l'état clinique du patient. Il se mobilise plus facilement au quotidien. Il se montre aussi plus participatif et investi dans les projets.

L'observance thérapeutique reste toutefois compliquée. La faible conscience de la maladie rend difficile la prise quotidienne du traitement *per os*. Ce dernier est relayé par une **forme retard d'Halopéridol** à une posologie de six ampoules de 50 mg toutes les quatre semaines. La prise en charge ambulatoire est renforcée au niveau de l'HDJ, puis complétée avec des VAD et des consultations sur le CMP.

2006 M. J. rompt malgré tout les soins dans les deux à trois mois qui suivent sa sortie d'hospitalisation. Il doit être réintégré dans le service en Janvier 2006. M. J. « ne veut plus d'Halopéridol » et le traitement revient donc à la **forme retard du Flupentixol** (trois ampoules de

100 mg / 2 semaines).

2007-2008 En Octobre 2007, M. J. montre une nouvelle décompensation psychotique sur un versant délirant, persécuté et interprétatif.

La prise en charge en hospitalisation est marquée par un passage à l'acte hétéro-agressif dans l'unité. Dans un vécu délirant et de persécution, M. J. casse deux côtes à un infirmier du service. Le patient est alors âgé de 32 ans.

La prise en charge est alors relayée en UMD de Février à Mai 2008, avec mise en place d'une mesure d'HO. Le traitement de fond à visée antipsychotique n'est pas cependant pas modifié.

A son retour une prise en charge en ambulatoire se remet en place : HDJ, consultations médicales et VAD pour l'injection de la **forme retard de Flupentixol** (toujours trois ampoules de 100 mg / 2 semaines)... dans le cadre d'une sortie d'« essai » d'HO.

2009 M. J. majore progressivement sa consommation de toxiques. Cela se traduit rapidement sur le plan symptomatologique par une réactivation du vécu délirant.

Il est réintégré en unité d'hospitalisation de Janvier à Mars 2009. Le patient se montre alors assez sthénique dans son comportement. Il semble beaucoup plus tendu.

Le traitement est modifié pour une **forme retard de Fluphénazine** (une ampoule de 125 mg toutes les trois semaines).

Une consommation persistante de toxiques est responsable de décompensations psychotiques épisodiques. Des troubles du comportement sur un vécu délirant dans un contexte de prise de cannabis entraînent une nouvelle réintégration de Septembre à Octobre 2009 puis en Décembre 2009.

Le traitement antipsychotique de fond n'est pas modifié.

2010 Une symptomatologie productive reprend en 2010. Le patient est « envahi » à son domicile par des patients rencontrés dans le service.

Une réintégration en unité d'admission courant Mars 2010 permet un apaisement rapide dans le service, sans modification du traitement de fond.

2011 M. J. est encore réintégré en Novembre 2011, dans un contexte de consommation de

toxiques persistante. Le patient présente un vécu délirant polymorphe peu systématisé. Ce dernier s'enkyste progressivement à distance des toxiques, sans que le traitement antipsychotique de fond ne soit changé.

Le suivi se poursuit en ambulatoire : consultations médicales, suivi sur le CMP et participation aux activités du CATTP.

Examen psychiatrique, Février 2013.

J'examine M. J. dans le cadre de son suivi avec son psychiatre traitant de secteur sur Saint-Nazaire. L'unité d'admission du service est devenue le lieu habituel de ses consultations de suivi... « par habitude » : l'unité représente un espace plus contenant que le CMP et permet de limiter les difficultés de réhospitalisations, quand elles sont éventuellement nécessaire à l'issue de la consultation de suivi.

M. J. est alors âgé de 38 ans.

Il est à l'heure au rendez-vous. Sa présentation est soignée : cheveux coupés, barbe entretenue et habits propres.

Souriant, il salue respectueusement les infirmiers ou les patients qu'il connaît dans l'unité. Son comportement est adapté. Il reste posé et calme pendant tout le temps de l'entretien.

Le contact est bon, plutôt chaleureux. Son discours est cohérent et adapté, marqué par des traits d'humour. Il n'y a ni idées délirantes, ni vécu hallucinatoire rapporté dans les propos. Il n'est pas observé de troubles du cours de la pensée.

M. J. est euthymique. Il n'y a ni idées noires, ni idées suicidaires exprimées. Il n'est pas retrouvé d'arguments cliniques pour un syndrome dépressif caractérisé. Il n'y a pas d'angoisse ou d'anxiété, exprimée ou perçue, lors de l'examen.

M. J. évoque son projet de FAM. Il a récemment fait une visite d'un établissement de Saint-Brévin. Cette visite s'est plutôt bien passée, selon le patient. Il rapporte avec humour la rencontre avec des résidents, anciens patients du service qu'il connaît bien. Des séjours temporaires sont envisagés dans la structure, en attendant une admission définitive à moyen ou long terme.

Une certaine fragilité est perçue quand sont évoqués les soins et le traitement. Sa conscience des troubles montre alors ses limites. M. J. évoque en effet son souhait de partir en vacances et de voyager. Il se plaint alors du suivi avec les consultations et le traitement retard... « *je ne peux*

pas partir comme je veux, je ne suis pas libre ». Il n'est cependant pas noté de franche opposition aux soins. M. J. semble finalement pouvoir entendre la nécessité de poursuivre son traitement.

- Score CGI-S = 3
- Score BPRS-18 = 30
- Scores PANSS, P= 11 N= 13 et G= 26
- Score GAF = 60

M. J. rapporte un certain contrôle de ses consommations de toxiques sur les derniers temps : alcoolisations restent occasionnelles, cannabis « stabilisé » à « *un joint de temps en temps* », « *autour d'une fois par semaine* ».

Le suivi arrive pour l'instant à tenir en ambulatoire, même si l'alliance thérapeutique reste fragile. M. J. vient régulièrement pour son injection retard. Son ordonnance reste inchangée. Elle comprend :

- une **forme retard de Fluphénazine** (une ampoule de 125 mg/ 3 semaines)

Commentaires.

Le parcours psychiatrique de M. J. montre une grande difficulté d'adhésion aux soins : ne vient régulièrement pas au CMP ou à l'HDJ, plusieurs réintégrations nécessaires malgré la mesure de sortie d'« essai », accepte pendant un temps puis refuse les VAD. Cette adhésion aux soins des plus chaotiques est à mettre en lien avec une très mauvaise observance thérapeutique. La mise en place de molécules sous forme retard ne permet pas de promouvoir l'adhésion aux soins et n'améliore que très peu le tableau clinique.

Ces difficultés d'observance thérapeutique et d'adhésion aux soins peuvent se comprendre en partie par la faible conscience de sa maladie chez M. J. Le déni des troubles est un aspect de la symptomatologie régulièrement mentionné dans le tableau clinique. L'examen psychiatrique témoigne d'une conscience des troubles encore actuellement limitée... avec une adhésion aux

soins régulièrement réinterrogée.

On ne peut s'empêcher de noter le lien étroit entre les épisodes d'exacerbation de la symptomatologie et une majoration de consommations de toxiques chez M. J. Parallèlement, l'amélioration du tableau clinique régulièrement observée au cours des hospitalisations peut être reliée à une certaine mise à distance des toxiques .

Les consommations de toxiques ne semblent toutefois pas pouvoir expliquer à elles seules le trouble schizophrénique de M. J. Elles ne semblent pas non plus n'être qu'une simple résultante de ce trouble. Elles apparaissent plutôt comme une comorbidité addictive, favorisant les épisodes de décompensation du trouble schizophrénique sous-jacent chez M. J.

Qu'en ait-il alors de la notion de résistance chez ce patient ?

La mauvaise observance thérapeutique et la prise de toxiques sont deux facteurs confondants d'une faible réponse thérapeutique. Leur importance dans la situation de M. J. paraît alors en défaveur de la notion de résistance chez M. J.

On remarque par ailleurs l'absence d'antipsychotique de « seconde génération » (mis à part l'amisulpride... pendant quelques semaines d'hospitalisation, à une posologie qui reste moyenne) dans l'historique des traitements mis en place chez M. J. Dans ce contexte, le recours à un traitement bien mené (de durée suffisante, avec « optimisation » de la posologie) par antipsychotique de « seconde génération » semblerait légitime avant de parler de résistance chez ce patient.

Pour le psychiatre référent de M. J., la notion de résistance renvoie principalement à la faible conscience du patient de ses troubles. Toujours présente actuellement, malgré un certain amendement du reste de la symptomatologie, elle représente le cœur des difficultés de sa prise en charge du malade.

Toutes ces difficultés de prise en charge résultent, au final, à un allongement de la durée de psychose non traitée dans le parcours de M. J.

2.11. Synthèse.

a) Tableau récapitulatif.

Le tableau ci-dessous présente un résumé des principales caractéristiques des différents cas cliniques présentés. Il se divise en trois parties :

- une première partie reprenant des éléments d'anamnèse (antécédents, parcours psychiatrique),
- une seconde partie sur la présentation clinique actuelle du patient (score de symptomatologie, aspects fonctionnels et niveau d'autonomie),
- une troisième et dernière partie, qui explore la notion de résistance chez le patient (facteurs confondant, délai d'apparition, traitement par clozapine et efficacité).

	Premier contact avec la psychiatrie	Antécédents de troubles dans l'enfance?	Antécédents familiaux? (schizophrénie?)	Antécédents de tentative de suicide?	Prise en charge psychiatrique : hospitalisations et HDJ/CATTP
1- M. G. H. 53 ans Mars 1960	27 ans	Non	Non	Non	CMP + HDJ/CATTP, avec le soutien des parents au domicile Hospitalisations rares, ponctuelles jusqu'à l'âge de 46ans En hospitalisation complète depuis l'âge de 47ans
2-Mlle. D. F. 42 ans Décem.1970	15-16 ans	Oui (trouble anxieux-angoisses?)	Non	Oui	Hospitalisations répétées de 15 à 20ans En hospitalisation complète depuis l'âge de 20ans
3- M. A. H. 56 ans Août 1956	16 ans	Non (mais placé dans l'enfance)	Oui++ (psychose + une sœur schizophrène)	Non	Hospitalisations répétées de 16 à 18ans En hospitalisation « quasi » complète (fugues + 3 séjours en UMD) depuis l'âge de 18ans
4- M. R. H. 23 ans Fév. 1990	16 ans	Non	Oui (un frère, diagnostic non précisé)	Non	5 hospit. de 16 à 19ans + 2 prises en charge HDJ ponctuelles (à 17 et 19ans) En hospitalisation complète depuis l'âge de 19ans
5- M. O. H. 32 ans Mars 1981	21 ans	Non	Non	Oui	9 hospit. depuis l'âge de 21ans 2 prises en charge HDJ (à 21 et 27ans)
6-Mlle. R. F. 43 ans Janv. 1970	29 ans	Non	Non	Oui ++ (défenestration - noyade)	(suivie en libéral jusque vers l'âge de 36-37ans) 4 hospit. de 35 à 39ans + 2 prises en charge HDJ (à 35 et 38ans) 2 hospit. de 39 (=défenestration) à 41ans (=instauration clozapine)
7- M. D. H. 42 ans Oct. 1970	28- 29 ans	Non	Oui (2 suicides: oncle et arrière grand-mère... psychose?)	Oui ++ (accident de la voie ferrée)	4 hospit. (dont 2 HDT et 1 HO) de 29 à 36 ans HO/SDRE(> irresponsabilité pénale prononcée) à 38ans : 7mois en UMD (opposition aux soins, menaces), instauration clozapine (39ans), sortie avec programme de soins depuis l'âge de 40ans
8- M. L. H. 48 ans Avril 1965	18- 19 ans	Non (pas détectés?)	Oui (mère, grand-mères... psychose?)	Oui	12 hospit. (1 Placement d'Office et 1 HO > irresponsabilité pénale prononcée) de 20 à 44ans (= instauration clozapine) Importante prise en charge HDJ jusque vers l'âge de 39ans
9-Mlle. B. F. 40 ans Nov. 1972	22 ans	Non	Non	Oui	(suivie en libéral jusqu'à l'âge de 32ans) 4 hospit. + CATTP de 32 à 34ans (= instauration clozapine) 1 hospit' depuis, à l'âge de 37ans
10- M. J. H. 38 ans Avril 1975	25 ans	Non (mais faible motivation scolaire?)	Non	Non	(errance/SDF dès l'âge de 20ans, adressé à 25ans sur le secteur par le SMPR suite à une détention pour agression/violences) 11 hospit. (4mois en UMD à 32ans, agression d'un soignant) + HDJ (mais refus) / CATTP de 25 à 36ans

	Score CGI	Score BPRS -18	Score PANSS			Score GAF	Autonomisation:	
			P	N	G		Logement	Activité « professionnelle »
1- M. G. H. 53 ans Mars 1960	5	69	25	20	45	40	Échecs des projets de logement autonome. Institutionnalisé, orientation sur un foyer occupationnel en cours.	CAP Pâtisserie. Activités professionnelles non tenues sur le long terme. Orientation sur un foyer occupationnel en cours.
2-Mlle. D. F. 42 ans Décem. 1970	6<>7	80	38	25	67	25	Institutionnalisée ++ (pas de projet d'autonomisation).	Arrêt de la scolarité au collège. Pas de projet professionnel.
3- M. A. H. 56 ans Août 1956	5<>6	70	36	16	50	40	Institutionnalisé ++ (pas de projet d'autonomisation).	Quelques activités à la blanchisserie du CHS. Pas de projet professionnel abouti.
4- M. R. H. 23 ans Fév. 1990	5<>6	72	30	22	38	45	Actuellement en institution. Pas de projet de logement pour le moment.	Arrêt de la scolarité au lycée. Échec d'un projet de post-cure psychiatrique, à l'âge de 18ans.
5- M. O. H. 32 ans Mars 1981	-	-	-	-	-	-	Instabilité d'un logement autonome (nombreux déménagements et hébergements temporaires).	Arrêt au niveau Bac. Pas de formation ou projet professionnel abouti.
6-Mlle. R. F. 43 ans Janv. 1970	3<>4	38	12	14	33	60	En centre de réadaptation depuis l'âge de 39 ans (antérieurement autonome). Projet d'appartement thérapeutique en cours.	CAP couture interrompu puis échec au BEP comptabilité. Activités professionnelles non tenues sur le long terme.
7- M. D. H. 42 ans Oct. 1970	3	31	9	13	25	70	Logement autonome.	Arrêt au niveau Bac. Activités professionnelles non tenues sur le long terme.
8- M. L. H. 48 ans Avril 1965	6	66	31	20	40	50	Logement autonome, mais avec étayage ++ (aides ménagères, mesure de protection, suivi CMP).	Arrêt au niveau Bac. Échec des projets de professionnalisation.
9-Mlle. B. F. 40 ans Nov. 1972	2	29	9	13	28	85	Logement autonome.	Arrêt en 1 ^{ière} année de fac. Accompagnement sur un poste en CAT, depuis l'âge de 28 ans.
10- M. J. H. 38 ans Avril 1975	3	30	11	13	26	60	Logement autonome, mais difficile à tenir pour le patient. Projet de FAM en cours.	CAP/BEP Chaudronnerie. Pas de projet professionnel abouti.

	Difficultés d'adhésion aux soins?	Prise de toxiques?	Résistance primaire ou secondaire?	Traitement par Clozapine:				
				Oui/Non? Arrêté?	Age du patient à l'instauration	Durée d'évolution des troubles à l'instauration	Posologie maximale	Efficacité ?
1- M. G. H. 53 ans Mars 1960	Non	Tabac	Secondaire	Non, car stabilisation clinique atteinte sans Clozapine	-	-	-	-
2-Mlle. D. F. 42 ans Décem. 1970	Non	Non	Primaire	Oui (pendant 1 an), arrêté pour neutropénie	26 ans	12 ans	450 mg/jr	Modérée
3- M. A. H. 56 ans Août 1956	Oui (aux débuts des troubles)	Non	Primaire	Oui, arrêté pour leucopénie	?	?	?	?
4- M. R. H. 23 ans Fév. 1990	Oui	Tabac Cannabis	Primaire	Oui	20 ans	4 ans	800 mg/ jr	Faible
5-M. O. H. 32 ans Mars 1981	Oui ++	Tabac Cannabis Autres?	?	Non, car difficultés d'observance thérapeutique > sous traitement retard	-	-	-	-
6-Mlle. R. F. 43 ans Janv. 1970	Non	Tabac	Secondaire	Oui	41 ans	12 ans	325 mg/jr	Oui
7- M. D. H. 42 ans Oct. 1970	Oui ++	Tabac Cannabis Autres?	Primaire	Oui	39 ans	10 ans	400 mg/jr	Oui
8- M. L. H. 48 ans Avril 1965	Oui	Non	Primaire	Oui	44 ans	23 ans	900 mg/jr	Modérée
9-Mlle. B. F. 40 ans Nov. 1972	Non	Non	Secondaire	Oui	34 ans	12 ans	400 mg/jr	Oui
10- M. J. H. 38 ans Avril 1975	Oui ++	Tabac Cannabis Alcool	?	Non, car difficultés d'observance thérapeutique et stabilisation clinique actuelle sans Clozapine > sous traitement retard	-	-	-	-

b) Commentaires.

Intensité des différentes dimensions de la symptomatologie.

Les patients présentés par les seniors des trois services mettent en avant une notion de résistance en lien avec une certaine forme d'intensité des symptômes psychotiques. Les scores aux échelles BPRS-18 et PANSS demeurent relativement élevés. Ils témoignent d'une présence toujours notable de la symptomatologie schizophrénique chez ces patients.

Les patients hospitalisés (M. G., Mlle. D., M. A. et M. R.) ont les scores CGI-S, BPRS-18 et PANSS parmi les plus élevés. Les différents scores de la PANSS mettent en évidence une empreinte forte des symptômes « positifs » sur le tableau clinique des patients hospitalisés.

Sauf peut-être dans la situation de M. L., la prise en charge en ambulatoire des autres patients (Mlle. R., M. D., Mlle. B. et M. J.) semble marquée par une moindre intensité de la symptomatologie. Les scores aux différentes échelles sont globalement plus bas. Le détail des scores à la PANSS montre un certain effacement de la dimension positive de la symptomatologie.

Une dimension thymique est également rapportée dans le tableau clinique de plusieurs des patient. M. G. , Mlle. R. et Mlle. B. ont un traitement antidépresseur dans leur ordonnance actuelle. Par ailleurs, les prescriptions de trois autres patients (Mlle. D., M. A. et M. L.) contiennent, entre autre, du divalproate de sodium. Si l'action anticonvulsivante ou potentialisatrice des antipsychotiques peut être avancée pour justifier cette prescription, on ne peut totalement exclure son action également thymorégulatrice.

Quant à la dimension cognitive des troubles, il est vrai qu'elle n'a pas été spécifiquement ciblée dans l'évaluation de ces dix cas cliniques. Plusieurs aspects suggèrent néanmoins, indirectement, des difficultés d'ordre cognitives chez ces patients.

On remarque tout d'abord que tous ont eu d'importantes difficultés à terminer leur parcours scolaire. Aucun des patients présentés n'a réussi à tenir une activité sur le long terme en milieu professionnel ordinaire. Mlle. B. est la seule à maintenir, depuis plusieurs années déjà, une activité professionnelle en milieu protégé

Tous les patients sont par ailleurs sous mesure de protection judiciaire. Ceci témoigne de difficultés, éventuellement d'ordre cognitif, à gérer ses biens. Quant aux six patients suivis en ambulatoire, quatre (M. O., Mlle. R., M. L. et M. J.) nécessitent (ou nécessiteraient, en ce qui concerne M. O.) un étayage ou accompagnement dans la gestion de leur domicile. M. J. est même dans un projet d'hébergement en FAM. Seuls Mlle. B. et M. D. apparaissent comme véritablement indépendants et autonomes dans leur logement.

Facteurs confondants d'une faible réponse thérapeutique chez le patient schizophrène ?

Si on convient aisément des difficultés de prise en charge dans le parcours de M. O. et M. J., ces situations font-elles pour autant référence à la notion de résistance ?

L'absence d'indication de la clozapine dans chacune de ces deux cas cliniques laisse à penser que d'autres aspects, en dehors de l'approche « classique » de la résistance, entrent en jeu.

Pour les psychiatres référents, la résistance renvoie pour une grande part à l'adhésion difficile aux soins chez ces deux patients. L'observance thérapeutique est un problème majeur dans ces prises en charge. La prescription d'un traitement antipsychotique retard semble avoir apporté une certaine stabilisation clinique dans la prise en charge de M. J. En ce qui concerne M. O., la forme retard n'a pas permis de franche amélioration du tableau clinique ou de la prise en charge.

Un autre aspect perturbant la lisibilité de la réponse thérapeutique est la consommation de toxiques, et notamment de cannabis. La prise de toxiques montre, chez M. O. comme chez M. J., un lien étroit entre consommation de toxiques et décompensation symptomatologique d'une part, et mise à distance des toxiques et amélioration du tableau clinique d'autre part.

Quel lien est-il fait dans la littérature entre ces questions de mauvaise observance thérapeutique ou de consommation de toxiques avec la notion de résistance ? Quelle compréhension des mécanismes sous-jacents est proposée, particulièrement en cas de consommation de toxiques ? Quel éclairage cela peut-il donner en matière de prise en charge ?

Place et efficacité de la clozapine dans les troubles schizophréniques résistants.

La clozapine demeure la molécule de choix dans les troubles schizophréniques résistants : sept des dix patients présentés sont, ou ont été, traités par clozapine.

Chez trois d'entre eux (Mlle. R., M. D. et Mlle. B.), l'instauration de la clozapine contribue à une amélioration notable du tableau clinique : diminution de l'intensité de la symptomatologie, du nombre d'hospitalisations et des troubles du comportements (passages à l'acte ou mises en danger).

On note, dans le cas de M. L., une certaine réponse du traitement sur l'aspect comportemental du tableau clinique : moins d'agitation, moins d'agressivité, moins de troubles du comportement. Les autres dimensions de la symptomatologie apparaissent quant à elles répondre beaucoup moins bien à la molécule. Concernant M. R., le tableau clinique ne montre qu'une sensibilité très limitée à la clozapine. Dans les deux cas, divers stratégies thérapeutiques sont envisagées afin de potentialiser la réponse, insuffisante, de la clozapine : association de plusieurs antipsychotiques, ou adjonction de divalproate de sodium.

Le traitement a enfin du être interrompu du fait de son hémato-toxicité chez les deux patients restants : Mlle. D. et M. A. Les divers ajustements thérapeutiques envisagés par la suite chez ces deux patients demeurent peu satisfaisants sur le plan de la réponse symptomatologique.

Il faut noter par ailleurs, qu'aucun de ces dossiers ne mentionne la réalisation d'un dosage plasmatique de la clozapine (clozapinémie). Si on peut éventuellement comprendre cette absence en cas de réponse clinique favorable, les situations d'échec thérapeutique bénéficieraient assurément de la réalisation d'un tel dosage.

Quelle place de la clozapine dans les troubles schizophréniques la littérature présente-t-elle ? Quelles données sur l'efficacité de la molécule rapporte-t-elle ? Comment l'absence de réponse à ce traitement y est-t-elle envisagée ?

Regard sur les antécédents personnels et familiaux.

La présence d'antécédents de crises convulsives est retrouvée dans deux cas cliniques : Mlle. D. et M. A.

Plus largement, quels liens peut-on imaginer entre le caractère résistant des troubles schizophréniques et certains aspects d'ordre neurologique ?

Des antécédents psychiatriques sont notés dans l'entourage de quatre des patients : M.

A., M. R., M. D. et M. L. Les diagnostics demeurent difficiles à documenter pour la plupart d'entre eux, mais on perçoit clairement la notion de psychose dans les cas de M. A., M. D. et M. L. La situation de M. A., la mieux documentée à ce sujet, est intéressante de par la présence d'une sœur, présentant un trouble schizophrénique « sévère » pouvant faire évoquer la notion de résistance.

Ces antécédents familiaux de psychose soulèvent la question de la composante génétique dans les troubles schizophréniques ? Cette dernière pourrait-elle contribuer à l'éclosion d'une résistance ?

Délai de la mise en place du suivi et de la prise en charge.

Des difficultés d'accès aux soins se retrouvent chez Mlle. D., M. A., M. O., M. D. et M. J. Les troubles schizophréniques semblent alors avoir évolué sur une longue période avant la mise en place d'une stratégie thérapeutique adéquate.

Quel peut être alors l'impact de cette durée de psychose non traitée sur la réponse au traitement antipsychotique ? Quel rôle tient-elle dans la notion de résistance ?

Passage à l'acte et risque suicidaire.

Des antécédents de tentative de suicide sont présents dans six des dix cas cliniques. Les situations de Mlle. R. et M. D. se démarquent par la gravité des passages à l'acte et leurs conséquences majeures sur le plan somatique.

La question du lien entre ces passages à l'acte et la symptomatologie psychotique (essentiellement productive : délire et hallucinations) est soulevée dans ces deux cas cliniques. Quel éclairage sur cet aspect de la question peut apporter la littérature ?

Quelles données peut-on par ailleurs retrouver dans la littérature concernant l'action protectrice de la clozapine vis-à-vis du risque suicidaire, suggérée dans les cas de Mlle. R. et M. D. ?

3. Perspectives historiques : la résistance, à l'essence même du concept de schizophrénie.

Pour une meilleure compréhension de la notion de résistance dans les troubles schizophréniques, il semble nécessaire de poser un regard historique sur la question.

Les différentes approches et définitions actuelles du patient schizophrène résistant ne peuvent être détachées du concept de schizophrénie, en tant qu'entité nosologique, à la lumière de ses restructurations au cours de l'évolution de la pensée scientifique et psychiatrique.

Avant de parler de « schizophrénie résistante », il faut revenir sur la notion même de schizophrénie.

3.1. Les prémices du concept.

La psychiatrie française émergente, autour de la fin du 19^{ème} et le début du 20^{ème} siècle, s'attache à caractériser les troubles psychiques. Il s'agit de mieux les différencier, tout d'abord par l'étude transversale du tableau clinique.

Concernant le concept de schizophrénie en tant que maladie, il prend forme quand l'approche syndromique est progressivement remplacée par la perspective d'établir des entités nosologiques en fonction de leurs particularités évolutives. Cet effort nosographique traduit l'espoir de fonder une classification des troubles mentaux, non sur une symptomatologie incertaine et changeante mais sur une étiologie. Cette approche correspond au raisonnement médical et somatique de l'époque. Ce dernier est fortement marqué par la démarche anatomo-clinique appliquée aux troubles mentaux.

Ce changement de perspectives est notamment permis par les suites de la description par A.

Bayle de la clinique et du profil évolutif de la paralysie générale. (6,7)

a) L'exemple de la paralysie générale.

Initialement employé par J.-B. Delaye en 1824 puis repris par Requin qui y ajoute le qualificatif de « progressive » en 1846, le terme de « paralysie générale » fait référence à une entité neuro-psychiatrique individualisée pour la première fois en 1822 par A.-A. Royer-Collard et son élève A. Bayle.

Les tableaux cliniques de la paralysie générale sont initialement perçus de façon très dualiste : le dément paralytique souffre de deux affections que sont la démence et la phtisie pulmonaire. La paralysie générale ne semble alors qu'une simple complication neurologique intercurrente de la folie : les troubles paralytiques ne sont que de simples manifestations intercurrentes au cours de l'évolution vésanique d'une démence.

A. Bayle est le premier à envisager l'hypothèse que la démence paralytique ne soit qu'une seule et même affection. Il s'appuie pour cela sur un constat : les manifestations psychiques et l'altération des mouvements se développent dans un ordre déterminé et de façon parallèle. Cela lui permet de conclure qu'il n'y a pas deux maladies, mais une seule.

Il écrit :

« Ce parallèle, fait à toutes les époques de la maladie, nous offre un rapport constant entre le délire et la paralysie. On voit celui-là parcourir tous les degrés qui séparent l'aliénation partielle de la destruction entière des facultés de l'entendement, pendant le temps que celui-ci parvient du simple embarras des mouvements jusqu'à l'immobilité presque complète de tous les organes de l'appareil locomoteur. On ne saurait donc se refuser d'admettre que ces deux ordres de phénomènes sont les symptômes d'une même maladie, c'est-à-dire d'une arachnitis chronique. »

Ayant bien défini l'unicité neuro-psychiatrique de la maladie, A. Bayle en donne un tableau clinique et évolutif en trois périodes bien distinctes. Elles reprennent les caractères essentiels de cette nouvelle affection qui prend ainsi place dans la nosographie psychiatrique :

« Les symptômes de l'arachnitis chronique peuvent tous se réduire à une paralysie générale et incomplète, et au dérangement des facultés intellectuelles. Ces deux ordres de phénomènes marchent d'un pas égal et proportionnel, et peuvent faire diviser la maladie en trois périodes. Dans la première, la prononciation est sensiblement embarrassée, la démarche mal assurée ; le désordre de l'entendement se manifeste par un affaiblissement de l'intelligence, un délire monomaniaque, qui domine plus ou moins le malade, et souvent par un état d'exaltation plus ou moins considérable. Dans la seconde période, les mouvements de la langue et des membres conservent souvent le même embarras que dans la première, ou deviennent plus difficiles ; le délire est maniaque et général, fréquemment accompagné d'idées dominantes ; il y a de l'agitation, qui varie depuis la loquacité et la mobilité, qui fait changer continuellement les malades de place, jusqu'à la fureur la plus violente et la plus incoercible. Enfin la troisième période est, en général, caractérisée par un état de démence et une augmentation de la paralysie générale et incomplète : la parole est bégayée et tremblante, très difficile, et quelquefois inintelligible, la démarche est vacillante, très chancelante, ou même impossible ; les excréments sont involontaires ; l'entendement extrêmement affaibli, ne conserve qu'un petit nombre d'idées complètement incohérentes, qui sont tantôt vagues, tantôt plus ou moins fixes ; il y a le plus souvent du calme, et de temps en temps une agitation plus ou moins grande. Cette période se termine quelquefois par une paralysie presque incomplète de tous les mouvements volontaires, et par un état complet d'idiotisme. Chaque malade ne présente pas constamment les trois périodes ; il n'est pas rare de voir manquer la seconde ; celle-ci offre quelquefois une agitation spasmodique, continue ou périodique ; assez souvent, pendant la troisième, il survient tantôt des attaques de congestion cérébrale, accompagnées de pertes de connaissance, quelquefois de mouvements convulsifs et de tremblements, et suivies d'une augmentation des symptômes de la maladie,

tantôt des attaques épileptiformes. » (8)

b) L'apport des travaux d' A. Bayle dans la réflexion nosographique en psychiatrie.

W. Griesinger construit en 1845 ses travaux et sa réflexion sur la base de ceux d' A. Bayle. Il introduit la prise en compte systématique du critère évolutif dans la description des troubles mentaux. Ces derniers restent néanmoins pour lui rattachés à la théorie de la psychose unique (ou *Einheitspsychose*). Toujours dans le cadre de la démarche anatomo-clinique, il soutient que l'origine des troubles mentaux est à rechercher dans un désordre cérébral. Cette approche se retrouve jusque dans ses derniers écrits, où il remet quelque peu en cause la psychose unique en séparant les troubles affectifs des pathologies du jugement et de la volonté.

La psychiatrie germanophone, sur des bases lancées par la psychiatrie française, va ensuite progressivement remettre en cause le concept de psychose unique.

Ainsi, H. Neumann détache en 1859 la « mélancolie » de la « folie ». Cette dernière est alors conçue comme une entité évoluant en trois étapes. La deuxième de ces étapes est caractérisée par un relâchement des associations. E. Bleuler reprend par la suite, sous l'angle de la dissociation, cette notion comme trame de la pathologie schizophrénique.

Une forme particulière de psychose est progressivement individualisée : elle apparaît principalement chez le sujet jeune et évolue rapidement vers l'aggravation jusqu'à un état d'allure démentielle.

K. L. Kahlbaum décrit deux tableaux cliniques : une « catatonie » (la catatonie de Kahlbaum) caractérisée par des troubles de la motricité (une rigidité « cireuse » avec conservation des attitudes) et une « héboïdophrénie », où les troubles du comportement sont alors majeurs. Il ne se contente toutefois pas d'un diagnostic purement symptomatique mais aspire à reconnaître la

maladie mentale sous-jacente et d'en prévoir par conséquent l'évolution. Repris ultérieurement par E. Kraepelin puis E. Bleuler, K. L. Kahlbaum est alors le premier à tenter « de ranger les tableaux symptomatiques dans des tableaux de maladie ».

Son élève, E. Hecker, dessine quant à lui le tableau clinique d'une *paraphrenia hebetica* ou « hétéphrénie » (l'hétéphrénie de Hecker) avec des troubles du langage apparaissant à la puberté et aboutissant à un état terminal d'affaiblissement intellectuel. (6,8,9)

3.2. Les constructions nosographiques et nosologiques : E. Kraepelin puis E. Bleuler.

a) La *dementia praecox* d' E. Kraepelin.

E. Kraepelin et la question du caractère évolutif dans les troubles mentaux.

E. Kraepelin reste dans la perspective nosologique qui vise à remplacer la psychose unique de W. Griesinger. Influencé par les travaux de K. L. Kahlbaum, il se détache de la perspective syndromique en considérant l'évolution comme critère essentiel pour la classification des troubles psychiques.

La maladie s'individualise et se définit par son évolution. Le vrai diagnostic est celui permettant un pronostic précis. Dans une certaine mesure seul celui-ci peut confirmer celui-là, et donc le fonder. La maladie mentale ne peut ainsi se définir que par son état terminal.

Il écrit donc au début du 2^{ème} tome de la 6^{ème} édition de son *Traité de psychiatrie* :

« L'exemple de la dementia paralytica [paralysie générale] nous démontre qu'il faut envisager la marche totale de l'affection, depuis son début jusqu'à la fin. Alors seulement peut-on comparer les formes morbides et les groupes. »

E. Kraepelin reste très inspiré par une conception ontologique de la maladie. Cette dernière est ainsi envisagée comme un être autonome qui s'empare du patient. Les processus

mentaux pathologiques identifiés par le psychiatre ont une existence réelle, à l'image des objets du monde physique. Ils sont déjà donnés, « déjà là », comme indépendants de l'activité mentale du sujet. La tâche du médecin consiste alors à décrire objectivement ce que la nature lui offre à saisir.

Partant de ce point de vue et avec la précision descriptive que traduit son goût fervent pour la botanique, E. Kraepelin étudie systématiquement les affections mentales en fonction de leur devenir. Ainsi, toute psychose devient chronique. Le malade s'enfoncé dans un asilisme progressif : régression globale des fonctions psychiques et des capacités cognitives, avec apathie, perte des intérêts, passivité, institutionnalisation et difficultés à élaborer ou se projeter dans l'avenir. L'état du patient évolue finalement jusqu'à la « démence la plus profonde ».

Ainsi se crée le cadre de plus en plus extensif de la « démence précoce ». (6–8)

J. Postel et C. Quételet (8) ajoutent de façon intéressante des perspectives quelque peu décalées des purs arguments scientifiques objectivement valables. Ils évoquent par là les craintes du malade mental et le profond pessimisme quant aux possibilités thérapeutiques.

Un exemple des écrits d' E. Kraepelin est significatif :

« Tout aliéné constitue un danger permanent pour son entourage et surtout pour lui-même : un tiers au moins des suicides relève des troubles mentaux ; les crimes passionnels, les incendies, plus rarement les agressions, les vols et escroqueries sont commis par des aliénés. On ne compte plus les familles dont un membre malade a causé la ruine, en gaspillant sa fortune sans réflexion ou en se trouvant dans l'impossibilité de gérer ses affaires et de travailler par suite d'une longue maladie. Une faible partie de ces incurables est seule destinée à une mort rapide ; l'immense majorité continue à vivre pendant des années, et ainsi crée pour la famille et l'État une charge de plus en plus lourde, dont les conséquences retentissent profondément sur notre vie sociale. » (8)

La dementia praecox : entité nosologique.

E. Kraepelin individualise pour la première fois la *dementia praecox* dans la 4^{ième} édition de son *Traité de psychiatrie* en 1893. Il rattache cette entité à la catatonie et à la démence paranoïde

dans la classe des processus dégénératifs psychiques.

Cette entité nosologique émergente se définit progressivement lors des éditions suivantes de ses écrits.

C'est en 1899, dans la 6^{ième} édition du *Traité de psychiatrie*, que la *dementia praecox* s'envisage plus précisément. Elle se pose comme une dénomination des atteintes psychiques aboutissant à une déficience sans cause organique retrouvée. Trois formes « fondamentales » sont distinguées: la catatonie, l'hébéphrénie et la forme paranoïde.

La catatonie est l'héritière des descriptions de K. L. Kahlbaum. Elle est caractérisée par son parcours évolutif : phase de dépression, suivie d'une phase d'excitation, puis apparition de la stupeur catatonique à laquelle succède une période confusionnelle précédant la « démence » terminale.

L'hébéphrénie est reprise des travaux d'observation d' E. Hecker. Elle se définit pour E. Kraepelin comme une psychose post-pubertaire essentiellement caractérisée par des phénomènes régressifs avec une « désagrégation particulièrement accusée de la personnalité ».

Dans la forme paranoïde ou délirante, E. Kraepelin décrit une intense activité hallucinatoire et délirante. Les hallucinations sont identifiées comme cénesthésiques mais aussi « psychiques ». Elles se caractérisent pour E. Kraepelin par des phénomènes de « transmission de pensée ». Les idées délirantes sont incohérentes, peu construites. L'atteinte du « sentiment corporel » est alors majeure.

La symptomatologie des différents tableaux cliniques décrits est envisagée comme la traduction d'une « perte de l'unité intérieure dans les pensées, les sensations, le comportement, l'émoussement des émotions supérieures, les troubles spécifiques de la volonté, avec délire de contrainte et d'influence, et enfin le déclin de la personnalité avec atteinte relative des connaissances acquises ».

Il s'agit alors du caractère essentiel permettant de réunir ces différents sous-groupes dans une même entité :

E. Kraepelin considère « *la destruction de la personnalité psychique et du concert*

interne entre toutes les parties du mécanisme psychique comme le véritable trouble fondamental dans la démence précoce ».

Le caractère évolutif prend évidemment une importance capitale. La diversité initiale des symptômes finit invariablement par se réduire à un tableau terminal à peu près homogène.

« Les distinctions les plus profondes au début n'empêchent pas à la maladie d'imprimer à la démence terminale son même sceau uniforme », et E. Kraepelin précise « les phases antérieures du mal s'expliquent par sa période terminale ».

Les différences initiales s'estompent et s'effacent pour aboutir, à l'image de la paralysie générale, à un état final de « démence terminale » relativement caractéristique et stéréotypé : intégrité de la mémoire, de l'orientation et généralement de la vigilance, atteinte de la personnalité par des troubles de l'affectivité, de la volonté et du jugement. La thymie chemine peu à peu d'un versant dépressif vers une hébétude béate marquée par un effondrement de la réactivité émotionnelle.

Cette évolution inéluctable vers l'affaiblissement démentiel, au-delà du critère diagnostique qu'elle apporte, représente dans la conception psychiatrique de l'époque la preuve la plus incontestable d'existence d'un processus pathologique organique.

Dans les perspectives kraepelinienes, les formes initialement distinctes se fondent désormais en une entité unique dont le champ semble très étendu. (7,8,10)

b) L'approche d' E. Bleuler : le terme de schizophrénie posé et ouverture conceptuelle.

« Schizophrénie » : entre héritage et remise en cause.

L'approche d' E. Bleuler se base sur ses importants travaux d'observation clinique sur le terrain auprès d'un grand nombre patients schizophrènes chroniques. Ces derniers lui permettent de remettre en cause l'unicité du concept de démence précoce, son pronostic d'incurabilité, son évolution irréversible vers un tableau de démence complète et son caractère précoce (éclosion des troubles dans les populations d'âge relativement jeune).

Les observations d' E. Bleuler soulignent que, contrairement aux tableaux « habituels » de

démence, « l'intelligence » ne semble qu'apparemment altérée chez les schizophrènes et les fonctions élémentaires du psychisme sont intactes.

Basé sur une évolution chronique et déficitaire, le concept de démence précoce d' E. Kraepelin ne permet que très difficilement de poser un diagnostic.

E. Bleuler revient donc quelque peu sur le rôle quasi pathognomonique donné au caractère évolutif dans les approches kraepelinienne. Il reprend néanmoins la symptomatologie de la *dementia praecox* mais avec la perspective de mettre en avant des critères transversaux permettant un diagnostic ponctuel.

Le caractère évolutif vers une détérioration n'est donc plus le seul critère diagnostique retenu. L'accent est alors mis sur la nature du trouble élémentaire sous-jacent aux manifestations cliniques.

Tout en manifestant son accord avec la nosologie d' E. Kraepelin et en reprenant la symptomatologie clinique, E. Bleuler introduit une révolution conceptuelle profonde en supposant la non-homogénéité de la *dementia praecox*. Il réunit en effet « sous le nom de démence précoce ou schizophrénie tout un groupe de maladies qui peuvent être nettement distinguées de toutes les autres formes du système kraepelinien ».

C'est ainsi qu' E. Bleuler introduit le terme de groupe de « schizophrénies » en 1911 dans son ouvrage *Dementia praecox ou groupe de schizophrénies (Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien)*. (6,7,9)

L'influence freudienne et psychanalytique.

E. Bleuler ne cache pas son intérêt actif pour le mouvement psychanalytique, son amitié avec S. Freud et l'influence portée sur ses travaux.

Il rencontre en effet S. Freud dès 1904, puis en présente certains des ouvrages à ses

collègues de la clinique psychiatrique universitaire du Burghölzli de Zürich qu'il dirige. C'est grandement à son initiative que la psychanalyse trouve un accueil si favorable en Suisse. Il participe aussi aux congrès psychanalytiques internationaux et contribue à la création de la société psychanalytique internationale.

Dementia praecox ou groupe de schizophrénies porte dès les avant-propos la marque de l'influence freudienne. E. Bleuler y présente clairement son objectif d'« approfondir plus avant la pathologie par l'application à la démence des idées de S. Freud ».

Les idées freudiennes et certaines hypothèses psychanalytiques exercent donc une influence certaine sur l'élaboration théorique bleulerienne.

La symptomatologie clinique est comprise comme des élaborations secondaires aux dysfonctions sous-jacentes. Pour E. Bleuler « la symptomatologie qui saute aux yeux » est d'une certaine façon de nature adaptative, permettant d'échapper à une situation intolérable. Ce point de vue peut être facilement mis en parallèle avec la conception psychanalytique du délire qui est appréhendé comme une tentative de guérison.

E. Bleuler identifie trois mécanismes adaptatifs en jeu. Le premier est l'autisme qui met fermement à l'écart la réalité et ses aspects menaçants. Au-delà, mais aussi à partir de ce premier mécanisme, une adaptation peut se faire par une transformation (délirante ?) de la réalité dans un sens conforme au désir. Et enfin le troisième, et plus fréquent, mécanisme adaptatif peut prendre la forme d'une « fuite dans la maladie ». (7)

Construction de l'entité nosologique schizophrénique.

E. Bleuler introduit dans le concept de schizophrénie la notion de symptômes fondamentaux, opposés aux symptômes accessoires.

Les symptômes fondamentaux de la maladie sont « présents à chaque instant et dans chaque cas ». Ils reflètent directement le processus pathologique. Au contraire, des « phénomènes plus

accessoires comme les idées délirantes, les hallucinations ou les symptômes catatoniques » peuvent aussi bien faire défaut ou être présents en permanence durant toute la durée de la maladie.

Caractéristiques de la schizophrénie et permettant ainsi de poser le diagnostic, les symptômes primaires sont présentés dès le premier chapitre de *Dementia praecox ou groupe de schizophrénies*.

Il s'agit en premier lieu de la perte de la cohérence des associations (associations par assonance, condensations, stéréotypies, etc) entraînant un appauvrissement de la pensée ainsi qu'un trouble dans son déroulement temporel (bousculade des pensées, barrages). La pensée devient bizarre, dissociée, aboutissant dans les cas les plus graves à la stupeur et la confusion.

L'affectivité est aussi constamment troublée : par moments labile, superficielle, oscillante et capricieuse, en d'autres inappropriée et incongrue (parathymie). On peut ainsi observer une variabilité du tableau clinique allant d'un « déficit de la capacité de modulation affective » à l'indifférence apparemment la plus complète, même si E. Bleuler précise que « la capacité de l'esprit de produire des affects ne disparaît pas dans la schizophrénie ».

Quant aux symptômes secondaires, ils sont la « conséquence directe du relâchement des associations ». Ils restent variables dans la maladie et peuvent, potentiellement du moins, faire défaut ou changer sans que le processus morbide ne se modifie en même temps.

Il s'agit de la scission des associations, l'autisme (conséquence directe de la scission schizophrénique de l'esprit), l'ambivalence, des troubles de l'affectivité, des altérations de la réalité et des symptômes catatoniques.

A partir de cette perspective clinique, E. Bleuler divise la schizophrénie en quatre sous-formes : paranoïde, catatonique, hébéphrénique et simple. (7)

Fondements théoriques.

E. Bleuler se montre particulièrement attaché à une conception organiciste du trouble

schizophrénique. Il soutient l'idée que le processus morbide sous-jacent, ou *primum movens*, soit d'origine organique et cérébral.

Ce dernier est décrit par E. Bleuler comme la *Spaltung* des fonctions psychiques. Cette dénomination allemande (du verbe *spalten*: fendre, scinder, partager, diviser) est traduite en français par « dissociation » ou « dislocation ». La notion de *Spaltung* renvoie directement à l'hypothèse organiciste de départ. En effet, derrière cette terminologie, c'est à un relâchement primaire du tissu associatif lui-même qu'il est fait allusion. Le terme choisi de schizophrénie illustre ce « déchirement » fondamental du tissu associatif : E. Bleuler le construit à partir du verbe grec σχιζειν « schizein » qui signifie « fendre », « scinder »...du mot σχιζα « schiza », « éclat de bois, copeau ».

Cette altération initiale se traduit directement par un trouble des processus associatifs (symptômes « primaires »), responsable des anomalies de la pensée et du langage. Il est alors observé des associations insolites, analogues à celles du rêve et un affaiblissement du raisonnement logique. La pensée semble morcelée et déstructurée. Elle ne parvient pas à se construire correctement et reste confuse. Les idées délirantes, le vécu hallucinatoire et le trouble du contact avec la réalité sont considérés comme « secondaires ». E. Bleuler les envisage en tant que conséquences indirectes du relâchement primaire des associations.

La compréhension de la nosologie bleulerienne peut alors se formuler de la manière suivante:

« L'hypothèse d'un processus qui produit directement les symptômes primaires. Les symptômes secondaires sont en partie des fonctions psychiques dans le contexte d'une modification des conditions déterminantes, et en partie les conséquences de tentatives d'adaptation aux troubles primaires, tentatives qui ont plus ou moins échoué ou réussi. » (23)

L'influence psychanalytique d' E. Bleuler se ressent dans cette mise en avant de l'importance des facteurs psycho-génétiques et dans l'acceptation d'une certaine forme de causalité psychique dans l'expression des symptômes secondaires. Dans une perspective « psychologique », l'accent est mis sur la personnalité et la pensée schizophrénie plus que sur les symptômes.

Au Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française

en Août 1926 à Genève, E. Bleuler s'oppose néanmoins à une interprétation purement psychogène des troubles schizophréniques :

« Les troubles schizophréniques des associations peuvent être admis comme étant les suites immédiates d'un processus anatomo-pathologique du cerveau... ».

Une attention égale est accordée à la compréhension des facteurs psychiques qui relèvent du sujet dans sa singularité, et à l'impératif d'explication causale avec la nécessité de rendre compte scientifiquement des manifestations propres d'un trouble désormais bien identifié par ses symptômes, ses mécanismes et son évolution. E. Bleuler donne ainsi aux troubles schizophréniques une vaste extension clinique et une véritable inscription nosologique.

Sa conceptualisation de la pathologie a l'important mérite de placer la psychopathologie au cœur de la réflexion psychiatrique et de mettre l'accent sur le rôle des facteurs (intra)psychiques dans le devenir du trouble mental.

Elle va se révéler d'une grande fécondité pour la compréhension du fait psychiatrique même si c'est au prix d'un certain flou dans la délimitation nosologique par l'élargissement des concepts précédents. (7,9)

3.3. L'écho des concepts kraepeliniens et bleuleriens dans l'évolution de la réflexion psychiatrique.

Que ce soit par E. Kraepelin ou E. Bleuler, les troubles schizophréniques restent présentés comme une pathologie chronique avec une évolution progressivement défavorable.

Le retour à un niveau de fonctionnement initial semble alors difficilement envisageable. Il n'est laissé que très peu de place à la possibilité d'une évolution vers la guérison pour le patient schizophrène. Le concept de résistance est ainsi placé en l'essence même de la maladie. (11)

a) Les données sur l'évolution à long-terme des patients schizophrènes.

Avec le développement des études sur le devenir et l'évolution des patients « étiquetés » schizophrènes, un autre regard va progressivement pouvoir être porté.

Trois grandes catamnèses cliniques (12–17) méritent une particulière attention à cet égard.

Les travaux de M. Bleuler (12,13) montrent qu'en 25 ans les cas d'entrée aiguë et brutale dans la maladie suivie immédiatement par une psychose chronique sévère sont devenus rares. De façon globale, les situations chroniques sévères semblent avoir diminué au profit de cas, toujours chroniques mais d'intensité plus modérée.

Bien que les formes d'apparition rapide puis d'évolution sévère semblent mieux contrôlées, M. Bleuler trouve dans ses études des pourcentages constants de formes à début insidieux d'évolution chronique et sévère. Il montre aussi que la proportion de guérison des troubles schizophréniques reste plafonnée à environ un tiers. Ainsi, pour M. Bleuler l'amélioration des thérapeutiques (en 1972) n'est pas capable de modifier favorablement et de façon significative la guérison des patients schizophrènes. (18)

Il reste cependant que les tendances évolutives sont de façon générale bien plus favorables que ce qui pouvait être envisagé auparavant.

L'équipe de G. Huber publie (14–16) les résultats de 502 patients schizophrènes de la clinique psychiatrique universitaire allemande de Bonn, hospitalisés entre 1945 et 1959 sur un suivi ambulatoire jusqu'entre 1967 et 1973. Leurs travaux mettent en évidence un tableau qualifié de rémission complète chez 22,1% des patients, après un suivi de 22 ans en moyenne (14).

En 1977, l'enquête suisse menée à la clinique psychiatrique universitaire de Lausanne (17) se positionne de manière encore plus optimiste. Les résultats affichés montrent,

« qu'à long terme entre la moitié et les deux tiers des schizophrènes de la cohorte évoluent de façon favorable, c'est-à-dire vers une guérison ou un amélioration sur le plan psychopathologique .»

Rejoignant les conclusions des travaux de M. Bleuler évoqués plus haut (12,13), ils constatent

également que les schizophrènes hospitalisés dans les années 1940 à 1950 n'évoluent pas plus favorablement que ceux hospitalisés dans les premières décennies du 20^{ième} siècle. Il n'est pas non plus trouvé de corrélation positive entre les traitements actifs de l'ère « pré-neuroleptique » (insulinothérapie, électrochocs) et l'évolution à long terme. L'amélioration apportée aux soins des schizophrènes durant la première moitié du 20^{ième} siècle semble donc avoir eu peu d'impact sur leur évolution à long-terme.

Néanmoins, des conclusions radicales doivent être relativisées car l'absence d'influence à long terme n'exclut pas des effets curatifs de plus courte durée. Les facteurs thérapeutiques examinés jouent également un rôle moins important sur l'évolution à long terme que les facteurs personnels et psychopathologiques.

La particularité de cette étude consiste en l'attention particulière portée sur l'évolution des troubles schizophréniques dans la vieillesse. Contrastant avec les notions d'aggravation de l'état mental par de multiples phénomènes défavorables, les travaux de L. Ciompi et C. Müller (17) montrent que la vieillesse peut avoir des effets lénifiants et calmants chez les patients schizophrènes.

Leurs conclusions tempèrent donc quelque peu les visions très pessimistes d' E. Kraepelin et, à un moindre degré, d' E. Bleuler.

« La schizophrénie n'est nullement un processus maladif qui « en principe » ou « en majorité » présente une évolution défavorable, mais il s'agit d'un état extrêmement protéiforme. L'évolution et le pronostic sont jusqu'à la fin de vie aussi ouverte que la vie elle-même. » (17)

b) La notion de chronicité dans le concept de schizophrénie.

J. van Os fait remarquer dans son article (19) la part de pessimisme thérapeutique toujours présente dans l'approche informelle des troubles schizophréniques. Ils restent en effet présentés comme une atteinte déficitaire et permanente du cerveau. L'auteur rapporte à cet égard les propos d' A. Sawa (20) , dans un article publié en 2002 dans la revue scientifique internationale *Science* :

« Une fois que les symptômes de la schizophrénie se déclarent (habituellement chez l'adulte jeune), ils persistent tout au long de la vie du patient et sont presque totalement invalidants. »

P. Kulhara (21) pointe qu'en dépit des observations et des avancés scientifiques le critère de chronicité reste de nos jours une part importante du concept de schizophrénie.

Le critère « durée des troubles sur au moins 6 mois », proposé dans la 4^{ème} édition révisée du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR) par l'*American Psychiatric Association* (APA) pour le diagnostic de trouble schizophrénique, lui semble un parfait reflet de l'extension de cette perspective dans la psychiatrie contemporaine.

L'usage du terme de chronicité, parlant d'une affection ou d'un trouble, renvoie à plusieurs notions : durée d'évolution, répétition des symptômes et dans certains cas incurabilité. Concernant les troubles schizophréniques, il est important de considérer que leur cours évolutif est loin d'être linéaire. Les symptômes, les relations sociales, l'adaptation professionnelle et les événements de vie n'évoluent en effet pas toujours en phase.

Dès 1972, P. Lambert et M. Midenet (22) proposent une révision du concept de chronicité en le différenciant de celui d'incurabilité. La stabilité et la fixité de certains symptômes peuvent tout à fait constituer un aboutissement thérapeutique en soi. Un patient schizophrène peut en effet s'améliorer tout en restant schizophrène.

La durée d'évolution et la répétitivité symptomatique en font effectivement une affection chronique nécessitant des hospitalisations souvent longues et répétées. Des hospitalisations longues, « chroniques », sont certes indicatrices d'une certaine intensité du tableau clinique. Néanmoins, la durée de ces hospitalisations tient dans certains cas plus aux exigences sociales, au défaut d'observance et aux effets secondaires des médicaments, qu'à la réalité propre du trouble schizophrénique.

Le parallèle souvent établi entre l'hospitalisation chronique et la résistance au traitement est donc à regarder avec circonspection. Le caractère chronique de la maladie n'apparaît pas exclusivement lié une possible résistance au traitement. (11,23)

La question de la résistance chez le patient schizophrène ne va donc pas de soi.

La notion de résistance au traitement n'a initialement pas pu se poser en ces termes, car étant inhérente au concept même de schizophrénie. Elle n'a pu se concevoir qu'ultérieurement, suite à un profond changement de l'approche du patient schizophrène. La perspective ouverte d'une évolution possible, et potentiellement favorable, du trouble a permis de poser la question des patients au parcours évolutif plus péjoratif.

Comment alors envisager ce groupe de patients présentant un développement défavorable de la maladie ? Nous allons donc nous pencher, dans le chapitre suivant, sur la définition à apporter à la résistance au traitement dans les troubles schizophréniques.

4. Les définitions proposées de la résistance dans les troubles schizophréniques.

De nombreuses approches de la notion de la résistance chez le patient schizophrène sont retrouvées dans la littérature internationale.

Comment abordent-elles ce concept ? Quelle(s) définition(s) est(sont) disponible(s) ? Quels critères sont-ils posés pour définir un patient schizophrène résistant ?

4.1. Facteurs confondants : peut-on vraiment parler de résistance ?

Il semble généralement important de considérer les possibles facteurs confondants de la réponse au traitement, avant d'envisager la notion de résistance chez un patient schizophrène. La plupart des auteurs distinguent donc les questions de mauvaise observance et d'abus de substances, en dehors du champ de la schizophrénie résistante.

a) Mauvaise observance du traitement.

Les défauts d'observance thérapeutique sont à l'origine d'un bon nombre de décompensations psychotiques : majoration de la symptomatologie et hospitalisations plus fréquentes (24). L'assurance d'une bonne prise du traitement est un élément central dans l'évaluation de la résistance chez le patient schizophrène. Est-ce que la mauvaise réponse observée au traitement est le résultat d'une mauvaise observance ? Il s'agit là d'une question pivot dans l'appréhension de la notion de résistance. (1,21)

H. Y. Meltzer (25) évoque la possibilité du dosage de la prolactine plasmatique dans le cadre du traitement par un antipsychotique « classique », dit de « première génération ». En effet, toutes les molécules de cette classe pharmacologique ont en commun d'entraîner une augmentation des

taux de prolactine dans le sang par leur action de blocage des récepteurs à la dopamine D2 au niveau de l'adénohypophyse. Il semblerait néanmoins que des dosages de la prolactine dans les limites de la normale peuvent se voir, notamment dans le cas de traitements antipsychotiques au long cours à des posologies faibles. Concernant les antipsychotiques « atypiques », dits de « seconde », voire « troisième génération », un dosage plasmatique du médicament peut être éventuellement envisagé.

Plusieurs raisons peuvent se retrouver à l'origine de ces difficultés d'observance thérapeutique chez un patient :

- faible tolérance de la molécule et effets secondaires désagréables,
- prises de toxiques (voir paragraphe suivant : Abus de substance et consommation de toxiques),
- mais également certains traits du tableau clinique. Une symptomatologie négative, avec apragmatisme et aboulie, peut être un obstacle à la bonne prise médicamenteuse. De même des troubles d'ordre cognitif peuvent expliquer certaines difficultés de compréhension du traitement (24). P. Kulhara donne quelques autres pistes de réflexion intéressantes dans son article (21). L'anosognosie, avec une tendance au déni des troubles et un faible *insight*, sont des facteurs importants de la non-observance médicamenteuse. Certains patients, après une certaine amélioration initiale du tableau clinique, sont convaincus de ne plus avoir besoin de traitements. Ce scepticisme peut contribuer à un arrêt prématuré de la thérapeutique avec toute la vulnérabilité à d'éventuelles rechutes que cela comporte. Le travail de dialogue, d'information, d'explication entre le clinicien et le patient, voire avec son entourage, autour de la schizophrénie est à cet égard un enjeu important.

b) Consommation et abus de toxiques.

T. J. Lambert présente dans le livre d'H. Elkis et H. Y. Meltzer (1) une approche multidimensionnelle de la prise en charge du patient schizophrène et y évoque la question de la

consommation de toxiques. Il s'agit d'une comorbidité psychiatrique malheureusement associée à une évolution généralement peu favorable des troubles schizophréniques. Une consommation de toxiques qui perdure dans le temps serait à l'origine d'une mauvaise observance thérapeutique avec des arrêts de traitement, des rechutes, des réhospitalisations plus fréquentes et des taux plus faibles d'amélioration clinique (symptomatologie positive plus présente). Certaines études, mentionnées par l'auteur, tendent à montrer que l'abus de substance diminuerait l'efficacité du traitement antipsychotique : chez 262 schizophrènes, différence significative du taux de réponse au traitement (olanzapine ou halopéridol) à douze semaines entre les groupes « consommateurs de toxiques », 27%, *versus* « non consommateurs de toxiques », 35% (26). D'autres résultats font part des rechutes de survenue plus rapide en cas de consommation de toxiques, même en dehors de tout problème d'observance thérapeutique : dans un groupe de 49 schizophrènes prenant correctement leur traitement, réhospitalisation à une moyenne de dix mois chez les patients « consommateurs de toxiques » *versus* 37 mois chez les patients « non consommateurs de toxiques » (27).

Est-ce que la moins bonne réponse thérapeutique observée en cas de consommation de toxiques est la conséquence de difficultés plus importantes en termes d'alliance thérapeutique ? ou bien, est-elle plus directement liée à une réduction de l'efficacité du traitement antipsychotique ?

Une résistance « artificielle » au traitement antipsychotique : l'exemple du tabac.

L'étude américaine de J. R. Hughes et col. (28) est une des premières, en 1986, à pointer la problématique de la consommation de tabac parmi la population de patients de psychiatrie. Ce travail porte sur 277 patients « psychiatriques » suivis en ambulatoire, dont 24 patients schizophrènes.

Le pourcentage de fumeurs retrouvé dans l'échantillon de l'étude est de 52%. Les troubles schizophréniques apparaissent comme les troubles psychiatriques les plus fortement marqués par le tabagisme : l'étude retrouve 88% de schizophrènes fumeurs. Ces chiffres sont significativement plus élevés que ceux de deux groupes contrôle au niveau local ou national (aux États-Unis), qui affichent des prévalences de 30% et 33% respectivement.

En France, une étude (29) est menée par M.-F. Poirier et col. en 2002 pour évaluer la fréquence

de la consommation de tabac chez les patients de psychiatrie. Un auto-questionnaire est adressé aux patients, hospitalisés ou non, suivis en service de psychiatrie depuis au moins un an. Les données de 711 patients, toutes pathologies psychiatriques confondues, sont ainsi recueillies et analysées.

Le diagnostic de trouble schizophrénique est retenu pour 207 des patients interrogés. Comme dans l'étude américaine de J. R. Hughes et col. (28), c'est parmi ces patients schizophrènes qu'on retrouve le plus grand nombre de fumeurs réguliers : 136 (sur les 207 au total), soit 66%... contre seulement 55% dans les troubles anxieux ou 51% dans les troubles de l'humeur.

L'observatoire français des drogues et des toxicomanies permet une comparaison avec des chiffres en population générale : 30% de fumeurs quotidiens chez les 18-75 ans, pour les données les plus récentes de 2010. Cette proportion n'est en hausse que de deux points par rapport aux résultats précédents de 2005 : 28% des individus déclarent alors fumer tous les jours.

Une méta-analyse est publiée en 2005 par J. de Léon et J. F. Diaz (30). A partir de 42 études dans vingt pays différents, les auteurs constituent une population de 7593 schizophrènes, dont 4686 (soit 62%) de fumeurs réguliers. A deux exceptions près, les études montrent une prévalence de la consommation de tabac dans la population de patients schizophrènes toujours plus élevée qu'en population générale.

Cette forte consommation tabagique représente un enjeu de santé publique important pour les schizophrènes. En dehors des conséquences néfastes sur le plan somatique, le tabac a aussi des implications non négligeables sur les traitements psychotropes.

Certains produits issus de la combustion du tabac, et plus particulièrement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, sont connus pour leurs propriétés d'inducteur enzymatique (31). Ce phénomène d'induction, essentiellement au niveau hépatique, nécessite la synthèse de nouvelles enzymes. Il s'observe donc avec un certain délai : les effets ne se remarquent généralement qu'après quelques semaines. De façon similaire, ils disparaissent progressivement en quelques semaines à l'arrêt de la consommation de tabac.

J. de Léon (32) pointe les conséquences au niveau du cytochrome P450 CYP1A2 et de l'UDP-glucuronosyltransférase. Il s'agit de deux enzymes impliquées dans le métabolisme, entre autres, de la clozapine et de l'olanzapine. Avec le tabac, le métabolisme de ces deux antipsychotiques

est significativement accéléré. Leurs taux sanguins, et par conséquent leur efficacité, sont donc fortement diminués. L'article de J. de Léon suggère un facteur de correction moyen d'1,5 : si un patient sous clozapine se met à fumer plus d'un paquet par jour, la posologie de la clozapine devrait être augmentée d'1,5 dans les deux à quatre semaines suivantes pour maintenir « l'imprégnation » pharmacologique...et inversement l'arrêt de la consommation de tabac chez un schizophrène prenant de la clozapine entraîne une augmentation d'environ 1,5 des taux plasmatiques dans les semaines suivantes.

Les informations semblent plus limitées concernant l'olanzapine mais les données pharmacologiques suggèrent des effets similaires (33).

Ces données semblent donc indiquer que la consommation de tabac aurait un effet délétère sur l'efficacité thérapeutique des antipsychotiques. Le tabac doit donc être envisagé comme un facteur possible, modifiable, de mauvaise réponse au traitement chez les patients schizophrènes.

La consommation de toxique comme témoin d'une inefficacité thérapeutique : la notion d'automédication.

L'automédication est un modèle explicatif fréquemment évoqué dans la littérature pour envisager les conduites addictives chez les patients schizophrènes.

Selon E. J. Khantzian,

« Les toxiques consommés ne sont pas choisis au hasard. Le choix du produit est le résultat d'une interaction entre son action psychopharmacologique et le sentiment dominant le plus pénible pour le patient. » (34)

Dans un autre de ses articles (35), il précise :

« L'automédication apparaît dans un contexte d'autorégulation de fragilités : des difficultés primaires dans la régulation des affects, l'estime de soi, les relations aux autres et le prendre soin de soi. Les personnes avec un trouble de la consommation de toxiques sont en grande souffrance avec leurs ressentis. Elles sont, soit submergées de façon pénible par les affects, soit au contraire ne ressentent

apparemment aucune émotion. L'abus de substance aide alors ces individus à soulager des affects douloureux ou bien à ressentir, voire contrôler, les émotions quand ces dernières semblent absentes ou déroutantes pour le patient. »

Concernant la consommation d'opiacés, c'est une action plutôt apaisante qui serait recherchée. Il s'agit de lutter contre un effet désorganisateur et menaçant d'un certain débordement émotionnel (34).

Pour ce qui est de la cocaïne, sa consommation permettrait de réduire les affects dépressifs. Chez les patients schizophrènes la cocaïne aurait pour but de lutter contre la symptomatologie essentiellement négative de la maladie (34,36).

Une action facilitatrice au niveau de la neurotransmission dopaminergique du système mésocortical est décrite dans la consommation de cannabis. Dans l'hypothèse de l'automédication, ce produit aurait pour fonction de soulager les symptômes négatifs et les difficultés cognitives du patient schizophrène (37).

Quant au tabac, il aurait une action psychostimulante par l'intermédiaire de la nicotine. La neurotransmission glutamatergique et dopaminergique serait en effet favorisée au niveau du cortex préfrontal. La consommation de tabac permettrait ainsi au patient schizophrène de compenser les altérations cognitives liées à la maladie : augmentation des capacités d'attention et de la mémoire de travail (38,39).

Plus globalement, la consommation de toxiques aiderait le patient schizophrène dans ses relations à l'autre : augmentation et facilitation des relations sociales, facilitation de l'intégration au groupe et lutte contre les sentiments de solitude, d'isolement et d'ennui (36,39).

Des toxiques ont aussi montré une action favorable sur certains effets secondaires des antipsychotiques. Y. K. Yang et col. (40) présentent à cet égard des résultats intéressants concernant le tabac. Sur trente schizophrènes traités par halopéridol, ils montrent que la nicotine améliore les effets secondaires extra-pyramidaux à type de bradykinésie-rigidité et dans une moindre mesure de tremblements.

Ce modèle explicatif basé sur l'automédication reste controversé.

Des questions persistent en effet : pourquoi les schizophrènes, chez qui la fréquence de consommation de toxiques est plus importante que dans les autres pathologies mentales, auraient-ils plus recours à l'automédication que les autres patients ? Peut-on aussi parler d'automédication quand les effets des produits semblent variables et parfois différents d'un patient à l'autre ?... ou encore, peu compatibles avec la notion de médication de la symptomatologie en termes d'évolution de la maladie et de pronostic à moyenne ou plus longue échéance ? Enfin, ce modèle ne prend pas en compte le fait que les consommations de toxiques commencent la plupart du temps avant l'émergence d'une symptomatologie franche de la maladie. (41)

Malgré ces limites, la notion d'automédication semble avoir le mérite de questionner sur l'efficacité thérapeutique dans certaines situations. Si les toxiques peuvent être à l'origine d'une moindre efficacité thérapeutique (par des difficultés d'observance ou des interactions au niveau pharmacologique)... ne pourraient-ils pas parfois en être simplement le témoin ?

Les propriétés psychomimétiques de certains toxiques : une « pseudo »-résistance ?

S. Potvin et col. (37) rappellent que certains effets du cannabis peuvent s'apparenter à une symptomatologie psychotique.

En aigu, la consommation de cannabis se manifeste généralement en deux phases successives. Il est d'abord observé un effet stimulant : le consommateur se sent modérément euphorique, sociable, enclin à des éclats de rire et sa pensée se fragmente. L'acuité sensorielle est augmentée : les sons et couleurs plutôt ordinaires devenant plus attrayantes. Dans un second temps, c'est alors un ralentissement psychomoteur qui s'impose au tableau clinique. Il est également noté des conséquences cognitives, avec des difficultés de concentration.

Dans l'ouvrage d'H. Elkis et H. Y. Meltzer (1), J. P. Lindenmayer et A. Khan affirment que certains tableaux de consommation de toxiques peuvent prendre l'allure d'un trouble résistant. En effet, les amphétamines ou encore la cocaïne sont capables d'induire ou d'amplifier une symptomatologie psychotique pour prendre l'apparence d'une résistance au traitement. L'abus de

substances psychostimulantes peut entraîner des troubles psychotiques transitoires qui se superposent à une éventuelle symptomatologie schizophrénique préexistante. Quant à la consommation de méthamphétamine, elle est associée à un trouble psychotique parfois difficilement distinguable cliniquement d'une schizophrénie paranoïde.

4.2. À la lumière des perspectives thérapeutiques.

Il convient de souligner que la question de la résistance s'est posée de manière formelle bien avant l'avènement des antipsychotiques.

Ainsi Bardenat et Sutter (42) décrivent dès 1938 (c'est-à-dire avant la découverte des premiers antipsychotiques dans les années 50) un cas de résistance à l'insuline. Ils présentent en effet la situation d'une jeune patiente de 18 ans qui semble ne pas réagir à un « traitement par des chocs convulsivants », induits par l'insuline. Ils se basent, pour cela, sur des critères cliniques :

« L'état mental est inchangé : même inactivité pragmatique, mêmes discordances. »

[...] « Tout se passe comme si l'insuline n'avait amené aucune modification dans l'évolution dissociative de la maladie. » (42)

4.3. Les travaux de J. Kane.

Les travaux de J. Kane envisagent la question des stratégies thérapeutiques à proposer aux patients non-répondeurs aux traitements antipsychotiques « classiques » (ou « typiques »).

a) L'histoire particulière de la clozapine et sa place dans les travaux scientifiques.

La clozapine, molécule antipsychotique dite « atypique » de la classe des dibenzodiazépines, est développée au début des années 60 par des laboratoires pharmaceutiques suisses. Les premiers résultats des études lancées à partir de 1969 semblent prometteurs dans les bénéfices apportés aux patients.

Les études randomisées et contrôlées *versus* chlorpromazine (43–45) ou halopéridol (45) suggèrent que la clozapine est plutôt bien tolérée. La molécule donne moins d'effets secondaires à type de dyskinésie tardive ou autres symptômes extra-pyramidaux. La clozapine montre aussi une remarquable efficacité sur la symptomatologie productive. Les évaluations par les échelles CGI et BPRS mettent en évidence une amélioration symptomatique significativement supérieure pour la clozapine, comparée à la chlorpromazine ou l'halopéridol.

L'intérêt pour ce produit est alors international.

Toutefois l'agranulocytose se dessine rapidement comme un risque, certes potentiel, mais grave du traitement par clozapine.

En 1975, une enquête épidémiologique finlandaise (46,47) rapporte une incidence observée des cas de granulocytopénie voire agranulocytose statistiquement plus importante que celle attendue. Seize cas y sont décrits, dont huit d'issue fatale.

La diffusion de la clozapine est alors très sévèrement limitée, voire interrompue. Le traitement est retiré du marché et des différents essais cliniques, aux États-Unis et de par le monde. Du fait d'une fréquence importante des rechutes à l'arrêt du traitement, la molécule reste néanmoins disponible dans quelques pays comme la Suisse ou la Suède. Ceci se fait par contre de manière très encadrée, en milieu hospitalier et avec un suivi attentif de la formule leucocytaire. L'indication est alors réservée à des situations exceptionnelles et soigneusement sélectionnées (les patients résistants au traitement, particulièrement sensibles aux effets extra-pyramidaux ou à type de dyskinésie) pour des raisons médicales « humanitaires » ou pour des objectifs de recherche.

L'intérêt pour la clozapine reste malgré tout important outre-Atlantique. L'absence de véritable progrès majeur dans la prise en charge pharmacologique des schizophrènes au cours de la décennie suivante explique l'orientation des travaux de J. Kane ciblant cette molécule.

Ce dernier précise que le cadrage très strict de l'utilisation de la clozapine permet une baisse importante des cas d'agranulocytose ainsi que du risque associé de décès, même s'il reste supérieur à celui des autres molécules antipsychotiques (48).

b) L'étude de J. Kane et col. (48) : la référence en matière de définition de la résistance dans la schizophrénie.

J. Kane considère deux choses : les risques majorés avec le traitement par clozapine d'une part, et les bénéfices espérés pour les patients non-répondeurs aux autres molécules antipsychotiques d'autre part. C'est dans ce cadre qu'il envisage de comparer l'efficacité de la clozapine dans un essai clinique randomisé et contrôlé *versus* chlorpromazine (48) chez des patients schizophrènes hospitalisés considérés comme résistants.

L'essai est mené sur deux fois six semaines en 1988 dans seize centres américains sur un total de 319 patients schizophrènes, selon les critères de schizophrénie alors d'actualité : ceux de la 3^{ème} édition du DSM, le DSM-III.

L'un des aspects des plus remarquables de cette étude est son approche rigoureuse de la résistance et de la définition qui lui est apportée. Les auteurs de l'étude y présentent en effet une définition de la résistance se déclinant en trois dimensions.

Dimension anamnétique.

L'étude pose tout d'abord des critères de résistance rétrospectifs et anamnestiques, dans l'histoire ou les antécédents du patient schizophrène.

- Au moins trois séquences de traitement par des neuroleptiques (d'au moins deux classes pharmacologiques différentes) à des doses supérieures ou égales à 1000 mg/jr de chlorpromazine (ou équivalent) sur une durée minimale de six semaines pour chaque molécule sans amélioration symptomatique significative sur les cinq dernières années.
- Absence de période de bon fonctionnement social (« *good functioning* ») au cours des cinq dernières années.

Dimension clinique.

Intervient ensuite dans son approche une dimension clinique avec des critères de sévérité symptomatique initiale.

- Un score total à la BPRS d'au moins 45 à la version à 18 items cotés chacun sur 7 points,

- avec un score minimum de 4 (modéré) pour deux des quatre items suivants : désorganisation, méfiance, vécu hallucinatoire et trouble du contenu de la pensée avec idées inhabituelles.
- Un score d'au moins 4 (modérément malade) à la CGI-S.

Données prospectives de l'étude.

La dernière dimension est issue d'une première phase prospective de l'étude, avec un traitement par halopéridol (jusqu'à 60 mg/jr) pendant six semaines. Les patients résistants sont alors ceux qui ne répondent pas à cette dernière molécule, sachant que la réponse au traitement se définit par:

- une diminution d'au moins 20% du score de la BPRS et,
- soit un score inférieur ou égal à 35 à la BPRS post-traitement, soit un score inférieur ou égal à 3 (légèrement amélioré) à la CGI-S post-traitement.

Seuls les patients schizophrènes ayant rempli les trois dimensions des critères de résistance ainsi définis, peuvent alors prendre part à l'essai contrôlé et randomisé pendant six autres semaines de la clozapine *versus* « placebo » (chlorpromazine). Sur les 268 schizophrènes considérés donc comme résistants selon les critères posés, 126 sont alors randomisés dans le groupe clozapine contre 142 dans le groupe chlorpromazine.

c) Résultats et conclusion de l'étude.

Sur les 319 patients entrés dans l'étude, 305 intègrent la phase de sélection prospective de six semaines de traitement par halopéridol. Seuls 5 d'entre eux, moins de 2%, répondent à cette molécule.

Quant à l'essai lui-même, les résultats sont clairement en défaveur de la chlorpromazine. Moins de 4% du groupe traité par chlorpromazine sont considérés comme améliorés (sur les mêmes critères de réponse au traitement que ceux posés pour la phase de sélection prospective de traitement par halopéridol), tandis que près de 30% du groupe clozapine montre une évolution

clinique favorable à six semaines.

En dehors de la mise en valeur d'une réelle efficacité de la clozapine dans ce sous-groupe de patients schizophrènes, les auteurs de l'étude s'appuient sur leurs résultats pour asseoir la validité de leurs critères de résistance mis en place.

En effet, si aussi peu de patients répondent aux différents traitements, c'est qu'ils sont bel et bien résistants...et que donc les critères de sélection utilisés pour parler de résistance peuvent être considérés comme relevant d'une certaine pertinence clinique et dotés d'une relative fiabilité.

4.4. Diffusion et évolution de cette approche initiale de la schizophrénie résistante.

J. Kane et col. (48) se veulent résolument optimistes pour la prise en charge des patients schizophrènes. Même ceux qui semblent désespérément en dehors de toute possibilité thérapeutique méritent une réévaluation régulière de la prise en charge médicamenteuse, en envisageant un éventuel changement de molécule. Les résultats de leur étude sont en faveur d'une réhabilitation de la clozapine dans l'arsenal thérapeutique et sont à l'origine de l'AMM américaine de la molécule en 1989.

a) La résistance envisagée par la mise sur le marché de la clozapine.

La clozapine est à ce jour la seule molécule sur le marché à avoir une indication dans les troubles schizophréniques résistants et reste donc le traitement de choix chez les patients concernés. Comme le suggèrent les exemples cités ci-dessous, les différentes autorités sanitaires proposent généralement des approches de la résistance globalement homogènes d'un pays à l'autre dans le cadre de leurs AMM respectives.

J. Kane et col. font remarquer que le taux de réponse de 2% à l'halopéridol et de 4% à la chlorpromazine sont certes très faibles, mais du même ordre de grandeur. Les auteurs envisagent

donc que l'absence de réponse à trois molécules antipsychotiques serait un critère de repérage des patients schizophrènes résistants tout aussi satisfaisant que celui considérant quatre échecs thérapeutiques successifs.

Les travaux de B.J. Kinon et col. (49) vont dans le sens de ces observations. Il semble que les schizophrènes non-répondeurs à deux premiers traitements antipsychotiques bien conduits n'ont que très peu de chance de répondre à une troisième séquence de traitement. L'évaluation de la réponse à deux molécules antipsychotiques successives devient alors le standard de la littérature scientifique internationale pour déterminer la résistance chez les patients schizophrènes. (2,3)

La *Food and Drug Administration* reprend, aux États-Unis, ce point de vue sur la notion de résistance dans la schizophrénie lors de sa décision de mise sur le marché de la clozapine. Dans la notice de commercialisation, ce traitement est réservé aux « schizophrènes sévèrement malades ne répondant pas à une prise en charge antipsychotique standard (que ce soit par une réponse insuffisante au traitement ou par des effets secondaires empêchant la poursuite du traitement) ». La notion est ensuite précisée par la recommandation de « deux essais thérapeutiques, chacun avec une molécule antipsychotique différente, à dose efficace et sur une durée suffisante » avant d'initier un traitement par clozapine.

D'autres pays de la sphère anglo-saxonne, comme le Royaume-Uni, l'Australie ou la Nouvelle-Zélande, utilisent le même référentiel pour encadrer la commercialisation et la prescription de la clozapine.

En 1991 l'AMM française du Leponex® suit la même ligne en posant les indications suivantes :

« Leponex® est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.

La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique

satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante. »

b) L'approche des différents référentiels et guides de recommandations pour la pratique clinique.

L'immense majorité des guides référentiels et des recommandations internationales suit le même point de vue, indiquant un traitement par clozapine après une réponse inadéquate à deux traitements antipsychotiques successifs.

Les approches anglo-saxonnes et internationales.

En 1992 un groupe d'experts et de différents centres de recherche américains (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*, PORT) est mis en place aux États-Unis sous l'impulsion des agences gouvernementales et sanitaires. Il s'agit pour ce groupe de proposer une synthèse des données de la science et de la littérature. Le but est d'établir des recommandations pour une pratique clinique « fondée sur les preuves » dans la prise en charge des patients schizophrènes.

Leur publication (50) en 1998 recommande :

« Une séquence par clozapine doit être proposée aux patients schizophrènes chez qui les symptômes positifs ne répondent pas au traitement bien mené par deux médicaments antipsychotiques de classes différentes. [...] Le manque de réponse est défini par la persistance de symptômes après deux traitements de quatre semaines jusqu'à un équivalent de 1000mg de chlorpromazine par des agents antipsychotiques de deux classes chimiques différentes. » (50)

La version révisée en 2003 (51) prend en compte le changement de regard sur les traitements antipsychotiques : il n'est plus fait mention de posologie, ni d'équivalence ou de durée de traitement. Elle intègre aussi les nouveaux antipsychotiques mis sur le marché en recommandant

qu'au moins une des deux molécules instaurée soit issue de ces antipsychotiques dits « de seconde génération » avant de parler de résistance (et donc d'indiquer la clozapine).

La dernière version publiée en 2009 (52) ne présente pas de changements dans l'approche de la résistance dans la maladie schizophrénique.

Dans un autre référentiel datant de 2003 (53) J. Kane et col. ont l'objectif de rechercher un consensus sur des avis d'experts. Ils proposent entre autre des pistes de réponse à certaines questions non tranchées dans la littérature scientifique. Cette démarche, pragmatique et volontairement plus à distance de la « médecine fondée sur les preuves », aboutit néanmoins à une notion similaire de la résistance dans les troubles schizophréniques.

La version la plus récente, publiée 2004, du guide de recommandations cliniques de l'APA (54) reste dans la même optique :

« La résistance au traitement se définit par pas ou peu de réponse symptomatique à plusieurs (au moins deux) séquences thérapeutiques par antipsychotique de durée (au moins six semaines) et posologie adéquates. » (54)

Cette définition n'est pas modifiée par le point d'actualisation des recommandations diffusé en 2009 (55).

La même notion de résistance, après échec de deux séquences thérapeutiques chez le patient schizophrène, est reprise dans les documents de recommandations de nombreux pays en dehors des États-Unis, comme le Royaume-Uni, l'Australie, la Nouvelle-Zélande ou encore Singapour (56–58).

Plusieurs projets, anglo-saxons mais aussi plus internationaux, se montent avec pour objectif la construction d'algorithmes décisionnels autour des soins aux patients schizophrènes. Leur approche de la résistance s'envisage donc au travers de la place qu'ils donnent à la clozapine dans les arbres décisionnels de la prise en charge des troubles schizophréniques.

Deux algorithmes plus récents (*Texas Medication Algorithm Project*, TMAP dans sa dernière version révisée de 2006 (59) et *Schizophrenia Algorithm of the International Psychopathology Algorithm Project*, IPAP, cf. Annexes) suivent les recommandations internationales en proposant la clozapine après échec à deux traitements antipsychotiques.

Le point de vue des publications françaises.

Ces référentiels anglo-saxons, avec leur approche relativement pragmatique d'une médecine « fondée sur les preuves », reçoivent un accueil plutôt mitigé en France.

La cohérence et une certaine rigueur de la démarche sont évidemment soulignées. Cette démarche représente un préalable, aujourd'hui indispensable à la reconnaissance puis la validation d'une approche de la résistance dans des perspectives diagnostiques ou thérapeutiques. L'objectif d'une amélioration des soins par cette approche pragmatique du schizophrène résistant sur laquelle peut se baser le clinicien, est très largement salué. (60)

La première conférence de consensus dans le domaine psychiatrique en France se déroule en 1994, sous l'impulsion de la Fédération Française de Psychiatrie (61). Le choix est alors pris d'envisager plus particulièrement les « stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques ».

La notion de résistance dans la schizophrénie n'est toutefois pas du tout évoquée dans cette publication.

Il en est de même pour la deuxième conférence de consensus française en 2003 (62), principalement orientée sur la thématique des schizophrénies débutantes. Elle n'aborde donc pas la question de la résistance.

Aucune précision sur la notion de résistance, aucune définition n'est donc proposée dans ces deux conférences de consensus françaises.

Le positionnement rejoint toutefois progressivement celui de la plupart des autres pays du monde dans le guide de la Haute Autorité de Santé (HAS) à destination des professionnels de

santé sur la prise en charge du patient schizophrène (63).

Faisant référence à certaines des recommandations internationales citées précédemment, ce guide précise :

« On parle de schizophrénie résistante après deux séquences de traitement antipsychotique à posologie et durée suffisante (au moins six semaines) sans bénéfice thérapeutique. » (63)

4.5. Ouverture des perspectives, vers des approches moins dichotomiques.

Les scientifiques reconnaissent le plus souvent l'intérêt de cette vision dichotomique avec la détermination d'un seuil limite. Cette approche opérationnelle de la résistance dans les troubles schizophréniques est alors utile dans le cadre d'études et de protocoles de recherche.

Il semble toutefois intéressant pour certains des auteurs de se dégager parfois de ce point de vue pour examiner l'idée d'un continuum de la « réponse *versus* résistance » du patient schizophrène face à son traitement. Cette approche permet de reconsidérer les schizophrènes envisagés comme non-répondeurs aux antipsychotiques. La plupart d'entre eux sont, en effet, plutôt des répondeurs « suboptimaux » qui montrent une amélioration modeste grâce à la chimiothérapie, mais chez lesquels persiste une symptomatologie conséquente avec un important handicap social associé. (64)

Il est alors intéressant de s'arrêter sur une première échelle, publiée en 1988 par P. May et S. J. Dencker (65).

Il s'agit d'une échelle qui gradue la réponse au traitement chez le patient schizophrène en six niveaux (voir Annexes). Elle va des « excellents répondeurs » (Niveau 1) à une « résistance sévère au traitement » (Niveau 6). La résistance englobe les niveaux 5 et 6. Son approche ne se limite pas à la question de la chimiothérapie car elle essaie aussi d'intégrer divers éléments cliniques d'ordre psychosocial. Ces derniers transparaissent par les notions de chronicité et

d'institutionnalisation, explicitement évoquées dans leurs critères de résistance.

Une autre échelle, suivant une approche relativement similaire, est proposée en 1990 par H. D. Brenner et col. (64).

Les auteurs considèrent que les médicaments prescrits ne le sont jamais dans un vide socio-environnemental. La qualité, la pérennité et l'équilibre de l'environnement psychosocial du patient doivent s'intégrer dans les critères de définition des troubles schizophréniques résistants. Ils sont alors envisagés comme,

« la persistance d'une symptomatologie psychotique avec des altérations fonctionnelles conséquentes et/ou des troubles du comportements » et ce, « chez des patients au diagnostic de schizophrénie clairement établi, en dépit d'une prise en charge pharmacologique et médico-sociale adaptée, sur une période continue et d'une durée adéquate ».(64)

Il est ainsi suggéré l'idée d'une association de symptômes psychotiques positifs et négatifs persistants, avec des troubles fonctionnels dans le domaine social, professionnel et de l'autonomie quotidienne. C'est cette association chez un même patient qui permet de parler de résistance, selon le point de vue exposé dans la publication.

L'échelle présentée (voir Annexes) détermine alors la réponse au traitement en utilisant les données cliniques à partir des résultats de la CGI et de la BPRS, avec une importance particulière apportée à la symptomatologie positive. Mais l'originalité de son approche réside en l'intégration d'une évaluation des handicaps socioprofessionnels et des troubles psycho-comportementaux associés. Plusieurs grilles de lecture sont à cet effet disponibles pour le clinicien, mais le niveau d'autonomie est évalué dans l'article de référence par l' *Independent Living Skills Survey* (ILSS, voir Annexes).

Sept niveaux de réponse et résistance au traitement sont distingués, allant de la rémission clinique (Niveau 1) au statut de sévèrement réfractaire (Niveau 7). Les niveaux 5 (résistance sévère), 6 (réfractaire) et 7 font référence à la notion de la résistance au traitement, selon les auteurs. (64)

S. Marder propose de catégoriser un degré de réponse au traitement du patient, plutôt que d'envisager simplement la présence ou l'absence d'une résistance. Les patients ne se répartissent en effet pas parfaitement entre les catégories « répondeurs » et « non-répondeurs ». La résistance au traitement ne semble pas donc absolue, mais plutôt relative. L'expérience clinique montre que presque tous les patients schizophrènes répondent, dans une certaine proportion, au traitement antipsychotique.

Dans certains cas, cette amélioration sous traitement ne devient évidente que lors d'un arrêt de traitement. C'est à ce moment que le patient, qui semblait ne pas répondre au traitement, est susceptible d'aller encore plus mal. (66)

4.6. Intégration d'autres dimensions de la maladie.

De plus en plus d'études et d'auteurs tendent vers une intégration des dimensions de symptomatologie négative, cognitive et du handicap fonctionnel dans l'évaluation du patient schizophrène. En effet, l'immense majorité des définitions de la résistance évoquées sont fondées à partir d'une amélioration de la symptomatologie, essentiellement positive.

Les symptômes positifs représentent-ils la cible essentielle des thérapeutiques actuelles, les autres dimensions de la maladie ne semblant que peu sensibles aux traitements ?

Beaucoup s'interrogent aujourd'hui sur le bien fondé de ce focus sur les symptômes positifs dans les troubles schizophréniques et sur le sens que peut véritablement prendre en clinique une baisse de 20% du score global de la BPRS, lors de la cotation des items « psychotiques ».

M. Alenius et col. (67) rapportent dans leur article l'expérience clinique du patient schizophrène qui peut avoir une symptomatologie psychotique minimale, tout en présentant un fonctionnement quotidien très limité. L'évolution globale du patient schizophrène s'envisage par conséquent bien au-delà de la symptomatologie positive, avec actuellement de plus en plus de données en faveur de la pertinence d'une intégration des symptômes négatifs et des troubles cognitifs dans une approche plus fonctionnelle du devenir du patient.

Inversement, il peut être observé des schizophrènes relativement peu handicapés dans leur fonctionnement, malgré une importante symptomatologie positive persistante.

La symptomatologie positive n'est donc pas le seul et unique élément à l'origine des perturbations du fonctionnement chez le patient schizophrène, ce que résumant bien P. Robert et col. (68):

« Peu importe, à ce point de vue, que cesse un délire ou une hallucination si l'apragmatisme progresse. Cela ne veut pas dire qu'une telle étude soit sans intérêt. Mais elle n'est pas suffisante et ne peut dispenser de l'étude de l'adaptation psychosociale. » (68)

Quand la dimension fonctionnelle est envisagée dans l'approche de la résistance des troubles schizophréniques, elle est rarement clairement formalisée. A titre d'exemple, l'étude de J. Kane et col. (48) fait simplement mention de...

« Absence de période de bon fonctionnement social (« good functioning ») au cours des cinq dernières années. » (48)

Le point de vue de H. Y. Meltzer va encore plus loin. Dans un article (69) de 1990 commentant les dernières publications, il propose d'intégrer de manière bien plus large la question des répercussions fonctionnelles des troubles schizophréniques dans son approche de la résistance.

« Les patients schizophrènes qui ne reviennent pas à leur meilleur niveau de fonctionnement prémorbide [...] devraient être considérés comme résistants au traitement [...]. » (69)

4.7. Inefficacité de la clozapine : « super », « ultra »-résistance ?

Le livre d'H. Elkins et H. Y. Meltzer (1) s'interroge sur la situation des patients qui ne répondent pas adéquatement à la clozapine. L'étude princeps, sur six semaines, de J. Kane et col. (48) ne trouve en effet que 30% de patients répondeurs à la clozapine. Qu'en est-il donc des 30 à 70 % (selon les études (1,48,70,71)) des patients schizophrènes résistants chez lesquels la clozapine n'apporte pas une réponse suffisante ?

Les auteurs parlent de trouble schizophrénique « résistant à la clozapine » (72), « super-

réfractaire » (1,73) ou encore de patients « ultra-résistants » (74).

Quelle définition apporter à ce groupe de patients ? En posant quelles limites ? Les données de la littérature restent encore limitées. Elles ne permettent pas de dégager une définition standardisée et largement validée.

Néanmoins l'algorithme de l'*International Psychopathology Algorithm Project (IPAP, voir Annexes)* propose une approche de la résistance à la clozapine :

« la persistance de symptômes psychotiques après un traitement par clozapine d'au moins six mois à une posologie entre 300 et 900 mg/jr ».

En 2006, F. Mouaffak et col. (74) proposent des contours un peu plus précis à cette notion d'échec du traitement par clozapine :

- *traitement par clozapine d'une durée supérieure à huit semaines, à posologie efficace (clozapinémie > 350 µg/l, ou 350 ng/ml)*
- *amélioration des scores BPRS < 20%,*
- *pas de stabilisation du fonctionnement social et/ou occupationnel sur une période ≥ cinq années et GAF ≤ 40,*
- *score BPRS ≥ 45, score CGI ≥ 4 avec un score ≥ 4 pour deux des quatre items de symptomatologie positive*

Le dosage sanguin de la clozapine représente alors un bon moyen d'optimiser la réponse thérapeutique de la molécule.

P. Baumann et col. (75) recommandent fortement l'utilisation du dosage de la clozapine afin de cibler une concentration plasmatique à l'intérieur d'une zone thérapeutique : entre 350 et 600 µg/l, ou ng/ml). Ces valeurs ont, en effet, montré une bonne corrélation à l'efficacité clinique du médicament, avec un niveau de preuve relativement élevé.

Face à un manque de réponse thérapeutique, un résultat de clozapinémie peut permettre d'éclairer d'éventuelles interrogations concernant l'observance du patient ou une possible variabilité pharmacologique (surtout sur le plan du métabolisme de la molécule : variabilité inter-individuelle, métaboliseurs lents *versus* métaboliseurs rapides, ou interactions médicamenteuses, inhibiteurs *versus* inducteurs enzymatiques).

Sur quels critères un patient schizophrène est-il considéré comme résistant ?

La réponse retrouvée dans la littérature est avant tout d'ordre clinique, en associant l'indication d'un traitement par clozapine et la persistance d'une symptomatologie psychotique « positive ».

Cependant le devenir et l'évolution « globale » du patient schizophrène ne se limitent pas à ses idées délirantes ou son vécu hallucinatoire. Le concept de résistance interroge de ce qu'on peut attendre du traitement. Il semble donc intéressant de poursuivre la réflexion et ce travail autour de la notion de réponse au traitement.

5. En miroir de la notion de résistance, la réponse au traitement : comment la caractériser ?

Comment définir la réponse au traitement chez un patient schizophrène ? Comment les critères de rémission et de guérison ont-ils été pensés dans le champ de la psychiatrie et plus particulièrement dans les troubles schizophréniques ?

Il faut pour cela d'abord partir de la manière dont est envisagée la question dans les troubles somatiques.

5.1. En psychiatrie, le modèle des troubles thymiques et anxieux.

a) L'exemple de l'épisode dépressif majeur.

La notion de rémission est aussi présente en psychiatrie. J. van Os et col. (19) rapportent un concept de rémission envisagé depuis déjà plus de 20 ans dans le cadre de l'épisode dépressif majeur

L'échelle de dépression d'Hamilton est développée à partir de 1960. Elle connaît rapidement une importante diffusion, dans une version quelque peu modifiée au cours des années suivantes. Elle va progressivement être reconnue comme la mesure de référence dans les essais cliniques, apportant aux cliniciens un outil d'évaluation du changement clinique sur le long terme.

Néanmoins l'utilisation des termes de récurrence, rechute, réponse, rémission et guérison est restée très variable, malgré la diffusion d'échelles de sévérité de la maladie standardisées et validées. Le concept de réponse, en particulier, est envisagé comme mesure de l'efficacité du traitement dans les essais cliniques de la plupart des nouvelles molécules pharmacologiques. Il

en résulte une attention marquée portée sur les améliorations à court terme avec peu de perspectives apportées pour la prise en charge à plus longue échéance.

Une certaine prise de conscience de la nécessité de définitions cohérentes standardisées, et ce particulièrement dans les pathologies mentales chroniques, s'impose peu à peu. Un groupe de travail se tient en 1988 pour reprendre l'historique des descriptions des critères de changement et développer des définitions sur une base empirique mais tout en gardant une certaine cohérence interne. L'objectif affiché est aussi la mise en place des critères opérationnels de réponse, rémission, guérison, rechute et récurrence dans l'épisode dépressif majeur.

Ce travail repose sur une approche conceptuelle qui part de l'identification de critères de changements en tant que concept validé, puis dégage une définition de ces critères de changements pour aboutir enfin à des critères opérationnels d'évaluation.

Le groupe de travail publie en 1991 (76) une définition de la rémission basée sur le score total à l'échelle de dépression d'Hamilton à 17 items : un score ≤ 7 de façon persistante pendant au moins deux mois et moins de six mois.

Cette définition de la rémission symptomatique d'un épisode dépressif majeur s'intègre depuis dans les études cliniques sur l'efficacité des traitements. Elle représente alors un standard bien plus strict que la simple réponse au traitement. Elle suggère par là même que la notion de rémission peut être utilisée avec, voire à la place, d'autres mesures dans l'évaluation de l'efficacité.

Ce concept de rémission facilite les comparaisons des différentes prises en charge thérapeutiques, non seulement dans la comparaison des différentes molécules pharmacologiques entre elles, mais aussi des différentes modalités thérapeutiques entre elles à savoir les biologiques, psychologiques et sociales, seules ou en association. (77)

b) Les perspectives ouvertes à l'ensemble du champ psychiatrique.

Les apports bénéfiques de l'approche conceptuelle développée dans l'épisode dépressif majeur pour définir des critères d'évaluation ont encouragé des démarches similaires dans les troubles paniques, la dépression résistante, les troubles anxieux généralisés et les troubles du comportement alimentaire (77).

La diffusion de ce concept permet d'appréhender aujourd'hui la rémission comme un objectif de traitement envisageable et réaliste, non seulement pour les patients déprimés, mais aussi ceux souffrant de troubles anxieux, quelle que soit l'évolution fluctuante et aléatoire dans le suivi sur le long terme de la maladie (19,78).

5.2. Les approches observées du côté des pathologies somatiques.

Les critères de rémission dans les pathologies somatiques, non psychiatriques, sont traditionnellement définis par la réduction des symptômes de la maladie.

Un premier exemple peut se trouver dans le domaine de l'onco-hématologie. Un groupe de travail international sur la standardisation des critères de rémission dans les lymphomes non-Hodgkiniens en présente les critères de rémission complète (79). Il s'agit de la disparition de toute symptomatologie clinique, d'un examen clinique et radiographique normal sans aucun signe de la maladie, de la normalisation des bilans biologiques ainsi que l'absence de ganglions de plus d'1,5cm de diamètre. À noter toutefois que cette taille ganglionnaire est supérieure à la normale observée chez les personnes indemnes de tout lymphome.

De manière similaire, le collège américain de rhumatologie (80) définit la rémission complète dans la polyarthrite rhumatoïde par au moins quatre des cinq critères suivants sur au moins deux mois consécutifs : une raideur matinale au démarrage négligeable (c'est-à-dire un dérouillage matinal inférieur à 15 minutes), une absence de douleur articulaire à l'interrogatoire, une absence de douleur ou sensibilité articulaire à la mobilisation, une absence de synovite ou de ténosynovite et

sur le plan biologique une normalisation de la vitesse de sédimentation.

Dans le cadre de pathologies non curables et chroniques, psychiatriques ou non, l'absence de toute symptomatologie est un critère de rémission consensuel qui, souvent, ne peut être atteint. La rémission demeure donc généralement associée à des symptômes résiduels. (77)

5.3. Et dans la schizophrénie ?

a) La question de la rémission chez le schizophrène : comment et pourquoi s'est-elle posée ?

Pendant de longues années les troubles schizophréniques ont été perçus comme une maladie chronique « à vie », avec peu ou pas d'espoir de guérison. Dans la pratique courante, une amélioration considérable chez un patient diagnostiqué comme schizophrène se voyait pour les cliniciens comme la preuve d'une erreur diagnostique.

Plusieurs éléments permettent de comprendre l'évolution de ce point de vue vers l'émergence progressive du concept de rémission dans la schizophrénie à partir du milieu des années 80.

Tout d'abord une nette amélioration se dessine sur les dernières décennies dans l'étendue et l'efficacité des options médicamenteuses disponibles pour le traitement des troubles schizophréniques.

Parallèlement, la prise en charge s'est aussi enrichie par le développement de toutes les perspectives psychothérapeutiques et psychosociales.

Ces impressions sont renforcées par les résultats des études sur le devenir à long terme des patients schizophrènes qui apportent une meilleure caractérisation du profil évolutif de la maladie.

Il en ressort de ces données une véritable hétérogénéité des troubles schizophréniques, en ce qui concerne sa sévérité clinique et son cours évolutif. Ceci permet de relativiser quelque peu l'évolution péjorative inéluctable traditionnellement prédite aux patients schizophrènes et autorise

à poser la question de la rémission.

Parallèlement, le développement grandissant des options thérapeutiques pour les patients schizophrènes et la variabilité de leur évolution soulignent le besoin d'un cadre conceptuel et de critères d'amélioration clinique permettant des comparaisons entre les différentes modalités de prise en charge.

R. A. Lasser (78) rapporte en effet plusieurs études évoquant des taux de « rémission », tant chez les patients schizophrènes chroniques que chez ceux présentant un premier épisode psychotique. L'absence d'une définition consensuelle disponible au moment de la réalisation de ces études gêne les comparaisons croisées, car chaque publication utilise ses propres critères de définition.

Beaucoup d'essais cliniques utilisent une mesure d'efficacité basée sur un pourcentage d'amélioration par rapport à un état de base ou niveau de référence. L'interprétation en situation réelle des résultats qui en découlent reste limitée, du fait de la variabilité de l'intensité des symptômes dans les situations initiales des différentes études.

D'autres études, à la fois prospectives et rétrospectives, proposent des définitions de rémission et guérison basées sur toute une batterie de critères. Ces derniers ne sont en fait que des descriptions variables et générales d'amélioration clinique issues d'une littérature plus ancienne. L'absence d'une définition de référence empêche les comparaisons croisées et limite la généralisation des résultats.

L'idée est alors d'imaginer une mesure d'efficacité construite sur de véritables seuils de sévérité symptomatique des troubles schizophréniques.

Dans ce contexte, les échos encourageants et positifs de la démarche dans le domaine des autres pathologies psychiatriques, comme nous venons de le voir précédemment pour les troubles thymiques et anxieux, ont favorisé la poursuite du travail dans le champ des troubles schizophréniques. (77)

b) Les propositions du groupe de travail sur la rémission dans les troubles schizophréniques.

Un groupe de travail sur la rémission dans les troubles schizophréniques (77) se constitue en Avril 2003 afin de développer une approche consensuelle de la définition de la rémission appliquée aux troubles schizophréniques. Le modèle de réflexion utilisé reprend celui concernant les pathologies thymiques et anxieuses.

La rémission se définit par de véritables seuils de sévérité de la maladie sur le plan clinique, plutôt que par un pourcentage d'amélioration à partir d'un niveau de référence. Le groupe de travail envisage alors de définir la rémission comme :

« Un état dans lequel les patients expérimentent une amélioration des signes et symptômes principaux [de la maladie schizophrénique] à un niveau tel que chaque symptôme résiduel est d'une intensité si faible qu'il n'interfère plus de façon significative avec le comportement et qu'il est sous le seuil habituellement utilisé pour justifier le diagnostic initial de schizophrénie. »

De manière un peu plus concrète et pratique,

« Un score moyen ou moins (score d'item à la PANSS, ≤ 3 ; score d'item à la BPRS, ≤ 3 chaque item étant chiffré de 1 à 7; score d'item à la Scale for Assessment of Negative Symptoms, ou SANS, et Scale for Assessment of Positive Symptoms, ou SAPS, ≤ 2) de manière simultanée sur tous les items, représente un niveau symptomatique compatible avec la notion de rémission de la maladie. »

Et d'ajouter,

« Compte tenu de l'évolution sur le long-terme et des caractéristiques intrinsèques de la schizophrénie, le groupe de travail définit un seuil minimal d'une période de six mois durant laquelle l'intensité symptomatique mentionnée ci-dessus doit être maintenue pour véritablement parler de rémission. » (77)

c) Ce que le concept de rémission peut induire dans la relation au patient schizophrène.

L'idée que la rémission symptomatique représente un objectif atteignable pour une proportion significative de patients diagnostiqués schizophrènes semble ambitieuse. Malgré une proportion de patients évoluant vers une présentation déficitaire, des critères de rémission apparaissent comme une perspective audacieuse mais nécessaire au maintien du dynamisme de la prise en charge dans les troubles schizophréniques.

Il s'agit, en tant que psychiatre clinicien, de laisser la place à certaines ambitions dans la prise en charge des patients. Les objectifs de soins sur le long terme aspirent en effet à être envisagés à la hausse. Ces aspirations du psychiatre se reflètent ensuite dans les échanges relationnels avec le patient. Cette tonalité moins pessimiste de la prise en charge pourrait alors avoir une influence favorable sur le devenir des patients.

En envisageant le concept de rémission chez les patients schizophrènes, cela permet de ne plus se contenter d'une simple « stabilité » des patients. Les objectifs du clinicien tendent vers une amélioration plus conséquente du tableau clinique, considérant ainsi les troubles schizophréniques comme une pathologie traitable. (19)

5.4. Notion de rémission versus guérison.

De très nombreuses études (19,77,78) s'attardent à distinguer la notion de rémission de celle de guérison : « *la rémission n'est pas la guérison* » (19).

A ce jour, la rémission dans les pathologies psychiatriques, comme pour les troubles anxieux, n'a pas été caractérisée par une absence complète de symptômes anxieux ou dépressifs. Elle est plutôt définie par une symptomatologie minimale résiduelle, témoin d'une légère dysfonction.

Les critères de rémission proposés pour les troubles schizophréniques, notamment dans la

publication de N. C. Andreasen (77), ne nécessitent généralement pas l'absence totale de tout symptôme. Ils correspondent donc à une certaine symptomatologie résiduelle de la maladie. La sévérité des seuils proposés est telle que les symptômes n'interfèrent pas de façon significative dans le fonctionnement quotidien.

Se concentrant sur la notion de rémission clinique, le groupe de travail considère la question de la guérison hors de son champ de réflexion.

N. C. Andreasen (77) précise que les critères de guérison incluraient des améliorations dans le champ cognitif et du fonctionnement psychosocial, mais les données restent pauvres dans ces domaines. En effet, les liens entre troubles cognitifs et symptomatologie schizophrénique sont encore discutés. Le manque de données disponibles rend difficile la mise en lien entre troubles cognitifs et évolution symptomatique du tableau clinique. Quant au fonctionnement psychosocial, son intégration dans des critères de définition nécessite des études multidisciplinaires prenant en compte le point de vue des patients, des aidants et des praticiens afin d'explorer les relations entre amélioration clinique, cognitive et fonctionnelle.

La rémission doit donc être distinguée de la guérison. Cette dernière est considérée comme un phénomène beaucoup plus exigeant et s'inscrivant sur le long terme, incluant des aspects plus fonctionnels du bien-être du patient... en plus de la notion d'être « libre » de toute symptomatologie de la maladie.

Pour des affections aussi complexes que les troubles schizophréniques, la guérison implique la capacité à fonctionner de façon adaptée dans la communauté sur un plan social et professionnel, avec une symptomatologie clinique de la maladie relativement éteinte.

La rémission semble par conséquent une étape nécessaire (mais non suffisante) vers la guérison, qui représente un objectif plus ambitieux, plus inscrit dans le long-terme. (19,77)

5.5. Les aspects fonctionnels de la rémission : la question des troubles cognitifs.

Les travaux de conceptualisation de la rémission insistent le plus souvent sur l'amélioration symptomatique plutôt que fonctionnelle, tandis que la question de l'amélioration fonctionnelle du patient est rattachée aux notions de guérison et de bien-être.

Dans le trouble anxieux généralisé par exemple, la réponse et la rémission sont définies respectivement par une réduction plus ponctuelle ou durable de la symptomatologie évaluée par l'échelle d'anxiété d'Hamilton. En contraste, la définition de la guérison indique une rémission durable de la symptomatologie ainsi qu'un retour à un niveau de fonctionnement « quasi » normal (avec une vulnérabilité à la maladie persistante). Le bien-être est davantage défini comme un fonctionnement normal en l'absence de maladie. (77)

On retrouve alors la distinction entre rémission et guérison, présentée ci-dessus.

La rémission symptomatique ne signifie en effet pas nécessairement que le patient fonctionne de façon optimale. D'autres facteurs de la maladie, symptomatologie thymique ou atteinte cognitive, peuvent en effet intervenir et perturber le fonctionnement du patient. (19)

La notion de rémission dans la schizophrénie est initialement issue d'approches développées dans le cadre des pathologies somatiques. La question du symptôme tient par conséquent une place de premier plan. Néanmoins les psychiatres paraissent progressivement modifier leur point de vue : plus qu'au symptôme en lui-même c'est bien à ses conséquences pragmatiques dans le fonctionnement du patient qu'il convient de s'attaquer.

L'idée semble peu à peu se développer d'appréhender le patient non plus uniquement autour de sa symptomatologie clinique la plus basique mais de l'appréhender de manière beaucoup plus large dans son organisation globale. Malgré tout le mérite des travaux de N. C. Andreasen et col., on peut néanmoins se poser la question du caractère véritablement novateur de leur approche. Ils semblent n'avoir eu qu'un écho limité dans la littérature. On y retrouve en effet peu d'études reprenant leur notion de rémission dans les troubles schizophréniques.

6. L'approche thérapeutique du patient schizophrène résistant.

La notion de résistance renvoie à la réalité d'un échec du traitement « habituel ». Comment alors envisager la prise en charge de schizophrènes résistants ? Qu'a pu apporter l'évolution de l'arsenal thérapeutique pour ces patients ?

Le développement pharmacologique de molécules antipsychotiques donne un arsenal chimiothérapeutique plus conséquent au praticien. Quelle utilisation, avec quelle efficacité, de ces différentes molécules dans l'approche des troubles schizophréniques résistants ?

Quelle place donner à d'autres modalités thérapeutiques : l'électro-convulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique trans-crânienne (ou *Transcranial Magnetic Stimulation*, TMS) en particulier ? Comment également penser le rôle des psychothérapies dans ce type de prise en charge ?

6.1. Résistance et chimiothérapie.

Avec le développement de la clozapine dans les années 90, K. Wahlbeck et col. s'interrogent sur l'efficacité de cet antipsychotique « nouveau » au profil si particulier. Ils proposent ainsi en 1999 une méta-analyse (81) avec une revue de la littérature portant sur 2530 patients schizophrènes dans trente essais cliniques randomisés. La publication conclut à la supériorité de la clozapine, par rapport aux antipsychotiques conventionnels, dans la réduction de la symptomatologie chez les patients schizophrènes.

Une revue de la littérature est proposée par la *Cochrane Collaboration* en 2000 (82) puis réactualisée en 2009 (83). Les deux versions sont convergentes dans leur conclusion :

La clozapine apparaît comme « plus efficace que les médicaments antipsychotiques typiques pour réduire les symptômes de la schizophrénie, produire des améliorations cliniquement importantes et retarder les rechutes ».

Des liens sont rapidement envisagés entre l'efficacité notable de la clozapine et un profil pharmacologique très particulier... atypique en comparaison avec les antipsychotiques « typiques » ou conventionnels. Cette hypothèse servira de base au développement d'une nouvelle génération de molécules antipsychotiques, dites « atypiques » ou de « seconde génération ». À côté des travaux de référence de J. Kane (48), de nombreuses études recherchent la place de ces antipsychotiques de « seconde génération » dans les troubles schizophréniques résistants.

En 2001, une méta-analyse par M. Chakos et col. (70) se propose de comparer les antipsychotiques de « première génération », par rapport à ceux de la « seconde génération » chez les patients schizophrènes résistants. Leur revue de la littérature retient douze études randomisées, soit 1916 patients. Sept d'entre elles comparent la clozapine à un autre antipsychotique « conventionnel » (chlorpromazine ou halopéridol). La méta-analyse permet aux auteurs de conclure à la supériorité de la clozapine sur les antipsychotiques de « première génération » : plus grande efficacité (amélioration globale de la symptomatologie) et meilleure tolérance (moins d'effets secondaires à type de syndrome extra-pyramidal). Les données concernant les autres antipsychotiques de « seconde génération » (rispéridone et olanzapine) sont quant à elles trop limitées pour permettre de conclure sur leur efficacité dans les troubles schizophréniques résistants.

La place de chaque antipsychotique « atypique » est par la suite étudiée, avec des comparaisons entre les différentes molécules (comparées dans leur très grande majorité à la clozapine, en tant que traitement de référence des troubles schizophréniques résistants). Dans le livre d'H. Elkis et H. Y. Meltzer (1), G. Remington propose une revue des études disponibles sur leur efficacité dans la prise en charge des patients schizophrènes résistants. Les études sont toutefois de méthodologie variable, rendant difficile la comparaison des résultats.

L'étude de J. M. Azorin et col. (84) explore de manière intéressante la place de la rispéridone. Elle porte sur 273 patients n'ayant pas répondu très favorablement aux traitements antipsychotiques antérieurs. Les patients sont randomisés en deux groupes de traitement, en double aveugle, sur

douze semaines : rispéridone (posologie moyenne de 9 mg/jr) versus clozapine (posologie moyenne de 640 mg/jr). Les résultats montrent une amélioration des scores de la BPRS et la CGI significativement supérieure pour la clozapine par rapport à la rispéridone.

D'autres travaux concernent l'olanzapine, dont le profil pharmacologique se montre assez similaire à celui de la clozapine et qui a donc nourri beaucoup d'espoir dans le traitement des schizophrènes résistants.

Une étude de 1998 par R. R. Conley et col. (85) reprend la méthodologie des travaux de J. Kane (48) sur la clozapine. Elle compare l'efficacité de l'olanzapine *versus* chlorpromazine chez 84 patients schizophrènes résistants. Les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les deux molécules. Selon ces travaux, l'olanzapine ne peut donc pas être comparée à la clozapine en termes d'efficacité clinique.

Sur un groupe de patients plus restreint avec des posologies importantes d'olanzapine (30 mg/jr) en comparaison directe à la clozapine, R. R. Conley et col. (86) montrent une supériorité de l'olanzapine sur la clozapine. Cette conclusion est cependant discutée : deux autres études (87,88) ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre la clozapine et l'olanzapine.

Avec le soutien du laboratoire commercialisant l'olanzapine, G. D. Tollefson et col. (89) envisagent l'hypothèse suivante : la « non-infériorité » de l'olanzapine par rapport à la clozapine dans le traitement des schizophrènes résistants. Cette dernière est confirmée par leurs résultats : 38,2% de répondeurs dans le groupe traité par olanzapine *versus* 34,5% dans le groupe clozapine.

Les conclusions des deux grandes méta-analyses du début des années 2000 (70,90) restent réservées :

« À ce jour, l'équivalence entre ces nouveaux médicaments atypiques et la clozapine en terme d'efficacité et de tolérance n'est pas démontrée ». (90)

Une revue plus récente par la *Cochrane Collaboration* (91) est publiée en 2010. Les auteurs demeurent très prudents : la supériorité de la clozapine ne serait démontrée que pour la

rispéridone et la zotépine (non commercialisée en France), mais ceci mériterait d'être étayé par davantage d'études. Les données concernant les autres antipsychotiques de « seconde génération » sont non significatives. Il est néanmoins pointé des différences notables en terme de tolérance et d'effets indésirables. Le choix du traitement pourrait donc se faire en fonction de la situation clinique sur le profil des effets secondaires de chaque molécule.

6.2. Résistance et électro-convulsivothérapie.

a) Historique de l'électro-convulsivothérapie dans les troubles schizophréniques.

L'électro-convulsivothérapie (ECT), ou sismothérapie, est une technique mise au point à partir de 1938 avec les travaux de L. Bini et U. Cerletti à Rome.

Si l'ECT est actuellement bien plus largement utilisée dans les troubles thymiques, elle reste initialement mise au point pour le traitement des troubles schizophréniques. Elle se développe en effet à partir des hypothèses des psychiatres européens du début du 20^{ième} siècle d'un antagonisme entre la démence précoce et l'épilepsie. C'est avec ce postulat que L. J. Meduna propose un traitement des patients atteint de démence précoce par l'induction de crises convulsives.

Après les échecs d'un déclenchement chimique, l'ECT représente l'aboutissement des travaux d'induction électrique de la crise convulsive : en Mai 1938, un patient schizophrène délirant de 39 ans est le premier à être traité par ECT.

L'ECT s'avère rapidement être une thérapeutique plutôt efficace. Elle bénéficie alors d'un essor considérable dans les prises en charge psychiatriques jusque dans les années cinquante.

Plusieurs facteurs expliquent par la suite son relatif déclin dans les troubles schizophréniques : le développement des antipsychotiques à partir de 1952, la mise en évidence d'une meilleure efficacité dans les troubles de la thymie et une mauvaise réputation grandissante dans le contexte

du mouvement antipsychiatrique.

Les limites d'efficacité des antipsychotiques sont soulignées dans les années 80 : la réponse clinique et l'efficacité attendues sont loin d'être au rendez-vous pour certains patients. La notion de résistance dans les troubles schizophréniques qui émerge alors fait s'interroger à nouveau sur l'intérêt de l'ECT. Toutefois les résultats obtenus par la clozapine tendent par la suite à éclipser la place l'ECT dans la prise en charge des patients peu répondeurs aux thérapeutiques « classiques ». (92)

b) La place actuelle de l'électro-convulsivothérapie dans les troubles schizophréniques.

L'ECT dans la réalité de la prise en charge des patients schizophrènes.

Les troubles schizophréniques ne sont plus aujourd'hui la principale indication de l'ECT. Alors qu'elle reste l'indication la plus ancienne, il existe néanmoins peu de données sur l'utilisation spécifique de l'ECT chez les patients schizophrènes (92,93).

Dans la pratique clinique psychiatrique américaine, les troubles schizophréniques ne sont que la seconde indication d'ECT, derrière les troubles thymiques (93).

Sur l'année 2001 la répartition des indications d'ECT pour l'unité du CHU de Nantes est la suivante : 85% de troubles de l'humeur, 15% de troubles schizophréniques (94).

Le positionnement prudent des référentiels et guides de recommandations.

En 1990, l'APA publie des recommandations sur l'utilisation de l'ECT (95).

Les indications de l'ECT sont alors posées dans la prise en charge des patients schizophrènes : en présence d'une symptomatologie psychotique d'apparition brutale et de durée d'évolution courte, d'un tableau clinique de catatonie sévère avec un antécédent de réponse favorable à l'ECT ou d'une tonalité thymique importante dans le tableau clinique.

Ces recommandations, pour ce qui concerne l'indication dans les troubles schizophréniques, ne

sont guère modifiées dans la seconde édition de la publication en 2001 (96).

La recommandation disponible en France (97) remonte à 1998 et semble s'inspirer des positionnements américains.

« L'ECT a une efficacité dans les exacerbations symptomatiques schizophréniques, permettant d'obtenir un soulagement rapide à court terme, notamment :

- *dans les troubles schizo-affectifs*
 - *dans les syndromes paranoïdes lorsque l'intensité de l'angoisse ou la thématique délirante font courir un risque de passage à l'acte*
 - *lorsque la symptomatologie thymique est au premier plan*
 - *dans la catatonie*
 - *lorsque les épisodes antérieurs ont été traités avec succès par l'ECT. »*
- (97)

Elle ouvre néanmoins la perspective d'une indication chez les patients schizophrènes résistants aux thérapeutiques « classiques » :

« L'association aux neuroleptiques peut être envisagée lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces. » (97)

La position britannique du *National Institut for Clinical Clinical Excellence* (NICE) dans leurs recommandations de 2003 sur l'utilisation de l'ECT (98) se montre plus prudente.

Le rapport demeure critique quant aux résultats de 25 essais randomisés et contrôlés examinés pour envisager l'efficacité de l'ECT dans les troubles schizophréniques : les résultats paraissent peu concluants, avec des designs d'études éloignés des pratiques cliniques « courantes ». Les études concernant les patients schizophrènes résistants ne prennent par exemple pas en compte l'utilisation de la clozapine. Les conclusions sont donc très réservées :

« L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander une utilisation

générale de l'ECT dans la prise en charge des troubles schizophréniques. » (98)

Les indications de l'ECT restent donc restreintes :

« L'utilisation l'ECT n'est recommandée que dans la perspective d'une amélioration rapide et à court-terme de symptômes sévères, quand le pronostic vital est potentiellement engagé, et/ou après l'inefficacité d'autres options thérapeutiques, chez les individus avec :

- *un trouble dépressif sévère*
- *un état catatonique*
- *un épisode maniaque sévère ou prolongé. » (98)*

Dans sa publication de 2005 (99), le *Royal College of Psychiatrists* se positionne tout aussi prudemment en présentant l'ECT comme un traitement de « dernière ligne » :

« L'ECT peut être considérée comme une option thérapeutique de quatrième intention, c'est-à-dire pour les patients schizophrènes chez qui la clozapine s'est avérée inefficace ou mal tolérée. » (99)

Perspectives ?

La revue de la littérature présentée par P. Tharyan et C. E. Adams en 2005 (93) permet de conforter certaines conclusions sur l'efficacité de l'ECT chez les patients schizophrènes. Les essais randomisés et contrôlés ECT *versus* antipsychotique donnent des résultats plutôt en faveur du traitement médicamenteux. La chimiothérapie reste donc le traitement de choix, en première intention, dans la prise en charge des troubles schizophréniques. Les données suggèrent par ailleurs que l'ECT en association aux antipsychotiques s'avère une prise en charge plus efficace que la chimiothérapie seule.

Pour M. Plaze (dans un ouvrage sur l'ECT publié en 2012 par D. Szekely et E. Poulet (92)) il paraît clairement établi que le traitement par ECT chez le patient schizophrène doit se faire en

association avec une molécule antipsychotique.

Une publication de W. Chanpattana et H. A. Sackeim (100) en 2010 précise plus spécifiquement la place de l'ECT dans la prise en charge des patients schizophrènes résistants.

L'étude porte sur 253 schizophrènes résistants (sur des critères inspirés des travaux de J. Kane (48)). Elle envisage l'efficacité d'une association ECT et flupenthixol dans un essai ouvert, sans groupe contrôle. Leurs résultats apportent un taux de patients répondeurs de 54,5% (138 répondeurs sur les 253 patients) à trois semaines après les dernières séances d'ECT. Malgré les limitations induites par le design choisi pour l'étude, l'association thérapeutique considérée montre des taux de réponse similaires à ceux obtenus pour la clozapine.

Une partie très intéressante de leurs résultats concerne l'évaluation de facteurs prédictifs de réponse à l'ECT. Ils remettent en effet en question plusieurs notions bien ancrées sur les populations à cibler dans les prises en charge par ECT. Ils avancent que la durée brève de l'épisode a une bien meilleure valeur prédictive que la durée d'évolution de la maladie. Leurs résultats montrent par ailleurs que la symptomatologie positive est celle qui répond le mieux à la thérapie, suivie par les symptômes thymiques. La symptomatologie négative ne se montre que peu, voire par du tout, sensible au traitement. L'étude identifie même l'intensité de la symptomatologie négative comme un facteur prédictif d'une moindre réponse à l'ECT.

Dans le livre d'H. Elkis et H. Y. Meltzer (1), W. Chanpattana porte donc le point de vue suivant :

« L'ECT devrait être envisagée pour tout patient schizophrène qui a épuisé les possibilités pharmacologiques. » (1)

Concernant ensuite le manque d'efficacité de la clozapine chez certains patients schizophrènes résistants, il précise :

« Les patients non répondeurs aux antipsychotiques atypiques et à la clozapine amènent à un questionnement thérapeutique particulier. L'association d'antipsychotiques avec l'ECT mériterait d'être explorée dans cette indication. » (1)

Quant à la notion d'ECT de consolidation ou de maintenance, elle reste très peu étayée dans les troubles schizophréniques. L'approche se fait alors essentiellement par transposition des connaissances et données observées dans l'ECT de consolidation ou de maintenance pour les troubles thymiques (92,94).

Une autre étude de W. Chanpattana et col. (101) envisage l'efficacité, chez des patients schizophrènes résistants, d'ECT de consolidation ou de maintenance dans un essai randomisé contrôlé.

Elle porte sur 51 patients schizophrènes résistants, répondeurs à une prise en charge initiale par ECT associée à du flupenthixol. La population est randomisée en trois groupes : ECT de maintenance, flupenthixol et association ECT de maintenance plus flupenthixol. L'évaluation sur six mois monte un taux de rechute nettement diminué pour le groupe associant les deux thérapeutiques par rapport aux groupes ECT de maintenance seule ou chimiothérapie seule : 40% (dans le groupe ECT de maintenance plus flupenthixol) versus 93% (dans les deux autres groupes).

En 2003 (102), W. Chanpattana et B. A. Kramer mettent en évidence l'efficacité clinique de l'association ECT et flupenthixol dans un essai en ouvert, sans groupe contrôle.

La première phase de leur étude regroupe 59 schizophrènes résistants : absence de réponse à deux séquences antipsychotiques de deux classes pharmacologiques différentes d'une durée d'au moins six semaines. Un traitement par flupenthixol est mis en place chez ces patients, en même temps qu'un traitement « de cure » par ECT (douze séances en moyenne). On observe, à l'issue de cette première phase de l'étude, une baisse de 69% des scores à la BPRS : une diminution de 83% sur les items de symptomatologie positive et de 39% sur les items de symptomatologie négative. Plusieurs autres échelles d'évaluation montrent une amélioration significative des scores de la qualité de vie et du fonctionnement social. Sept patients sont considérés comme non répondeurs à la prise en charge de cette première phase.

L'étude se poursuit alors pour les 52 patients restants avec la deuxième phase du traitement : flupenthixol (23 mg/jr en moyenne), associé à une ECT de maintenance (toutes les deux

semaines pour la majorité des patients) sur un an. Les résultats des 46 patients de l'analyse finale (six sorties d'étude au cours de la phase deux) mettent en évidence une tenue dans le temps des améliorations observées pendant la première phase de l'étude : augmentation minimale, peu significative, des scores à la BPRS et aux échelles d'évaluation de qualité de vie et du fonctionnement social, au cours de la deuxième phase de l'étude.

6.3. Résistance et stimulation magnétique trans-crânienne.

a) Principes généraux du dispositif.

La technique de TMS se fonde sur la loi de Faraday qui théorise les phénomènes d'induction électro-magnétique. Selon cette loi, des variations rapides de flux magnétique induisent un champ électrique. Parallèlement, un champ magnétique pulsé peut être obtenu par la circulation d'un courant électrique alternatif dans une bobine.

L'application dans le champ médical est alors la suivante : placée sur le crâne, la bobine produit un champ magnétique pulsé qui pénètre les os du crâne et les tissus mous. Ceci conduit à des variations rapides de champ magnétique au sein du tissu nerveux et induit un champ électrique qui dépolarise localement les neurones. Ainsi le champ magnétique agit essentiellement comme un transmetteur d'une « stimulation électrique sans électrode ».

La distribution du courant électrique induit n'est pas connue de manière très précise mais ne concerne que les régions corticales superficielles. Une bobine en « figure de 8 » (ou « papillon ») permet de générer un champ magnétique plus focalisé et donc d'atteindre plus précisément la zone ciblée. La réponse obtenue dépend ainsi de plusieurs facteurs : la fréquence et l'intensité de la stimulation, le site de la stimulation, l'orientation et la forme de la bobine de stimulation. (1)

A. T. Barker et col. (103) sont les premiers à faire part en 1985 d'une application avec succès de la technique de TMS sur le système nerveux humain. La TMS est alors un outil diagnostique pour le test à l'échelle neurophysiologique de la fonction motrice. Elle permet l'étude

de l'excitabilité, la conductivité et la connectivité au sein des régions sensori-motrices du cerveau.

La TMS est ensuite utilisée dans une perspective thérapeutique dans le domaine de la neuropsychiatrie. Elle représente un outil thérapeutique à rapprocher de l'ECT mais sans ses limites en termes d'effets secondaires et d'anesthésie : absence de crise convulsive clinique, pas besoin d'anesthésie, pas de perte de conscience. (1)

b) Quelles applications dans les troubles schizophréniques ? Pour quelle efficacité?

L'application de la TMS dans les troubles schizophréniques se base sur des données de neuro-imagerie.

Ces dernières montrent une activation des aires cérébrales impliquées dans la perception du discours (les aires auditives primaires et les aires d'association du langage, de l'hémisphère cérébral dominant) dans le cadre d'un vécu hallucinatoire acoustico-verbal. Il est par ailleurs généralement admis une action « inhibitrice » de la TMS dite « à basse fréquence » ($\leq 1\text{Hz}$) par une baisse de l'excitabilité neuronale dans la zone ciblée. Ainsi diminuer l'hyperfonctionnement cortical au niveau temporo-pariétal paraît un axe thérapeutique intéressant dans le traitement des hallucinations auditives.

Du fait de sa proximité avec le cortex temporo-pariétal, la position du crâne TP3 (dans le système 10/20 de localisation des électrodes d'EEG) a été choisie pour placer la bobine. (1,104)

Plusieurs méta-analyses interrogent l'efficacité de la TMS dans les troubles schizophréniques.

La plus ancienne, en 2007 par A. Aleman et col. (105), conclut à une efficacité de la TMS dans le traitement des hallucinations acoustico-verbales. L'année suivante l'équipe de C. Tranulis (106) publie une seconde méta-analyse. Leur choix des études incluses dans leur travail est un petit peu différent que celui de la publication d'A. Aleman et col. Leurs résultats montrent une action modérée sur les hallucinations acoustico-verbales. Leur conclusion rejoint cependant celle d'A. Aleman et col. Elle se montre en effet en faveur d'une utilisation de la TMS comme approche

complémentaire pour les patients souffrant d'hallucinations acoustico-verbales résistantes aux traitements médicamenteux.

La méta-analyse de C. Freitas et col. (107) en 2009 envisage l'efficacité de la TMS dans les troubles schizophréniques résistants sur deux aspects : la TMS à « haute fréquence » du cortex préfrontal dorso-latéral gauche pour le traitement de la symptomatologie négative d'une part, et la TMS « à basse fréquence » du cortex temporo-pariétal gauche pour la prise en charge des hallucinations acoustico-verbales et les symptômes positifs dans leur ensemble d'autre part.

Leur conclusion rejoint celles des publications précédentes : résultats significatifs en faveur de l'efficacité de la TMS sur les hallucinations acoustico-verbales résistantes. C. Freitas et col. demeurent néanmoins réservés quant à l'utilisation de la TMS dans le traitement des autres symptômes positifs ou de la symptomatologie négative chez les patients schizophrènes résistants.

L'étude de M. O. Rosa (108) est la seule qui inclut spécifiquement des patients schizophrènes résistants, non répondeurs à la clozapine (six mois de traitement à une posologie d'au moins 350 mg/jr). Les onze patients de l'étude sont répartis dans deux groupes : six dans le groupe traité par TMS « active » et les cinq restant dans le groupe contrôle avec une procédure TMS « placebo » (ou TMS sham).

Les résultats ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la symptomatologie hallucinatoire acoustico-verbale. Ceci mérite néanmoins d'être mis en regard avec la petite taille de l'échantillon étudié. D'autres études, incluant un plus grand nombre de patients, seraient donc nécessaires pour étayer le bénéfice potentiel de la TMS chez des patients résistants à la clozapine.

La publication de S. L. Matheson et col. (109) porte quant à elle sur la place de la TMS par rapport à l'ECT.

Leur analyse suggère d'une part un haut niveau de preuve pour une efficacité moyenne à importante sur le court-terme de la TMS dans le traitement des hallucinations acoustico-verbales mais pas pour les autres symptômes. Quant à l'ECT, un haut niveau de preuve semble indiquer un effet significatif à court-terme sur l'ensemble de la symptomatologie. Aucun argument n'apparaît par ailleurs en faveur d'une efficacité sur le long-terme pour chacun des traitements.

S. L. Matheson et col. se positionnent donc en faveur d'une utilisation de la TMS dans les cas d'hallucinations acoustico-verbales ne répondant pas aux traitements antipsychotiques. Quant à l'ECT, elle serait indiquée quand l'ensemble de la symptomatologie ne répond pas aux antipsychotiques.

La *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) propose un guide référentiel pour le traitement des troubles schizophréniques. Dans une actualisation récente de ses publications elle met en avant la question de la prise en charge des troubles schizophréniques résistants. Concernant le traitement par TMS :

« Du fait d'un profil favorable concernant ses effets secondaires, un traitement par TMS basse fréquence dans le cas d'hallucinations acoustico-verbales persistantes peut être recommandé sur la base d'un niveau de preuve limité. »
(110)

Par ailleurs, la recommandation dans le traitement des symptômes négatifs est aussi posée : TMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorso-latéral. Cette recommandation se base néanmoins sur un niveau de preuve très limité, qui mériterait d'être étayé par davantage d'études.

En France, J-P. Lefaucheur et col. (104) ont publié en 2011 des recommandations sur l'efficacité de la TMS dans les troubles schizophréniques.

« Effets certains de la TMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal gauche sur les hallucinations auditives. Pas de recommandations sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. » (104)

L'idée de séances de TMS de maintenance, ou d'entretien, est parfois soulevée pour envisager une efficacité de la technique à plus long terme (110). Aucun résultat d'études ne permet néanmoins d'apporter de réponse à cette question pour le moment.

6.4. La place des psychothérapies dans la prise en charge des troubles schizophréniques.

La conférence de consensus française de 1994 sur les « stratégies à long terme dans les psychoses » (61) évoque la place des « stratégies thérapeutiques non médicamenteuses » : psychothérapies individuelles (les psychothérapies cognitivo-comportementales et celles d'inspiration psychanalytique), approches familiales, psychothérapies de groupe, soins institutionnels et les actions de réadaptation et de réinsertion sociale.

Elles ne sont cependant abordées que de manière assez générale et peu détaillées. Leur efficacité et leurs indications dans les troubles schizophréniques ne sont pas précisées.

Des recommandations anglaises sur la prise en charge des troubles schizophréniques sont publiées en 2010 par le *National Institut for Health and Clinical Excellence* (NICE) (56). Elles proposent une importante revue de l'efficacité des différentes psychothérapies et interventions psychosociales dans cette indication.

Seules trois des neuf approches envisagées sont clairement et largement recommandées : l'art-thérapie (qui montre une efficacité particulière dans la prise en charge des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes), les approches de thérapie cognitivo-comportementale ou les interventions familiales (s'inspirant largement des thérapies familiales systémiques). Par ailleurs, les études concernant plus particulièrement la remédiation cognitive donnent quelques résultats positifs. Les données n'apparaissent cependant pas assez robustes et étayées pour pouvoir en recommander une utilisation large chez les patients schizophrènes.

La question de leur place dans la prise en charge de la notion de résistance chez le patient schizophrène n'est toutefois pas spécifiquement abordée.

C'est essentiellement pour les thérapies cognitivo-comportementales que les données de la littérature sur les schizophrènes résistants sont le plus étayées.

Les travaux de 1999 par A. Pinto et col. (111) montrent l'intérêt d'une prise en charge par thérapie cognitivo-comportementale chez des patients schizophrènes résistants, traités par clozapine. L'amélioration à six mois des scores à la BPRS et la SAPS des 19 patients du groupe « clozapine plus thérapie cognitivo-comportementale » est statistiquement supérieure à celle du groupe contrôle « clozapine plus thérapie de soutien ».

En 2000, l'étude de T. Sensky et col. (112) porte sur 90 patients schizophrènes présentant une

symptomatologie persistante sous antipsychotiques. Leurs résultats montrent une efficacité supérieure au suivi à neuf mois d'une intervention de thérapie cognitivo-comportementale par rapport à la prise en charge « standard » (équivalent d'une thérapie de soutien) du groupe contrôle.

L'étude de R. C. Durham et col. (113) propose en 2003 un essai clinique comparant, sur une période de neuf mois, trois types de prise en charge chez 66 patients schizophrènes résistants : « prise en charge habituelle », « prise en charge habituelle » plus thérapie cognitivo-comportementale et un dernier groupe « prise en charge habituelle » plus thérapie de soutien. L'effet est modeste, mais le groupe « prise en charge habituelle » plus thérapie cognitivo-comportementale donne une amélioration significativement supérieure aux scores de la PANSS par rapport aux deux autres groupes. Les deux groupes « prise en charge habituelle » plus psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale ou thérapie de soutien) montrent une amélioration significative sur la sévérité des idées délirantes, en comparaison du groupe « prise en charge habituelle » seule.

Une autre étude est publiée en 2005 par L. R. Valmaggia et col. (114). Elle porte sur 58 patients schizophrènes présentant une symptomatologie hallucinatoire ou délirante persistante sous traitement antipsychotique (principalement sous clozapine, 24 patients, et olanzapine, 18 patients).

Les techniques de thérapie cognitivo-comportementale montrent une efficacité sur les hallucinations acoustico-verbales et l'*insight* supérieure au groupe contrôle (prise en charge par thérapie de soutien). Cette efficacité n'est toutefois démontrée qu'à court terme. La supériorité du groupe « thérapie cognitivo-comportementale » n'est en effet pas retrouvée au suivi réalisé à six mois (après la dernière session).

D. Turkington et col. (115) donnent en 2008 des résultats sur un suivi de cinq ans de 90 patients schizophrènes « résistants ». La prise en charge par thérapie cognitivo-comportementale montre sa supériorité par rapport au groupe contrôle (prise en charge « standard », équivalent d'une thérapie de soutien) : baisse significative des scores aux échelles de symptomatologie « globale » (*Comprehensive Psychopathological Rating Scale*, CPRS, et *Schizophrenia Change Scale*, SCS) ou plus spécifiquement négative (SANS).

L'étude de E. M. Barretto et col. (116) est la seule à cibler spécifiquement une population de patients schizophrènes non répondeurs à la clozapine. Publiée en 2009, elle porte sur 21 patients randomisés en deux groupes : douze patients dans le groupe « thérapie cognitivo-comportementale » et dix patients « contrôle » (prise en charge « standard », équivalent d'une thérapie de soutien).

A l'issue de vingt sessions individuelles sur 21 semaines et en comparaison du groupe contrôle, le groupe « thérapie cognitivo-comportementale » montre les résultats suivants : amélioration significative du score à la PANSS et des résultats aux échelles de qualité de vie. Cette amélioration est maintenue à l'évaluation du suivi à six mois.

La thérapeutique des patients schizophrènes résistants continue à reposer sur la clozapine, qui présente le meilleur niveau de preuve quant à son efficacité dans cette indication.

L'ECT, dans le traitement des troubles schizophréniques résistants, se positionne peu à peu comme un traitement adjuvant en cas d'inefficacité de la clozapine.

Les données concernant la TMS semblent encore insuffisantes pour étayer une place à cette technique en dehors des hallucinations acoustico-verbales résistantes (entendues comme la persistance d'un vécu hallucinatoire chez un patient schizophrène résistant). De plus amples études seraient nécessaires afin de préciser les indications envisageables et d'optimiser la technique.

Quant aux techniques de psychothérapie, les approches cognitivo-comportementales se montrent d'une efficacité intéressante dans les troubles schizophréniques résistants. Leur utilisation semble néanmoins se placer comme adjuvant ou potentialisateur d'un traitement par clozapine.

7. Vers d'autres repères dans la définition de la résistance chez les patients schizophrènes ?

D'autres éléments seraient susceptibles d'éclairer le concept de résistance dans les troubles schizophréniques.

Que peuvent en effet apporter les observations neuro-anatomiques ou de neuro-imagerie et les données de sémiologie neurologique chez le patient schizophrène ? Quels résultats apportent quant à eux les études de pharmacogénétique ?

Que donne une lecture de la temporalité de la notion de résistante, intégrée dans le cours évolutif du trouble schizophrénique ?

Quid de la suicidalité dans les troubles schizophréniques résistants ?

7.1. Considérations neurologiques chez le patient schizophrène.

La présence d'anomalies neurologiques dans la schizophrénie est connue de longue date. Présentes avant même tout traitement médicamenteux, elles pourraient s'intégrer dans le processus développemental de la maladie. Par ailleurs, elles peuvent aussi tout à fait être une conséquence du traitement.

a) Les données de la neuro-imagerie.

Plusieurs études portent sur les anomalies de structure cérébrale chez le patient schizophrène. Ces dernières pourraient en effet se traduire cliniquement en contribuant au développement de la résistance au traitement.

Les premières études d'analyse morphologique du cerveau des patients schizophrènes, initialement par pneumo-encéphalographie (117) puis par TDM cérébrale (118), apportent des

données intéressantes. Elles suggèrent une moins bonne réponse thérapeutique chez les patients schizophrènes présentant un important élargissement des ventricules cérébraux à l'imagerie cérébrale.

De multiples études sont conduites par la suite pour approfondir ces premiers résultats. L. Friedrich et col. (119) présentent une revue de la littérature et une évaluation critique des données présentées dans les différentes études. Leur conclusion est beaucoup plus réservée, face une certaine hétérogénéité des résultats dans la littérature.

Un lien direct de prévision de la réponse thérapeutique sur des arguments d'anomalies de la structure cérébrale reste hautement controversé.

Concernant la question du traitement par clozapine, la publication en 2001 de F. E. Scheepers et col. est des plus intéressantes (120).

Il est évoqué les résultats de plusieurs études montrant une augmentation du volume du noyau caudé chez les schizophrènes sous traitement par antipsychotique, « typique », « classique » ou dit « de première génération ». Deux articles (121,122) rapportent une diminution de ce volume du noyau caudé quand la molécule antipsychotique est modifiée pour de la clozapine.

Le travail de F. E. Scheepers et col. (120) émet l'hypothèse d'un lien entre ces modifications neuro-anatomiques et la symptomatologie des patients. Leur étude porte sur 26 schizophrènes non répondeurs à au moins une séquence thérapeutique par antipsychotique « typique ». La clozapine est introduite chez tous les patients, après arrêt du traitement précédent et un intervalle libre de trois jours. Les variables neuro-anatomiques sont mesurées en imagerie par résonance magnétique à l'arrêt de l'antipsychotique « typique » et après 24 semaines du traitement par clozapine. La réponse à la clozapine est définie par une baisse d'au moins 20% du score à la PANSS, réalisée toutes les deux puis quatre semaines. Leurs résultats confirment une baisse significative du volume du noyau codé à gauche (les résultats sont non significatifs à droite) lors du changement de thérapeutique, mais uniquement pour les patients répondeurs au traitement par clozapine. De plus, les auteurs indiquent que cette baisse de volume du noyau caudé est corrélée positivement à l'amélioration de la symptomatologie, surtout du registre positif (les résultats sont non significatifs concernant la symptomatologie négative), chez tous les sujets de l'étude (répondeurs ou non au traitement par clozapine).

Au niveau cortical, une étude de 1991 par L. Friedman et col. (123) met en évidence une association entre un élargissement du sillon préfrontal en TDM cérébrale et une faible réponse à la clozapine chez 34 schizophrènes résistants. Ces résultats sont confirmés par la suite dans plusieurs études (124,125).

Le développement de l'imagerie fonctionnelle donne des perspectives intéressantes à la notion de résistance dans la schizophrénie.

R. Y. L. Chen et col. (126) présentent le suivi d'une patiente de 19 ans, schizophrène paranoïde, pendant cinq années après son premier épisode de décompensation délirante et hallucinatoire. Son évolution clinique (rémission de son premier épisode de décompensation psychotique, deux rechutes, puis modification de la symptomatologie sur un versant négatif et cognitif et développement d'une résistance au traitement et finalement instauration d'un traitement par clozapine avec réponse clinique favorable) est mise en parallèle avec six séquences d'imagerie cérébrale fonctionnelle par tomographie calculée à émission de photon unique (ou *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) à six différentes étapes de son parcours clinique.

Même si ce travail ne repose pas sur l'étude de qu'un seul cas, les résultats ont le mérite d'apporter un certain regard sur le développement de la résistance chez un patient schizophrène.

Les auteurs notent une asymétrie de perfusion assez significative entre les lobes temporaux antérieurs droit et gauche à différents stades d'évolution de la maladie. Ils rapportent en effet une hypo-activité métabolique du lobe temporal antérieur gauche alors que le fonctionnement reste normal du côté droit.

Un autre résultat des plus remarquables est aussi la diminution significative de l'activité des deux régions préfrontales concomitante à l'émergence d'une symptomatologie négative, de troubles dysexécutifs et d'un état de résistance au traitement. Les auteurs observent, après une réponse clinique favorable à l'instauration du traitement par clozapine, un métabolisme du lobe frontal

revenant à son état antérieur du côté droit, mais pas à gauche.

Pour résumer les résultats de la neuro-imagerie concernant le patient schizophrène résistant, il ne semble pas y avoir de différences significatives avec les autres patients schizophrènes sur les techniques d'imagerie cérébrale structurales de routine. Les études de prédiction de la réponse au traitement sur des arguments d'anomalie de structure cérébrale donnent des résultats encore contradictoires.

Quant aux données d'imagerie neurofonctionnelle, elles donnent des pistes intéressantes sur les mécanismes sous-jacents de la résistance dans la schizophrénie. Par la perspective des techniques de neuro-imagerie moléculaire elles représentent un formidable outil d'avenir pour l'exploration de cette notion de résistance et la mise en lien éventuelle avec des données de la génétique (fonctionnement au niveau moléculaire et expression allélique). Ceci reste toutefois encore du domaine de la recherche et est pour l'instant bien loin d'une pratique clinique quotidienne. (1)

b) Les signes neurologiques « mineurs » dans la schizophrénie.

Par opposition aux signes neurologiques « majeurs », les signes neurologiques « mineurs » font référence à des troubles qui ne peuvent être directement mis en lien avec une région cérébrale précise ou incluse dans un syndrome neurologique précis bien défini. Il s'agit donc d'anomalies neurologiques « non localisatrices ». Leur traduction clinique est variable selon les auteurs. Elles correspondent généralement à des atteintes des fonctions sensorielles intégratives, de la coordination motrice, des séquences de mouvements complexes, alternatifs ou séquentiels ou encore à des réflexes comportementaux.

Ces signes neurologiques mineurs se retrouvent dans la clinique de la pathologie schizophrénique sous plusieurs aspects. Ils sont en effet évoqués au travers des notions de « maniérisme » (postures et gestuelles inhabituelles, étranges), « maladresse » au niveau moteur, démarche globale particulière, anomalie de tonus musculaire, mouvements anormaux, tremblement spontané, apraxie et anomalies oculomotrices. (127)

Dans une revue de la littérature (128), I. Babin et col. évoquent le lien potentiel entre cette symptomatologie neurologique et les données de la neuro-anatomie et de la neuro-imagerie. Le sens et les mécanismes sous-jacents de la relation qui lie ces différentes observations restent encore à préciser.

Deux publications suggèrent que des signes neurologiques « mineurs » sont associés à une moins bonne réponse aux antipsychotiques.

R. C. Smith et R. P. Kadewari (129) rapportent une corrélation entre une symptomatologie neurologique importante et une moindre amélioration des symptômes positifs du patient schizophrène au cours d'une séquence thérapeutique par rispéridone. Les patients considérés comme répondeurs à ce traitement ont des scores de signes neurologiques « mineurs » significativement plus bas que les non répondeurs.

Dans un autre article (130), R. C. Smith et col. comparent deux groupes de patients schizophrènes : les « répondeurs relatifs » d'une part et les « non-répondeurs chroniques » d'autre part, avec des symptômes positifs marqués et une symptomatologie négative sévère et persistante. Le groupe des patients non répondeurs montre un plus grand nombre de signes neurologiques « mineurs » et d'intensité généralement plus importante, comparé au groupe des « répondeurs relatifs » et ce de manière statistiquement significative.

7.2. Des aspects pharmacogénétiques de la notion de résistance dans les troubles schizophréniques.

Une composante génétique s'est progressivement imposée dans la compréhension des troubles schizophréniques au cours des trente dernières années. La pharmacogénétique s'est donc attachée à identifier des facteurs prédictifs, d'ordre génétique, de la réponse aux antipsychotiques chez les patients schizophrènes.

Une large partie des études disponibles concerne la clozapine. Ceci peut se comprendre par

plusieurs aspects : le suivi régulier des patients avec un accès potentiellement « facile » aux échantillons sanguins (base nécessaire aux travaux d'extraction et d'analyse ADN), la relative homogénéité d'un groupe de patients schizophrènes résistants et la recherche en parallèle de facteurs prédictifs de l'agranulocytose (un enjeu majeur du traitement par clozapine) sur des bases moléculaires et génétiques. (1,131)

Les résultats les plus étayés concernent les aspects génétiques de la pharmacodynamie. Ils envisagent les différents récepteurs cibles des antipsychotiques sous l'angle de leur variabilité génétique. Il s'agit de cibler des variants génétiques éventuellement en lien avec la réponse au traitement.

a) Récepteurs à la dopamine.

Le récepteur à la dopamine D2 représente une cible thérapeutique de choix pour les antipsychotiques.

La revue de la littérature proposée en 2010 par O. Blanc et col. (131) met cependant en évidence l'importance des résultats négatifs :

« La réponse thérapeutique à la clozapine n'est associée à aucun des deux polymorphismes (-141 Ins/Del et Taq1) les plus étudiés dans le gène codant pour le récepteur à la dopamine D2. Concernant les autres molécules antipsychotiques, quelques associations ont pu être établies, mais les résultats n'ont pas été répliqués dans des études ultérieures. » (131)

Le polymorphisme génétique du récepteur à la dopamine D3 a aussi été étudié en raison de l'affinité spécifique de certains antipsychotiques pour ce récepteur. Le polymorphisme Bal 1, ou Ser9Gly, consiste en une substitution d'un amino-acide dans la partie extra-cellulaire N-terminal du récepteur. Cette mutation modifierait la maturation intracellulaire de la protéine et influencerait donc l'expression membranaire du récepteur.

L'étude de S. Shaikh et col. (132) montre en 1996 une proportion significativement plus

importante de porteurs du génotype Ser-9/Ser-9 dans un groupe de patients schizophrènes non répondeurs à la clozapine (53%) par rapport aux répondeurs au traitement (36%).

Deux revues de la littérature (133,134) du début des années 2000 appuient ces résultats : la présence de l'allèle Gly est liée à une meilleure réponse à la clozapine. La revue de la littérature d'O. Blanc et col. (131) rapporte des résultats hétérogènes concernant une association de ce polymorphisme avec la réponse aux antipsychotiques de première génération. Il en va de même pour les résultats des études sur les antipsychotiques de seconde génération, autres que la clozapine. Elle conclut donc :

« Seules les études sur la clozapine convergent vers une association de l'allèle Gly avec la réponse au traitement. Les études menées avec d'autres antipsychotiques semblent beaucoup plus hétérogènes dans leur méthodologie, donnant des résultats beaucoup plus contrastés. » (131)

Les antipsychotiques présentent une affinité des plus fortes pour le récepteur à la dopamine D4. Ce dernier est donc sujet d'études de pharmacogénétique, même s'il ne semble pas représenter en soi une cible thérapeutique majeure.

Le polymorphisme de la répétition d'une séquence de 48 paires de bases dans le troisième exon du gène, 48-bp VNTR, ne montre pas d'association avec la réponse à la clozapine dans la plupart des études (135–139). Certaines des publications (134,138,139) étudient aussi d'autres polymorphismes du gène du récepteur à la dopamine D4 (12-bp VNTR, 13-pb VNTR et Gly11Arg), mais là aussi aucune association avec la réponse au traitement n'est mise en évidence.

En 1999, l'étude de B. M. Cohen et col. (140) montre pourtant des résultats intéressants concernant le polymorphisme 48-pb VNTR. Les auteurs présentent les caractéristiques alléliques de cette région du troisième exon du gène du récepteur à la dopamine D4 chez : 28 patients schizophrènes répondant favorablement aux antipsychotiques de première génération, 32 patients répondant à la clozapine et 57 sujets contrôles sains. Les résultats de leurs travaux donnent une variation significative du profil génétique « standard » (sept répétitions de la

séquence 48-pb VNTR) dans les différents groupes : 8,9% chez les patients répondeurs aux antipsychotiques de première génération, 23,4% chez ceux répondant à la clozapine et 26,3% dans le groupe contrôle. Leur conclusion suggère donc que certaines variations innées du récepteur à la dopamine D4 pourrait expliquer une partie de la variabilité inter-individuelle de la réponse aux antipsychotiques.

b) Récepteurs à la sérotonine.

En plus de leurs propriétés antidopamniergiques, les antipsychotiques de seconde génération ont une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques. Ceci en fait donc une cible intéressante pour les études de pharmacogénétique.

Pour le récepteur à la sérotonine 5HT_{2A}, deux polymorphismes génétiques sont envisagés : T102C (mutation sans modification de la séquence d'acide-amino, donc sans conséquences fonctionnelles) et His452Tyr (baisse de l'activation des phospholipases C et D pour le variant Tyr). (131)

La revue de la littérature de 2010 par O. Blanc (131) présente des résultats hétérogènes pour les études sur le polymorphisme T102C. Une seule étude (141) met en évidence une fréquence plus importante de l'état homozygote pour l'allèle C102 chez les non répondeurs à la clozapine : 53% *versus* 25% (chez les patients qui répondent à la clozapine). Ces résultats ne sont cependant pas étayés par d'autres études de la littérature, qu'elles considèrent la réponse à la clozapine ou d'autres antipsychotiques (131).

Les données concernant le polymorphisme His452Tyr semblent plus indicatives. Plusieurs études, présentées dans (131), donnent des résultats convergents mais peu significatifs : lien entre l'allèle Tyr et une mauvaise réponse à la clozapine, avec une sur-représentation de l'allèle Tyr chez les non répondeurs à la clozapine. Une méta-analyse (142) conclut à une association statistiquement significative entre la présence de l'allèle Tyr et l'absence de réponse à la

clozapine.

L'étude du polymorphisme Cys23Ser au niveau du récepteur 5HT_{2C} donne des résultats hétérogènes dans la littérature. Son association à la réponse au traitement par clozapine (ou olanzapine, dans certaines études) reste discutée. (131)

Deux publications intéressantes se penchent sur le polymorphisme T267C au niveau du gène du récepteur 5HT₆.

En 1999, Y. W. Yu et col. (143) étudient la réponse à la clozapine chez 99 patients schizophrènes résistants. Leurs résultats suggèrent une meilleure réponse au traitement par clozapine chez les patients homozygotes 267 T/T.

Les travaux publiés en 2001 par M. Masellis et col. (144) cherchent à répliquer ces résultats. Leur étude est constituée d'un échantillon plus hétérogène sur le plan ethnique mais plus important en nombre (173 patients). Il n'est cependant pas retrouvé d'association entre le polymorphisme T267C et la réponse au traitement par clozapine.

c) Les perspectives des études d'association de gènes.

M. J. Arranz et col. (145) présentent en 2000 les résultats d'études d'association de multiples gènes candidats. L'objectif est une combinaison de polymorphismes de différents gènes qui puisse apporter une valeur prédictive significative de réponse à la clozapine chez les patients schizophrènes.

Leurs travaux, sur 200 patients schizophrènes sous clozapine (133 répondeurs, 67 non-répondeurs), passent en revue 19 polymorphismes des gènes, concernant neuf sous-types de récepteurs ciblés par ce traitement. La fréquence des différents polymorphismes est étudiée dans chacun des deux groupes, répondeurs *versus* non-répondeurs.

Une combinaison de six polymorphismes donne des résultats intéressants : 5HT_{2A} T102C, 5HT_{2A} His452Tyr, 5HT_{2C} Cys23Ser, 5HT_{2C} -G330T/-C244T, 5-HTTLPR et H2 -G1018A. Cette

dernière, montrant l'association la plus forte avec la réponse au traitement, donne une valeur prédictive positive de 76,86 %. La valeur prédictive négative est de 82 %. La sensibilité et la spécificité sont de 95,89 % et 38,3 % respectivement.

7.3. La résistance dans l'évolution des troubles schizophréniques.

a) Résistance primaire *versus* résistance secondaire.

La temporalité de l'émergence de la notion de résistance est un aspect important qui semble nécessaire de prendre en compte. Deux situations méritent en effet d'être distinguées à cet égard.

La résistance peut être présente dès le stade initiale de la maladie, sans intervalle libre depuis le début des troubles : résistance primaire. Ou bien se développer au contraire au cours de l'évolution de la maladie : des patients, initialement répondeurs aux traitements, perdent (brutalement ou plus progressivement) cette réponse. La notion de résistance secondaire est alors évoquée. (1,146,147)

Les données de l'étude de T. Kolakowska et col. (148) illustre de manière intéressante cette notion de résistance secondaire. Il s'agit de comparer la réponse au traitement de 61 patients schizophrènes sur plusieurs (entre deux et sept) épisodes de décompensation psychotique successifs. L'efficacité thérapeutique de la molécule antipsychotique ne semble se maintenir d'un épisode à l'autre que pour 77% des patients. Pour les 33% restants, la réponse au traitement tend à s'épuiser progressivement.

b) La durée de psychose non traitée.

Le terme de « durée de psychose non traitée » (ou *duration of untreated psychosis*, DUP) fait référence à l'intervalle de temps entre les premières manifestations psychotiques et la mise en place d'un traitement antipsychotique. (1)

La durée de psychose non traitée en tant que facteur de risque d'évolution défavorable (voire, plus précisément, de non réponse ou de résistance au traitement) chez les patients schizophrènes est soulevée dans de nombreuses publications.

Une revue des différentes études est proposée dans le livre d'H. Elkis et H. Y. Meltzer (1) :

Un très grand nombre d'études ne se basent que sur les données d'évolution à court terme d'un premier épisode psychotique. Leur méthodologie, les patients inclus ou encore les critères utilisés pour évaluer et définir la réponse au traitement sont très hétérogènes. Leurs résultats suggèrent néanmoins qu'une durée de psychose non traitée longue serait liée à une moins bonne réponse au traitement. Les conclusions semblent beaucoup plus difficiles à tirer quand une évolution à plus long terme est prise en compte. Les données apparaissent même parfois contradictoires entre les différentes études.

Il semblerait donc que la symptomatologie positive répondrait moins bien, à court terme, quand la durée de psychose non traitée est longue. Les données sont cependant insuffisantes pour envisager un lien entre durée de psychose non traitée et une catégorisation répondeur *versus* résistant au traitement (sur la base d'une réponse de la symptomatologie positive à deux ou plus traitement antipsychotique).

L'influence de la durée initiale de psychose non traitée, ou de périodes d'inobservance thérapeutique, sur le développement ultérieur d'une résistance au traitement n'est pas encore clairement élucidée. (1)

7.4. L'influence de la question suicidaire chez le patient schizophrène.

La question suicidaire doit être prise au sens large. Elle inclut idées suicidaires, tentatives de suicide et suicide « aboutit ». Cette suicidalité représente une réalité importante dans la prise en charge des schizophrènes.

C. B. Caldwell et I. I. Gottesman (149) publient en 1990 une revue de la littérature sur les troubles schizophréniques, en tant que facteur de risque de suicide. Leurs résultats montrent que 10 à 13 % des décès chez les schizophrènes se font par suicide. Le suicide représente alors la première cause de décès prématuré dans cette population.

Ces résultats sont souvent extrapolés en un chiffrage du risque de décès par suicide sur la vie entière du patient schizophrène. Dans une publication de 2005, B. A. Plamer et col. (150) remettent en cause ce point de vue. Ce dernier suppose en effet que le taux de suicide est stable dans le temps, par rapport au nombre total de décès. L'extrapolation de données d'études sur des durées de suivi courtes aboutie à une surestimation du risque suicidaire chez les schizophrènes. La méta-analyse proposée donne donc une analyse statistique, permettant de tenir compte de cette notion. Les résultats estiment une prévalence de 4,9 % du décès par suicide sur la vie entière du patient schizophrène. Ce chiffre reste cependant bien plus élevé qu'en population générale.

Les facteurs de risque de suicide chez le patient schizophrènes apparaissent sensiblement les mêmes qu'en population générale : antécédents personnels de tentative de suicide, antécédents familiaux de suicide, humeur triste et sentiment de désespoir, sexe masculin et isolement socio-familial. Si un lien peut s'envisager entre suicide et hallucinations acoustico-verbales (surtout à type de commandes ou d'ordres imposés) dans certains cas, ceci ne semble cependant n'être en rien systématique. (149)

Selon H. Y. Meltzer (1), le caractère résistant des troubles schizophréniques pourrait être source d'un plus grand risque de suicide, par rapport à des troubles répondant plus favorablement au traitement.

L'action des antipsychotiques sur la suicidalité du patient schizophrène est l'objet de nombreuses études.

H. Y. Meltzer et col. (151) proposent un essai contrôlé et randomisé pour comparer l'incidence de la clozapine et l'olanzapine sur les comportements suicidaires. L'étude suit, sur une période de deux ans, 980 patients schizophrènes (dont 26,8% sont considérés comme résistants). Les comportements suicidaires, évalués par les tentatives de suicide ou les hospitalisations pour crise suicidaire, sont significativement diminués dans le groupe clozapine *versus* olanzapine. Pour H. Y. Meltzer et col le traitement par clozapine montre donc une supériorité par rapport à l'olanzapine pour prévenir les tentatives de suicide chez le patients schizophrène.

La méta-analyse de J. Hennen et R. J. Baldessarini (152), publiée en 2005, tend à confirmer ces résultats. Elle inclut six études, dont celle d'H. Y. Meltzer et col. (151). Là aussi, le risque de comportements suicidaires est significativement plus bas avec la clozapine comparativement aux autres antipsychotiques. Les résultats demeurent en faveur de la clozapine, même en ne prenant en compte que les suicides « aboutis ». J. Hennen et R. J. Baldessarini pointent néanmoins l'hétérogénéité des études disponibles. La comparaison des sujets inclus, des pathologies cliniques et thérapeutiques prises en compte sont compliquées par le manque d'informations et de spécifications fournies dans les différentes études. La publication d'H. Y. Meltzer et col. (151) représente la seule étude randomisée et contrôlée.

Une enquête épidémiologique, menée pendant onze années en Finlande et publiée en 2009 (153), appuie néanmoins l'efficacité de la clozapine concernant la suicidalité du patient schizophrène. En prenant les patients traités par perphénazine comme référence (groupe contrôle), le rapport de risque de la clozapine est de 0,34. Aucun autre traitement antipsychotique ne montre une efficacité aussi importante à abaisser le risque de suicide « aboutis » chez les schizophrènes : rapport de risque de 0,61 pour l'halopéridol, de 0,94 pour l'olanzapine, de 1 pour la perphénazine, de 1,12 pour la rispéridone et de 1,58 pour la quétiapine.

8. Discussion.

Il faut tout d'abord revenir sur les situations cliniques présentées et se poser une question : pourquoi les psychiatres ont-ils « choisi » ces dix patients précisément (parmi tous les patients schizophrènes résistants de leur file active) pour parler de la notion de résistance dans les troubles schizophréniques ?

Pour la plupart d'entre eux, les praticiens légitiment leur choix par le caractère singulièrement difficile de ces prises en charge : difficultés à diminuer la symptomatologie (essentiellement productive), à stabiliser le comportement (particulièrement les passages à l'acte suicidaire), à construire une alliance thérapeutique et enfin à mettre le patient à distance des toxiques. Il faut donc garder à l'esprit qu'elles donnent de la notion de résistance une image quelque peu biaisée. C'est en effet une résistance d'une particulière intensité qui se dégage de ces dix cas cliniques.

S'appuyer sur l'approche de J. Kane.

Ces considérations mises à part, il n'en demeure pas moins que la notion de résistance reste attachée dans chacun des cas à une symptomatologie de particulière intensité : les scores aux échelles de symptomatologie demeurent importants. Ceci reste vrai, pour certains des patients, même après de nombreuses années d'évolution de la maladie. Les observations rejoignent dans ce sens les critères cliniques (score aux échelles CGI-S et BPRS-18), tels que nous avons pu les voir dans les travaux de J. Kane. La mise en avant des items de symptomatologie positive de la BPRS-18 dans la définition de J. Kane est appuyée dans les cas cliniques par des symptômes positifs importants aux scores de la PANSS.

La littérature ne semble pas fournir d'arguments pour remettre en cause ces critères.

Nous avons en effet évoqué quelques pistes envisageant des critères d'ordre « neurologique ».

Ni les données de la neuro-imagerie, ni la notion de signe neurologique « mineur » n'apportent de critères fiables permettant de prédire, ni même de définir, la notion de résistance.

Le même constat peut être fait à partir des études de pharmacogénétiques présentées. Même si certains des résultats ouvrent des pistes intéressantes, les avancées qu'ils apportent restent du domaine de la recherche. Aucun des variants génétiques étudiés, seul ou en association, n'est à ce jour disponible pour une application en pratique clinique de routine... que ce soit en tant que critère de définition ou facteur potentiel de résistance.

Aucun de ces critères, « neurologique » ou pharmacogénétique, n'a en effet été évoqué dans les dix cas cliniques rapportés.

La définition de J. Kane se présente d'autre part comme le support à l'instauration d'un traitement par clozapine.

Cette dernière se démarque clairement comme le traitement de choix des troubles schizophréniques résistants. Parmi les cas cliniques présentés, la clozapine a pu être mise en place et maintenue chez cinq patients. La molécule montre alors une efficacité remarquable : quatre d'entre eux vont mieux, voire beaucoup mieux, suite à l'instauration du traitement.

Depuis le retour de la molécule dans la pharmacopée au début des années 90, le choix des antipsychotiques s'est enrichi pour le clinicien. On a ainsi pu suivre le développement de la classe des antipsychotiques dits de « seconde » génération. Même si cela reste parfois encore sujet à débat, aucune de ces molécules n'a pourtant clairement montré sa supériorité par rapport à la clozapine dans les troubles schizophréniques résistants.

La clozapine reste ainsi le seul médicament à avoir une indication dans les troubles schizophréniques résistants.

Par ces deux aspects, la description de la résistance apportée par J. Kane dans les troubles schizophréniques demeure donc une référence : validité des critères utilisés et efficacité

de la molécule qu'elle permet d'indiquer. Si une manière d'envisager la notion de résistance peut se dégager de ce travail, l'approche de J. Kane doit en être à la base : un schizophrène peut être considéré comme résistant après échec des antipsychotiques.

Le nombre de séquences antipsychotiques à envisager est au minimum de deux, habituellement entre deux et trois. La multiplication successive des séquences thérapeutiques ne semble pas avoir grand intérêt : elle n'augmente pas la probabilité de réponse au traitement... et elle retarde éventuellement la mise en place de la clozapine, particulièrement efficace dans cette indication.

Il paraît toutefois important d'optimiser la dose de l'antipsychotique prescrit : la posologie doit pouvoir être facilement augmentée, tout en s'adaptant à la tolérance du patient vis-à-vis de la molécule et en restant dans les limites des recommandations de prescription.

Par ailleurs, il apparaît judicieux d'avoir recours à des séquences d'antipsychotiques à la fois de « première » et « seconde » génération, avant de se prononcer sur une résistance au traitement.

Prendre en compte les facteurs confondants.

Avant d'avancer un échec du traitement, il faut s'assurer du bon déroulement des différentes séquences thérapeutiques et de l'absence de facteurs confondants.

Le clinicien ne doit pas hésiter à vérifier la bonne prise du traitement en cas de doute sur l'observance thérapeutique : dosage de la prolactinémie ou, directement, de la molécule. Par ailleurs, les éventuelles consommations de toxiques doivent être prises en compte dans l'interprétation de la réponse aux médicaments antipsychotiques.

Affiner la lecture symptomatologique de la réponse au traitement.

L'approche de J. Kane ne différencie pas les antipsychotiques, en dehors de la clozapine. Dans sa lecture des séquences thérapeutiques successives, elle ne fait pas de distinction entre les différentes molécules mises en place : tous les antipsychotiques sont équivalents.

Les reprises ultérieures de la définition de J. Kane tentent parfois d'apporter une nuance, avec la

spécification du caractère « typique » ou « atypique » des antipsychotiques prescrits. Cependant ce point de vue simplifié de manière peut-être un peu trop excessive le regard porté sur les différents antipsychotiques. Leur action se différencie, en effet, bien au-delà de la distinction « typique » *versus* « atypique ».

Une lecture dimensionnelle de la symptomatologie des troubles schizophréniques permet alors une analyse plus fine de la place des différents traitements.

Les antipsychotiques montrent des profils d'action différents selon la dimension symptomatologique considérée : « antiproductif » (sur la dimension positive de la symptomatologie, ou symptômes productifs : idées délirantes, vécu hallucinatoire, etc), ou plutôt « antidéficitaire » (sur la dimension négative de la symptomatologie). Par ailleurs, une action thymorégulatrice de certains des antipsychotiques de « seconde génération », les plus récents, est régulièrement mise en avant par les entreprises pharmaceutiques. D'autres antipsychotiques se distinguent également par leur action « anti-impulsive » ou « anti-agressive ». Nous avons enfin mentionné l'efficacité particulière de la clozapine dans la réduction du risque suicidaire chez les patients schizophrènes.

En dehors de la pharmacothérapie, l'approche dimensionnelle de la symptomatologie des troubles schizophréniques se retrouve dans l'évaluation de l'efficacité des techniques d'ECT et de TMS. La dimension thymique et les formes catatoniques des troubles schizophréniques sont fréquemment présentées comme des cibles privilégiées de l'ECT. Quant à la TMS, elle n'est proposée à ce jour qu'à visée « anti-hallucinatoire » (hallucinations acoustico-verbales).

On peut donc proposer de « compléter » l'approche de J. Kane par une approche dimensionnelle de la symptomatologie du patient. Il semble en effet nécessaire de s'assurer que le « profil d'action » des antipsychotiques instaurés réponde au mieux possible aux principales dimensions symptomatologiques du tableau clinique.

Adapter la stratégie thérapeutique.

Une fois la notion de résistance posée, l'instauration de la clozapine demeure l'option thérapeutique de choix.

Une clozapinémie doit être facilement réalisée... surtout en cas de réponse thérapeutique non satisfaisante. La réalisation de ce dosage a en effet deux avantages : vérifier l'observance du traitement et mettre en lumière une éventuelle variabilité d'ordre pharmacocinétique (métaboliseurs lents *versus* métaboliseurs rapides).

Si nécessaire, l'ECT peut permettre de potentialiser une réponse thérapeutique à la clozapine jugée insuffisante.

Enfin, la TMS semble un recours légitime en cas d'hallucinations acoustico-verbales persistantes chez le patient schizophrène.

9. Conclusion.

La psychiatrie du 20^{ième} siècle a peu à peu pris ses distances avec la notion d'une évolution irrémédiablement péjorative des troubles schizophréniques. Leur perception a dès lors pu progressivement se modifier pour devenir une pathologie potentiellement accessible au traitement.

Malgré la multiplication des molécules antipsychotiques à disposition, les psychiatres restent confrontés à l'échec de certaines de leurs prises en charge. Un questionnement sur la notion de résistance dans les troubles schizophréniques garde donc toute sa place dans la pratique psychiatrique actuelle.

Il y a déjà plus de vingt ans, les travaux de J. Kane ont proposé une première approche de la résistance dans les troubles schizophréniques : absence d'amélioration symptomatique sous trois traitements antipsychotiques successifs.

Ce travail tend à montrer la pertinence, toujours actuelle, d'une telle définition : validité (résultats négatifs d'autres critères de définition envisagés : neurologiques ou génétiques) et utilité (efficacité remarquable de la clozapine quand elle est indiquée sur la base de ces critères de définition) des critères utilisés.

Plusieurs aspects méritent toutefois d'être précisés, en parallèle de cette approche de la résistance : les facteurs confondants de mauvaise réponse au traitement (défaut d'observance et prise de toxiques) et une lecture de la symptomatologie en termes de différentes dimensions cliniques.

La résistance au traitement dans les troubles schizophréniques, une fois posée, doit permettre l'adaptation thérapeutique. Il s'agit principalement de la mise en place de la clozapine. La molécule se montre d'une efficacité remarquable pour certains malades, soutenant alors une

évolution favorable des troubles. Elle représente ainsi un bénéfice important pour un patient « défini » par son absence de réponse aux traitements antérieurs.

Par conséquent, si la notion de résistance renvoie le soignant à l'échec de sa prise en charge, elle ne doit pas être synonyme d'impasse thérapeutique. Il faut se montrer attentif à ne pas desservir les intérêts du patient en présentant la clozapine comme un traitement de la « dernière chance » : la clozapine représente un traitement de première intention chez le patient schizophrène résistant.

10. Annexes.

10.1. *La Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S) (154).*

« Considérant votre expérience clinique globale avec ce type de patients, quelle est la sévérité actuelle des troubles mentaux du patient ? :

0: non évalué

1: normal, pas du tout malade

2: à la limite

3: légèrement malade

4: modérément malade

5: manifestement malade

6: gravement malade

7: parmi les patients les plus malades. »

10.2. La Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) à 18 items (155).

	Absent	Très peu	Peu	Moyen	Assez important	Important	Extr important
1.Préoccupations somatique. Intensité des préoccupations actuelles sur la santé physique. Estimer combien sa santé physique préoccupe le patient quel que soit le bien fondé des plaintes.	1	2	3	4	5	6	7
2.Anxiété. Inquiétude, crainte ou préoccupations exagérées concernant le présent ou l'avenir. Ne considérer que ce que le malade rapporte lui même de ses expériences subjectives. Ne pas déduire l'anxiété de signes physiques ou de système de défenses névrotiques.	1	2	3	4	5	6	7
3.Retrait affectif. Manque de contact avec l'interlocuteur, inadaptation à la situation d'entretien. A quel degré le patient donne-t-il l'impression de ne pouvoir établir un contact affectif au cours de l'entretien ?	1	2	3	4	5	6	7
4.Désorganisation conceptuelle. Degré de confusion, d'incohérence, de désorganisation des processus idéiques. Estimer les troubles au niveau de la production verbale. Ne pas se baser sur l'impression que le malade peut avoir du niveau de son fonctionnement mental.	1	2	3	4	5	6	7
5.Sentiments de culpabilité. Préoccupations exagérées ou remords à propos d'une conduite passée. Faire l'estimation d'après les expériences subjectives de culpabilité, celles que le malade décrit et dans un contexte affectif approprié. Ne pas déduire l'existence de sentiments de culpabilité d'une symptomatologie dépressive, anxieuse ou de défenses névrotiques.	1	2	3	4	5	6	7
6.Tension. Manifestations physiques et motrice de la tension, « névrosité », et fébrilité. Faire l'estimation seulement d'après les signes somatiques et le comportement moteur. Ne pas se baser sur les sentiments de tension que le malade dit ressentir.	1	2	3	4	5	6	7
7.Maniérisme et attitude. Comportement moteur inhabituel, du type de ceux qui font remarquer un malade mental dans un groupe de gens « normaux ». Estimer seulement la bizarrerie des mouvements. Ne pas tenir compte ici d'une simple hyperactivité motrice.	1	2	3	4	5	6	7
8.Mégalomanie. Surestimation de soi même, conviction d'être extraordinairement doué et puissant. Faire l'estimation seulement d'après ce que le malade déclare, soit de son propre statut, soit de sa position par rapport aux autres. Ne pas le déduire de son comportement au cours de l'entretien.	1	2	3	4	5	6	7

9.Tendances dépressives . Découragement, tristesse. Estimer seulement l'importance du découragement. Ne pas le déduire d'un ralentissement global ou de plaintes hypochondriaques.

1 2 3 4 5 6 7

10.Hostilité. Animosité, mépris, agressivité, dédain pour les autres en dehors de la situation d'examen. Faire l'estimation seulement d'après ce que dit le malade de ses sentiments ou de son comportement envers les autres. Ne pas déduire l'hostilité des défenses névrotiques, de l'anxiété ou de plaintes somatiques. L'attitude envers l'interlocuteur sera notée dans la rubrique « non coopération ».

1 2 3 4 5 6 7

11.Méfiace. Croyance (déliante ou autre) que des gens ont, ou ont eu dans le passé, des intentions ou mauvaises, ou de rejet envers le malade. Ne faire porter l'estimation que sur les soupçons que le malade, d'après ses dires, entretient actuellement, que ces soupçons concernent des circonstances présentes ou passées.

1 2 3 4 5 6 7

12.Comportement hallucinatoire. Perceptions sans objet. Ne faire porter l'estimation que sur les expériences survenues au cours de la semaine écoulée, signalées comme telles par le malade, et décrites comme étant nettement différentes de la pensée et de l'imagination normales.

1 2 3 4 5 6 7

13.Ralentissement moteur. Baisse de la sthénie apparaissant dans la lenteur du mouvement et du débit du discours, dans une réduction de tonus, dans la rareté du geste. Faire l'estimation seulement d'après l'observation du comportement du malade. Ne pas tenir compte du point de l'idée que le sujet a de sa propre sthénie

1 2 3 4 5 6 7

14.Non-coopération. Signes manifestes de résistance, d'inimitié, de ressentiment et de manque d'empressement à coopérer avec l'interlocuteur. Faire l'estimation seulement d'après l'attitude et les réponses du malade par rapport à l'interlocuteur et pendant l'entretien. Ne pas tenir compte du mécontentement ou du refus de coopérer se manifestant en dehors de l'entretien.

1 2 3 4 5 6 7

15.Pensées inhabituelles. Idées insolites, singulières, étranges ou bizarres. Estimer l'étrangeté. Ne pas tenir compte de la désorganisation du cours de la pensée.

1 2 3 4 5 6 7

16.Emoussement affectif. Réduction du tonus émotionnel, impression d'un manque de sensibilité ou de participation affective.

1 2 3 4 5 6 7

17.Excitation. Elévation de la tonalité émotionnelle, agitation, réactions plus vives. Tenir compte d'une précipitation excessive dans le débit des paroles et de l'élévation du ton.

1 2 3 4 5 6 7

18.Désorientation. Confusion entre personnes, lieux et successions d'événements. Tenir compte des impressions d'irréalité, de peur diffuse, et des difficultés de

1 2 3 4 5 6 7

10.3. *La Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (156).*

	Absent	Très peu	Peu	Moyen	Assez important	Important	Extr important
ECHELLE POSITIVE							
P1	Idées délirantes	1	2	3	4	5	6 7
P2	Désorganisation conceptuelle	1	2	3	4	5	6 7
P3	Activité hallucinatoire	1	2	3	4	5	6 7
P4	Excitation	1	2	3	4	5	6 7
P5	Idées de grandeur	1	2	3	4	5	6 7
P6	Méfiance/Persécution	1	2	3	4	5	6 7
P7	Hostilité	1	2	3	4	5	6 7
ECHELLE NEGATIVE							
N1	Emoussement de l'expression des émotions	1	2	3	4	5	6 7
N2	Retrait affectif	1	2	3	4	5	6 7
N3	Mauvais contact	1	2	3	4	5	6 7
N4	Repli social passif/Apathique	1	2	3	4	5	6 7
N5	Difficultés d'abstraction	1	2	3	4	5	6 7
N6	Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation	1	2	3	4	5	6 7
N7	Pensée stéréotypée	1	2	3	4	5	6 7
ECHELLE PSYCHOPATHOLOGIQUE GENERALE							
G1	Préoccupations somatiques	1	2	3	4	5	6 7
G2	Anxiété	1	2	3	4	5	6 7
G3	Sentiments de culpabilité	1	2	3	4	5	6 7
G4	Tension	1	2	3	4	5	6 7
G5	Maniérisme et troubles de la posture	1	2	3	4	5	6 7
G6	Dépression	1	2	3	4	5	6 7
G7	Ralentissement psychomoteur.	1	2	3	4	5	6 7
G8	Manque de coopération	1	2	3	4	5	6 7
G9	Contenu inhabituel de la pensée.	1	2	3	4	5	6 7
G10	Désorientation.	1	2	3	4	5	6 7
G11	Manque d'attention.	1	2	3	4	5	6 7
G12	Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1	2	3	4	5	6 7
G13	Trouble de la volition.	1	2	3	4	5	6 7
G14	Mauvais contrôle pulsionnel	1	2	3	4	5	6 7
G15	Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).	1	2	3	4	5	6 7
G16	Evitement social actif	1	2	3	4	5	6 7

10.4. Global Assessment of Functioning (GAF) (157).

... ou échelle d'Évaluation Globale du Fonctionnement (EGF). Axe 5 de la 4^{ième} version révisée du Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV-TR) of Mental Disorders (157) : évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie.

100-91 : Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.

90-81 : Symptômes absents ou minimes (par exemple, anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (par exemple, conflit occasionnel avec des membres de la famille).

80-71 : Si des symptômes sont présents, ils sont transitoire et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (par exemple, difficultés de concentration après une dispute familiale). Pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (par exemple, retard temporaire de travail scolaire).

70-61 : Quelques symptômes légers (par exemple, humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (par exemple, école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.

60-51 : Symptômes d'intensité moyenne (par exemple, émoi affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (par exemple, peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).

50-41 : Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (par exemple, discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines (par exemple, le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur).

30-21 : Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations, ou troubles graves de la communication ou du jugement, ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines.

20-11 : Existence d'un certain danger d'auto- ou hétéro- agressivité (par exemple, tentative de suicide sans attente de la mort, violence fréquente, excitation maniaque), ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimale, ou altération massive de la communication.

10-1 : Danger persistant d'auto- ou hétéro-agressivité grave (par exemple, accès répétés de violence), ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimale, ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.

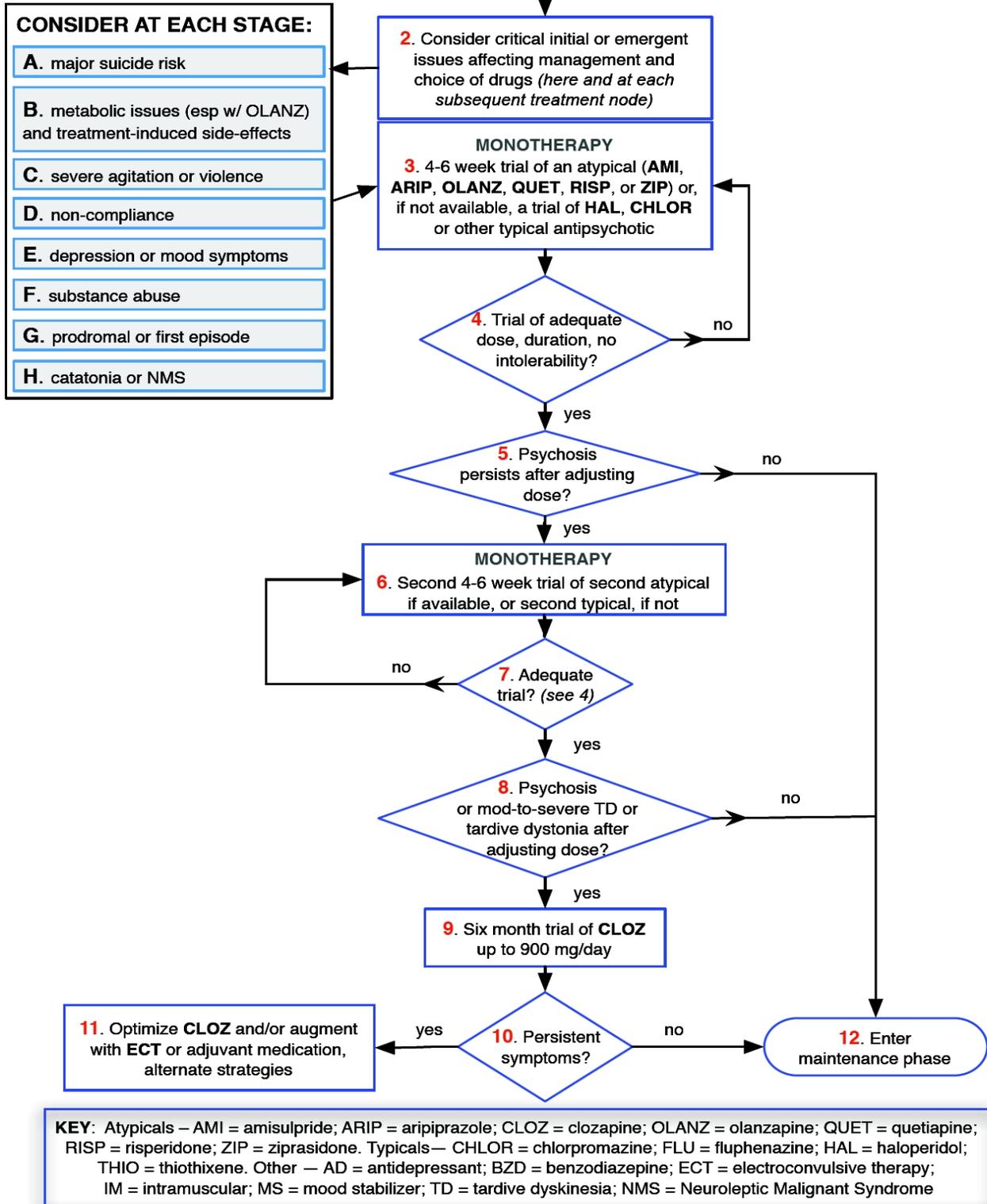
**10.5. *Algorithme issu des travaux de l'Internationnal
Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP).***

... présenté dans l'ouvrage d' H. Elkis et H. Y. Meltzer (1).

(cf. illustration page suivante)

updated 2006-03-27
 interactive version at:
www.ipap.org/schiz

IPAP Schizophrenia Algorithm



10.6. Échelle de résistance de P. May et S.J. Dencker (65)

Degrees of resistance proposed by May et al (Dencker and Kulhanek, 1988)

Level 1	Excellent responders	Total remission within 1 week, whatever treatment is given
Level 2	Very good responders	Good response within 1 month when antipsychotic medication is given in standard dosages 'Clinical remission': patients can return to the same social situation as before the illness with little, if any, residual scarring
Level 3	Good responders	Major reduction of symptoms within 1 month but definite signs of residual schizophrenic disorder, eg, autistic thinking or behaviour, disturbed ego identity 'Social remission': patients can return to their earlier social situation but show some (although not great) reduced ability to study or to work
Level 4	Fair responders	Slow and incomplete recovery; structured rehabilitation programme needed in addition to antipsychotic medication, because of a long or fairly long hospital stay No clinical remission and only partial social remission: patients can leave hospital but continued support and rehabilitation are needed
Level 5	Poor responders	Insufficient remission of psychotic symptoms or disturbed behaviour to permit entry into ordinary group rehabilitation programmes, despite standard-dose antipsychotic medication for ≥ 6 months and standard rehabilitation and non-drug programmes at a defined support level or withdrawal from treatment because of toxicity or other unwanted effects No social or clinical remission: patients will remain for a long period in hospital or in some alternative form of caring milieu, such as a hostel or family care
Level 6	Severe treatment resistance	Failure to respond to any useful extent after 6 months of hospital treatment including antipsychotic drugs given with measured and presumably adequate plasma levels and accompanied by an intensive level of psychosocial intervention Patients remain in hospital or equivalent care

... et l'adaptation française, issue de (146) .

TABLEAU I. — Critères de schizophrénies résistantes selon May et Dencker.

Niveaux	Réponse
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.

10.7. Échelle de résistance de H.D. Brenner et col. (64)

Table 3. Rating Scale of Treatment Response and Resistance in Schizophrenia.

-
- Level 1—Clinical remission.** Rapid and substantial response when given antipsychotic medication in recommended dosage, but the patient might manifest some anhedonic traits and other negative symptoms. CGI: normal, not mentally ill. Any of the BPRS psychotic scale items score ≤ 2 . Able to function without supervision.
- Level 2—Partial remission.** Rapid reduction of schizophrenic symptoms with mild signs of residual psychotic symptomatology. CGI: score of 2 = borderline mentally ill. None of the BPRS psychotic scale items score ≥ 3 . Able to function with only occasional supervision in one domain of social and vocational activities.
- Level 3—Slight resistance.** Slow and incomplete symptom reduction and residual positive and negative symptoms have adverse effects on two or more areas of personal and social adjustment requiring occasional supervision. CGI: score of 3 = mildly ill. Not more than one BPRS psychotic scale item score ≥ 4 .
- Level 4—Moderate resistance.** Some symptom reduction, but persistent and obvious symptoms adversely affect four or more areas of personal and social adjustment requiring frequent supervision. CGI: score of 4 = moderately ill. Two of the BPRS psychotic scale items scores = 4. Total BPRS score adds to at least 45 on the 18-item version and at least 60 on the 24-item expanded BPRS.
- Level 5—Severe resistance.** Some symptom reduction, but persistent symptoms adversely affect six or more areas of personal and social adjustment requiring frequent supervision. CGI: score of 5 = markedly ill. One BPRS psychotic scale item score = 5, or at least 3 of the items = 4. Total BPRS score of at least 50 on the 18-item version and at least 67 on the 24-item expanded version.
- Level 6—Refractory.** Slight or no obvious symptom reduction, and persistent positive and negative symptoms that markedly disrupt all areas of personal and social adjustment. CGI: score of 6 = severely ill. At least one BPRS psychotic scale item score = 6, or two items score ≥ 5 . The total BPRS scores are at least as high as in level 5.
- Level 7—Severely refractory.** No symptom reduction, with high levels of positive and negative psychotic symptoms associated with behavior observed to be helpless, disturbing, or dangerous. All areas of personal and social adjustment are seriously impaired and require constant supervision. CGI: score of 7 = among the most extremely ill patients. At least one BPRS psychotic scale item score = 7. Total BPRS scores are at least as high as level 5.
-

Note:—The scale levels consist of an index of values from the Clinical Global Impressions scale (CGI), the psychotic items from the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), and a determination of Independent functioning from a scale such as the Independent Living Skills Survey. "Rapid" reduction of symptoms is defined by relief in the first 6 weeks of treatment. To permit initial treatments to have their effect, no patient should be classified as Level 5 or higher before 2 years of persisting symptoms and disability have elapsed following the first admission to hospital. For convenience, the Global Rating Scale can be collapsed into three levels: 1 and 2 reflect "remission"; 3 and 4 reflect "suboptimal response"; and 5, 6, and 7 reflect "treatment refractory."

...et la version française issue de (146,158):

Niveau 1- **Rémission clinique**. CGI = normal et tous les items de la BPRS < 2.

Niveau 2- **Rémission partielle**. Rapide réduction des symptômes (en six semaines), CGI = 2, aucun item à la BPRS > 3, besoin d'une aide occasionnelle dans un des neuf champs de la vie quotidienne (à l'*Independent Living Skills Survey*, ILSS).

Niveau 3- **Résistance légère**. CGI = 3. Pas plus d'un item > 4 à la BPRS.

Niveau 4- **Résistance modérée**. Symptômes persistants et évidents, retentissement dans au moins quatre domaines de la vie quotidienne (ILSS), CGI = 4, deux items de la psychose = 4 à la BPRS, score global de la BPRS (18 items)> 45.

Niveau 5- **Résistance sévère**. Symptômes persistants sur deux ans avec retentissement dans au six domaines de la vie quotidienne (ILSS), CGI = 5, un item de la psychose = 5 ou au moins trois = 4 à la BPRS, score global de la BPRS > 50.

Niveau 6- **Réfractaire**. CGI = 6. Au moins un item = 6 ou deux items > 5 à la BPRS, avec un score global > 50.

Niveau 7- **Sévèrement réfractaire**. Aucune réduction des symptômes, avec retentissement général imposant une surveillance constante, CGI = 7, tous les items > 5 et au moins un à 7 parmi les items psychotiques de la BPRS.

10.8. *L'Independent Living Skills Survey (ILSS) (64,159).*

(cf. Illustration page suivante)

Figure 2. Independent Living Skills Survey



EATING

Eats at regular pace without bolting, dawdling (without prompting)



LEISURE

Works regularly on a hobby



GROOMING

Bathes or showers using soap at least twice a week (without prompting)



JOB SKILLS

Contacts friends/peers/social worker/employment agencies for job leads (without prompting)



DOMESTIC ACTIVITIES

Keeps room clean (without prompting)



SOCIAL RELATIONS

Interacts daily with family, friends or casual contacts in a congenial manner



HEALTH

Reports physical problems appropriately, neither over nor under reporting



MONEY MANAGEMENT

Budgets money, planning how funds will be spent



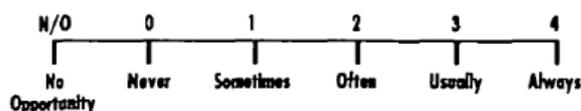
TRANSPORTATION

Acts appropriately on busses, trains or airplanes (without prompting)

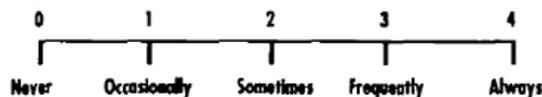
INDEPENDENT LIVING SKILLS SURVEY

Scales-Rate for past month

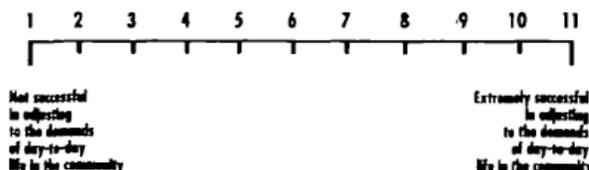
1. Frequency of occurrence



2. Degree of behavioral problem or disturbance to others



3. Global level of functioning



The Independent Living Skills Survey taps nine domains of functioning required for community adaptation. Ratings are made for the degree of independence (vs. required supervision and prompting) exercised by the patient and the degree to which deficits from each domain create problems for the patient's family, caregivers, or significant others.

11. Bibliographie.

1. Elkis H, Meltzer HY. *Therapy-Resistant Schizophrenia*. 1^{er} éd. Basel: Karger; 2010, 200 p.
2. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1997;23(4):663–74.
3. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2001;50(11):898–911.
4. Sarlon E, Heider D, Millier A, Azorin J-M, König H-H, Hansen K, et al. A prospective study of health care resource utilisation and selected costs of schizophrenia in France. *BMC Health Serv. Res.* 2012;12:269.
5. Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics.* 1997;11(6):578–94.
6. Scotto JC, Bougerol T. *Les schizophrénies: aspects actuels*. Paris: Flammarion Médecine; 1998, 290 p.
7. Baud P. *Contribution à l'histoire du concept de schizophrénie*. Thèse d'exercice en médecine. Genève: Univ. Genève; 2003, 80 p.
8. Postel J, Quételet C. *Nouvelle histoire de la psychiatrie*. Paris: Dunod; 2004, 647 p.
9. Georgieff N. *Qu'est-ce que la schizophrénie ?* Paris: Dunod; 2004, 128 p.
10. Haustgen T, Sinzelle J. Emil Kraepelin (1856–1926) – III. Les grandes entités cliniques. *Annales Med-Psychol.* 2010;168(10):792–5.
11. Nguimfack P. Évaluation de la notion de « schizophrénie résistante ». Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques. *Annales Med-Psychol.* 2004;162(6):441–52.
12. Bleuler M. The long-term course of the schizophrenic psychoses. *Psychol. Med.* 1974;4(3):244–54.
13. Bleuler M. *Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten*. Stuttgart: Georg. Thieme Verlag; 1972.
14. Huber G, Gross G, Schüttler R, Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr. Bull.* 1980;6(4):592–605.
15. Huber G, Gross G, Schüttler R. A long-term follow-up study of schizophrenia: Psychiatric course

of illness and prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1975;52(1):49–57.

16. Huber G, Gross G, Schüttler R. Schizophrenie: Verlaufs-und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945–1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie. 1979;21.
17. Ciompi L, Muller C. L'évolution des schizophrénies. *Evolution Psychiatrique*. 1977;4:1212–41.
18. Stephens JH. Long-term prognosis and followup in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1978;4(1):25–47.
19. van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L, et al. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;113(2):91–5.
20. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*. 2002;296(5568):692–5.
21. Kulhara P. Management of schizophrenia : an update. *Indian J. Psychiatry*. 1998;40(2):120–34.
22. Lambert P, Midenet M. Evolution actuelle de la schizophrénie. A propos de l'évolution de 35 schizophrènes jeunes suivis pendant plus de 10 ans. *Annales Med-Psychol*. 1975;2(5):873–91.
23. Vanelle J-M, Brochier T, Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Les schizophrénies résistantes: aspects cliniques et thérapeutiques. Paris, France; 1994.
24. Misdrahi D, Llorca P-M, Lancon C, Bayle F-J. L'observance dans la schizophrénie : facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. *Encéphale*. 2002;28(3):266–72.
25. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia - The role of clozapine. *Current Medical Research and Opinion*. 1997;14(1):1–20.
26. Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr. Res*. 2004;66(2-3):125–35.
27. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr. Res*. 2002;54(3):253–64.
28. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am. J. Psychiatry*. 1986;143(8):993–7.
29. Poirier M-F, Canceil O, Baylé F, Millet B, Bourdel M-C, Moatti C, et al. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2002;26(3):529–37.
30. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res*. 2005;76(2-3):135–57.

31. Bozikas VP, Papakosta M, Niopas I, Karavatos A, Mirtsou-Fidani V. Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2004;14(1):39–44.
32. de Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr. Serv.* 2004;55(5):491–3.
33. Bergemann N, Frick A, Parzer P, Kopitz J. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(2):63–8.
34. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am. J. Psychiatry.* 1985;142(11):1259–64.
35. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv. Rev. Psychiatry.* 1997;4(5):231–44.
36. Cartier M, Kanit M, Laqueille X. Comorbidité schizophrénie héroïnomanie et autres addictions: aspects cliniques et thérapeutiques : L'héroïnomanie. *Annales Med-Psychol.* 2004;162(4):311–6.
37. Potvin S, Stip E, Roy J-Y. Schizophrénie et cannabinoïdes: données cliniques, expérimentales et biologiques. *Drogues, santé et société.* 2004;2(2).
38. Hajbi M, Tahri ST. Comorbidité - schizophrénie - tabagisme : caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Information psychiatrique.* 2010;86(2):171–9.
39. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 2000;15(2):115–22.
40. Yang YK, Nelson L, Kamaraju L, Wilson W, McEvoy JP. Nicotine decreases bradykinesia-rigidity in haloperidol-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(4):684–6.
41. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2001;50(2):71–83.
42. Bardenat C, Sutter J. Un cas de résistance à l'insuline dans le traitement de la schizophrénie. *Alger: Congrès des Aliénistes.* 1938;346–9.
43. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS Sr, Wang R, Steinbook R, Tuason V, et al. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987;7(6):377–84.
44. Shopsin B, Klein H, Aaronsom M, Collora M. Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients: a controlled, double-blind comparison. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1979;36(6):657–64.
45. Fischer-Cornelissen KA, Ferner UJ. An example of european multicenter trials: multispectral analysis of clozapine. *Psychopharmacol. Bull.* 1976;12(2):34–9.

46. de la Chapelle A, Kari C, Nurminen M, Hernberg S. Clozapine-induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study. *Hum. Genet.* 1977;37(2):183–94.
47. Griffith RW, Saameli K. Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet.* 1975;2(7936):657.
48. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988;45(9):789–96.
49. Kinon BJ, Kane JM, Johns C, Perovich R, Ismi M, Koreen A, et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol. Bull.* 1993;29(2):309–14.
50. Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: The schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr. Bull.* 1998;24(1):1–10.
51. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. The schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr. Bull.* 2004;30(2):193–217.
52. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr. Bull.* 2010;36(1):94–103.
53. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J. Clin. Psychiatry.* 2003;64(Sup. 12):5–19.
54. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, Second edition. *Am. J. Psychiatry.* 2004;161(Sup. 2):1–56.
55. Dixon LB, Perkins DO, Calmes C. Guideline watch (September 2009): practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders.* 2009.
56. The Royal College of Psychiatrist. Schizophrenia: The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (update edition). 2010.
57. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines team for the treatment of schizophrenia and related disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2005;39(1-2):1–30.
58. Ministry of Health, Singapore. Schizophrenia: Ministry of Health clinical practice guidelines. 2010.
59. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas

Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68(11):1751–62.

60. Vanelle J-M. Les conférences de consensus en France dans le domaine de la schizophrénie. *Annales Med-Psychol.* 2005;163(9):758–63.
61. Kovess V, Caroli F, Durocher A, Kipman SD, Pascal JC, Penochet JC, et al. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Edition Frison-Roche. Paris: ANAES; 1994.
62. Fédération Française de Psychiatrie. Schizophrénies débutantes: diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2003.
63. Carricaburu J, Aubin I, Bardoux A, Ducourant S, Finkestein C, Galinowski A, et al. Guide des Affection de Longue Durée: Schizophrénies. HAS; 2007.
64. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1990;16(4):551–61.
65. May PR, Dencker SJ, Hubbard JW, Midha KK, Liberman RP. A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders. *Treatment Resistance in Schizophrenia.* Braunschweig/Wiesbaden: Vieweg Verlag; 1988. p. 22–3.
66. Marder S. Defining and characterising treatment-resistant schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 1995;10(Sup. 1):7s–10s.
67. Alenius M, Hammarlund-Udenaes M, Hartvig P, Sundquist S, Lindström L. Treatment response in psychotic patients classified according to social and clinical needs, drug side effects, and previous treatment. A method to identify functional remission. *Compr. Psychiatry.* 2009;50(5):453–62.
68. Robert P, Benoist P, Gueniffey S, Khouri F, Lagier C, Darcourt G. Evolution des psychoses: résultats d'une enquête clinique portant sur 383 cas suivis pendant 10 ans (1975-1985). *Annales Med-Psychol.* 1989;147(1):15–33.
69. Meltzer HY. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1990;16(4):563–5.
70. Chakos M, Lieberman JA, 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(4):518–26.
71. Brambilla P, Barale F, Caverzasi E, Tognoni G, Barbui C. Clozapine-treated subjects with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review of experimental and observational studies. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002;17(4):189–95.
72. Williams L, Newton G, Roberts K, Finlayson S, Brabbins C. Clozapine-resistant schizophrenia: a positive approach. *Br. J. Psychiatry.* 2002;181:184–7.

73. Henna Neto J, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007;29(3):228–32.
74. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier M-F, Douki S, Olié J-P, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin. Neuropharmacol.* 2006;29(1):28–33.
75. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(6):243–65.
76. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1991;48(9):851.
77. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry.* 2005;162(3):441–9.
78. Lasser RA, Nasrallah H, Helldin L, Peuskens J, Kane JM, Docherty J, et al. Remission in schizophrenia: applying recent consensus criteria to refine the concept. *Schizophr. Res.* 2007;96(1-3):223–31.
79. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J. Clin. Onc.* 1999;17(4):1244–1244.
80. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–8.
81. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Psychiatry.* 1999;156(7):990.
82. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000059.
83. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD000059.
84. Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle J-M, Péré JJ, Giguere M, et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2001;158(8):1305–13.
85. Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, Richardson C, Peszke M, Lingle J, et al. Olanzapine

compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1998;155(7):914–20.

86. Conley RR, Kelly DL, Richardson CM, Tamminga CA, Carpenter WT Jr. The efficacy of high-dose olanzapine versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind crossover study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003;23(6):668–71.
87. Bitter I, Dossenbach MRK, Brook S, Feldman PD, Metcalfe S, Gagliano CA, et al. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2004;28(1):173–80.
88. Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.* 2008;69(2):274–85.
89. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol. Psychiatry.* 2001;49(1):52–63.
90. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000966.
91. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD006633.
92. Szekely D, Poulet E. *L'électroconvulsivothérapie. De l'historique à la pratique clinique. Principes et applications.* Marseille: Solal; 2012.
93. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. The Cochrane Collaboration, Tharyan P, éditeurs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000076.
94. Fablet-Vergnaux H, Loirat J-C, Vanelle J-M. La place de l'électroconvulsivothérapie dans le traitement des schizophrènes. *Annales Med-Psychol.* 2003;161(8):603–8.
95. American Psychiatric Association, A Task Force Report on ECT. *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging.* *Convuls. Ther.* 1990;6(2):85–120.
96. American Psychiatric Association, A Task Force Report on ECT. *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. Second Edition.* Washington: American Psychiatric Pub; 2001.
97. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. *Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie: Avril 1997. Recommandations et références professionnelles.* Paris: ANAES; 1997.
98. NICE. TA59 Electroconvulsive therapy (ECT): guidance. 2003.

99. Scott A. *The ECT Handbook: The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT*. Royal College of Psychiatrists; 2005.
100. Chanpattana W, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: prediction of response and the nature of symptomatic improvement. *J ECT*. 2010;26(4):289–98.
101. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA, Kitaroonchai W, Kongsakon R, Techakasem P, et al. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *J ECT*. 1999;15(3):178–92.
102. Chanpattana W, Kramer BA. Acute and maintenance ECT with flupenthixol in refractory schizophrenia: sustained improvements in psychopathology, quality of life, and social outcomes. *Schizophr. Res*. 2003;63(1-2):189–93.
103. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106–7.
104. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2011;41(5–6):221–95.
105. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*. 2007;68(3):416–21.
106. Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Can. J. Psychiatry*. 2008;53(9):577–86.
107. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2009;108(1-3):11–24.
108. Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J. Clin. Psychiatry*. 2007;68(10):1528–32.
109. Matheson SL, Green MJ, Loo C, Carr VJ. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. *Schizophr. Res*. 2010;118(1-3):201–10.
110. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman JA, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J. Biol. Psychiatry*. 2012;13(5):318–78.

111. Pinto A, La Pia S, Mennella R, Giorgio D, DeSimone L. Cognitive-behavioral therapy and clozapine for clients with treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 1999;50(7):901–4.
112. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000;57(2):165–72.
113. Durham RC, Guthrie M, Morton RV, Reid DA, Treliving LR, Fowler D, et al. Tayside-Fife clinical trial of cognitive-behavioural therapy for medication-resistant psychotic symptoms. Results to 3-month follow-up. *Br. J. Psychiatry.* 2003;182:303–11.
114. Valmaggia LR, van der Gaag M, Tarrier N, Pijnenborg M, Slooff CJ. Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry.* 2005;186:324–30.
115. Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TRE, Nur U, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: a five-year follow-up. *Schizophr. Res.* 2008;98(1-3):1–7.
116. Barretto EM de P, Kayo M, Avrichir BS, Sa AR, Camargo M das GM, Napolitano IC, et al. A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2009;197(11):865–8.
117. Cazzullo CL. Biological and clinical studies on schizophrenia related to pharmacological treatment. *Rec. Adv. Biol. Psychiatry.* 1963;5:114–43.
118. Weinberger DR, Bigelow LB, Kleinman JE, Klein ST, Rosenblatt JE, Wyatt RJ. Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. An association with poor response to treatment. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1980;37(1):11–3.
119. Friedman L, Lys C, Schulz SC. The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: a review. *J. Psychiatry Neurosci.* 1992;17(2):42–54.
120. Scheepers FE, Gispens de Wied CC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Effect of clozapine on caudate nucleus volume in relation to symptoms of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2001;158(4):644–6.
121. Scheepers FE, de Wied CC, Hulshoff Pol HE, van de Flier W, van der Linden JA, Kahn RS. The effect of clozapine on caudate nucleus volume in schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24(1):47–54.
122. Chakos MH, Lieberman JA, Alvir J, Bilder R, Ashtari M. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet.* 1995;345(8947):456–7.
123. Friedman L, Knutson L, Shurell M, Meltzer HY. Prefrontal sulcal prominence is inversely related to response to clozapine in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 1991;29(9):865–77.

124. Honer WG, Smith GN, Lapointe JS, MacEwan GW, Kopala L, Altman S. Regional cortical anatomy and clozapine response in refractory schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1995;13(1):85–7.
125. Konicki PE, Kwon KY, Steele V, White J, Fuller M, Jurjus GJ, et al. Prefrontal cortical sulcal widening associated with poor treatment response to clozapine. *Schizophr. Res.* 2001;48(2-3):173–6.
126. Chen RY, Chen E, Ho WY. A five-year longitudinal study of the regional cerebral metabolic changes of a schizophrenic patient from the first episode using Tc-99m HMPAO SPECT. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000;250(2):69–72.
127. Krebs M-O, Mouchet S. Signes neurologiques mineurs et schizophrénie : revue des données actuelles. *Revue Neurologique*. 2007;163(12):1157–68.
128. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr. Bull.* 2005;31(4):962–77.
129. Smith RC, Kadewari RP. Neurological soft signs and response to risperidone in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1996;40(10):1056–9.
130. Smith RC, Kadewari RP, Rosenberger JR, Bhattacharyya A. Nonresponding schizophrenia: differentiation by neurological soft signs and neuropsychological tests. *Schizophr. Bull.* 1999;25(4):813–25.
131. Blanc O, Brousse G, Meary A, Leboyer M, Llorca P-M. Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010;24(2):139–60.
132. Shaikh S, Collier DA, Sham PC, Ball D, Aitchison K, Vallada H, et al. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum. Genet.* 1996;97(6):714–9.
133. Scharfetter J. Dopamine receptor polymorphisms and drug response in schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2001;2(3):251–61.
134. Scharfetter J. Pharmacogenetics of dopamine receptors and response to antipsychotic drugs in schizophrenia - an update. *Pharmacogenomics*. 2004;5(6):691–8.
135. Rao PA, Pickar D, Gejman PV, Ram A, Gershon ES, Gelernter J. Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1994;51(11):912–7.
136. Shaikh S, Collier DA, Kerwin RW, Pilowsky LS, Gill M, Xu WM, et al. Dopamine D4 receptor subtypes and response to clozapine. *Lancet*. 1993;341(8837):116.
137. Shaikh S, Collier DA, Sham P, Pilowsky L, Sharma T, Lin LK, et al. Analysis of clozapine

- response and polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) in schizophrenic patients. *Am. J. Med. Genet.* 1995;60(6):541–5.
138. Rietschel M, Naber D, Oberländer H, Holzbach R, Fimmers R, Eggermann K, et al. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology.* 1996;15(5):491–6.
 139. Kohn Y, Ebstein RP, Heresco-Levy U, Shapira B, Nemanov L, Gritsenko I, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997;7(1):39–43.
 140. Cohen BM, Ennulat DJ, Centorrino F, Matthyse S, Konieczna H, Chu HM, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology.* 1999;141(1):6–10.
 141. Arranz MJ, Collier DA, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet.* 1995;346(8970):281–2.
 142. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr. Res.* 1998;32(2):93–9.
 143. Yu YW, Tsai SJ, Lin CH, Hsu CP, Yang KH, Hong CJ. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport.* 1999;10(6):1231–3.
 144. Masellis M, Basile VS, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Goldman DA, et al. Lack of association between the T→C 267 serotonin 5-HT6 receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001;47(1):49–58.
 145. Arranz MJ, J. Munro, J. Birkett, A. Bolonna, D. Mancama, M. Sodhi, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet.* 2000;355(9215):1615–6.
 146. Vanelle J-M. Notion de schizophrénie résistante. *Encéphale.* 1995;21(N. Sp. 3):13–21.
 147. Vanelle J-M. Refractory schizophrenia: Historical and currently prevailing criteria and definitions. *Eur. Psychiatry.* 1997;12(Sup. 5):321–6.
 148. Kolakowska T, Williams AO, Arden M, Reveley MA, Jambor K, Gelder MG, et al. Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br. J. Psychiatry.* 1985;146:229–39.
 149. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr. Bull.* 1990;16(4):571–89.
 150. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005;62(3):247–53.
 151. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for

- suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003;60(1):82–91.
152. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2005;73(2-3):139–45.
 153. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet.* 2009;374(9690):620–7.
 154. Guy W. Clinical global impression scale. ECDEU assessment manual for psycho pharmacology. Rockville: U.S. National Institute of Health; 1976.
 155. Pichot P, Overall JE, Samuel-Lajeunesse B, Dreyfus JF. Structure factorielle de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique (BPRS). *Rev. Psychol. Appl.* 1969;19:217–32.
 156. Guelfi JD. L'échelle PANSS. *Encéphale.* 1997;23(2):35–8.
 157. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2000.
 158. Vanelle J-M. Schizophrénies résistantes : quelles chimiothérapies ? *Annales Med-Psychol.* 1993;151(4):346–51.
 159. Wallace CJ. Functional assessment in rehabilitation. *Schizophr. Bull.* 1986;12(4):604–30.

NOM : KOCYBA

PRENOM : Camille

Titre de Thèse :

**ACTUALITÉ DE LA NOTION DE RÉSISTANCE DANS LES TROUBLES
SCHIZOPHRÉNIQUES**

RESUME

Près de 30 % des patients schizophrènes sont résistants, compliquant alors les prises en charge individuelles et impactant sur les questions de santé publique.

L'actualisation proposée du concept de trouble schizophrénique résistant à partir de 10 cas souligne toute la pertinence que garde encore aujourd'hui la définition de J. Kane et collaborateurs : symptomatologie persistante après trois antipsychotiques successifs. La recherche de critères neurologiques ou génétiques n'a, pour l'instant, aucune application concrète en pratique clinique. Évaluer la réponse thérapeutique nécessite toutefois de s'interroger sur les facteurs confondants (mauvaise observance thérapeutique ou prise de toxiques) et de réaliser une approche dimensionnelle de la symptomatologie.

La clozapine reste le médicament de choix dans les troubles schizophréniques résistants, où son efficacité demeure supérieure aux autres antipsychotiques. Elle représente un traitement de première intention chez le patient schizophrène résistant.

MOTS-CLES

Schizophrénie / Troubles schizophréniques - Résistance - Réponse thérapeutique / Réponse au traitement - Clozapine - Antipsychotique - J. Kane - Critères de définition