

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNES
Faculté de médecine Amiens

Année 2016

N de thèse : 2016 - 31.

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine
Spécialité : Psychiatrie

Le Jeudi 21 Avril 2016 à 18 heures

Salle des Thèses - Bâtiment E – 2^{ème} étage
3, rue des Louvels

Monsieur Atef BERRABHA

TITRE DE LA THESE :

**SCHIZOPHRENIE RESISTANTE,
REFLEXION AUTOUR D'UN CAS RESISTANT A LA CLOZAPINE**

Président de Jury : Monsieur le Professeur Christian MILLE
Membres du jury : Monsieur le Professeur Bernard DESABLENS
Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILLE
Monsieur le Professeur Mickaël NAASSILA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Olivier BOITARD

A mon président de thèse

*Monsieur le Professeur Christian MILLE
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Pédo-psychiatrie) Pôle "Femme - Couple - Enfant"*

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de votre enseignement, de votre pertinence clinique ainsi que votre disponibilité et votre accompagnement tout au long de ces quatre années.

Que cette thèse soit digne de ma reconnaissance et de mon profond respect.

*A Monsieur le Professeur Bernard DESABLENS
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Hématologie - Transfusion
Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire*

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et ma respectueuse considération.

*A Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILÉ
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pédopsychiatrie)
Coordonnateur régional du DES de psychiatrie*

*Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir juger cette thèse
Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mes remerciements pour votre enseignement,
votre éclairage ainsi que le témoignage de mon profond respect.*

*A Monsieur le Professeur Mickaël NAASSILA
Professeur des Universités (Pharmacie)*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et l'expression de mon profond respect.*

*A Monsieur le Docteur Olivier BOITARD
Praticien hospitalier (psychiatrie adulte)*

Vous m'avez fait l'honneur d'encadrer cette thèse.

Vous m'avez accompagné lors de l'élaboration de ce travail avec bienveillance et patience.

Vous avez toujours été disponible et m'avez fait bénéficier de vos connaissances et expérience.

Je vous remercie aussi pour votre générosité, et votre aide précieuse.

Veillez trouver, ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au Dr MANAMANI qui m'a accueilli dans son service et m'a transmis son savoir et ses compétences en psychiatrie.

Au Dr BERGOUT pour sa gentillesse, et son soutien.

A l'ensemble des psychiatres du CHI de Clermont de l'Oise, pour la bonne ambiance qui y règne.

A l'ensemble des équipes soignantes avec qui j'ai collaboré.

A mes parents qui ont été un des moteurs de ma réussite scolaire, mes pensées les plus affectueuses vont à ma mère. A mon père pour les grandes valeurs qu'il m'a inculqué.

A mes frères et sœurs pour leurs encouragements et tous les moments de complicité et de bonheur partagés.

A mes beaux-parents pour leur soutien et pour m'avoir accueilli au sein de leur famille avec gentillesse et bienveillance.

A mes beaux-frères et belles-sœurs pour leur authenticité et leur humour.

A mes co-internes et mes collègues de service.

A toute ma famille, à tous mes amis, à tous ceux qui sont loin et que je prote dans mon cœur.

A Sabrina, ma femme chérie, pour son amour inconditionnel et son soutien indéfectible

A mes deux fils, mes deux rayons de soleil, mon prince, Amir et à mon chevalier, Farès.

Sommaire :

Introduction	13
---------------------------	----

PREMIERE PARTIE

1. Définitions.....	14
1.1. Définition de la schizophrénie en général.....	14
1.2. La schizophrénie résistante.....	14
1.2.1. Historique du concept.....	14
1.2.2. Définitions actuelles de la schizophrénie résistante.....	18
2. Intérêt et objectif de mon travail.....	21
3. Facteurs de résistance.....	21
3.1. Inobservance du traitement.....	21
3.2. L'insight.....	24
3.3. Les facteurs cliniques.....	24
3.4. Les risques liés aux effets secondaires des médicaments.....	25
3.5. L'abus de substances.....	26
3.6. Les facteurs familiaux.....	27
4. Diagnostics différentiels.....	28
4.1. Schizophrénie, résistance et chronicité.....	28
4.2. Schizophrénie, résistance et notion de psychose d'hypersensibilité.....	28
4.3. La schizophrénie résiduelle.....	29
5. la prise en charge.....	29
5.1. la clozapine.....	29
5.1.1. Historique de la molécule.....	29
5.1.2. Pharmacologie.....	30
5.1.3. Structure chimique.....	31
5.1.4. Absorption.....	32
5.1.5. Distribution.....	32
5.1.6. Elimination et métabolisme.....	32
5.1.7. Pharmacodynamie.....	33
5.1.8. Les facteurs qui influencent sa concentration plasmatique.....	33
5.1.9. Les effets indésirables de la clozapine.....	36

5.2. Les différentes associations à la clozapine.....	37
5.2.1. Clozapine et autres antipsychotiques.....	37
5.2.1.1. Clozapine et risperidone.....	37
5.2.1.2. Clozapine et aripiprazole.....	37
5.2.1.3. Clozapine et amisulpride.....	38
5.2.1.4. Clozapine et sulpiride.....	38
5.2.1.5. Clozapine et halopéridol.....	38
5.2.1.6. Clozapine et olanzapine.....	38
5.2.2. Autres associations possibles.....	39
5.2.2.1. Clozapine et thymorégulateurs.....	39
5.2.2.1.1. Clozapine et lamotrigine.....	39
5.2.2.1.2. Clozapine et topiramate.....	39
5.2.2.1.3. Clozapine et divalproate.....	40
5.2.2.2. Clozapine et antidépresseurs.....	40
6. Optimisation du traitement.....	41
6.1. La mise sous clozapine.....	41
6.2. Retard de mise en place de la clozapine.....	41
6.3. L'hésitation des cliniciens est-elle justifiée ?.....	42
6.4. Quelques cibles pour changer le comportement du prescripteur.....	43
6.5. La clozapine, peut-elle avoir un rôle dans le premier épisode de schizophrénie ?.....	44
7. Le traitement non pharmacologique.....	45
7.1. La place de l'électro convulsivothérapie (ECT) dans le traitement de la schizophrénie résistante.....	45
7.2. La psychoéducation.....	47

DEUXIEME PARTIE

1. Illustration clinique

1.1. Cas clinique de Guillaume.....	52
1.2. Eléments biographiques.....	52
1.3. Parcours psychiatrique.....	52
1.4. L'examen psychiatrique	59

TROISIEME PARTIE

1. Discussion	61
2. Conclusion	65
Bibliographie	66

Introduction

La maladie schizophrénique demeure un problème de santé publique, avec une prévalence de 1% dans la population générale, elle est selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'une des dix maladies les plus invalidantes. L'espérance de vie se trouve réduite de dix ans en moyenne par rapport à la population générale(1),(2).

Cette affection mentale chronique qui entraîne des modifications profondes et durables de la personnalité, s'exprime de manière hétérogène et donne lieu à une constellation de symptômes, positifs, négatifs et à des troubles cognitifs. C'est une maladie qui touche l'adolescent et l'adulte jeune (3).

Un tiers des patients schizophrènes résiste au traitement (4). La schizophrénie résistante est définie comme une réponse inadéquate à deux traitements antipsychotiques différents pour une durée et une posologie suffisante (5), (6), (7).

La Clozapine est le seul traitement médicamenteux actuellement autorisé pour les patients atteints de schizophrénie résistante, il est associé à un faible taux de réadmission à l'hôpital par rapport à d'autres antipsychotiques (8). Toutefois, un long retard d'initiation dans la pratique clinique courante a été rapporté.

Afin de tirer un bénéfice clair, différentes organisations scientifiques, ainsi que le National Institut of Health and Clinical Excellence (NICE) recommandent l'utilisation de la Clozapine le plus tôt possible, et ils affirment qu'il y a peu de preuves pour soutenir l'utilisation de doses très élevées d'antipsychotiques et ils indiquent que ces pratiques doivent être réservées à certains cas exceptionnels (9), (7).

PARTIE THEORIQUE

1. Définitions

1.1. Définition de la schizophrénie en général

Il existe plusieurs classifications de la schizophrénie, nous nous en tenons à la classification internationale des maladies (CIM10), dans sa dixième version.

Selon la CIM10 (10), la schizophrénie est décrite à partir de neuf groupes de symptômes. Le diagnostic repose sur la présence d'au moins un symptôme des quatre premiers groupes (*un écho de la pensée, des idées délirantes de contrôle, des hallucinations auditives, d'autres idées délirantes persistantes*) ou d'au moins deux des quatre suivants (*des hallucinations persistantes de n'importe quel type, une interruption ou une altération du cours de la pensée, un comportement catatonique, des symptômes négatifs*) (11).

1.2. La schizophrénie résistante

1.2.1. Historique du concept

La question de la schizophrénie résistante est aussi posée de manière formelle bien avant l'avènement des neuroleptiques (12). En 1938, Bardenat et Sutter ont décrit un cas résistant à la cure d'insuline dans le traitement d'une jeune patiente de 18 ans souffrante de schizophrénie (13).

Depuis la description faite par Kraepelin de la « *dementia praecox* », le spectre de l'incurabilité voire de l'inéluctabilité plane sur la schizophrénie(12).

Le concept de la résistance est ainsi placé en l'essence même de la schizophrénie. Les études sur les modalités évolutives de la maladie corroborent l'hypothèse de Kraepelin selon laquelle il ne peut pas y avoir de restitution *ad integrum* (14,15). Ces auteurs utilisent le qualificatif « d'état terminal » inauguré par Bleuler (14) pour désigner un état permanent atteint après plusieurs années d'évolution.

Le concept de la schizophrénie résistante a beaucoup évolué au fil du temps. Ainsi, les critères ont beaucoup varié dans le temps.

En 1966, Itill et ses collaborateurs(16) définissent les formes résistantes selon ces critères :

Symptômes présents témoignant d'une psychose active :

- Les patients ayant reçu antérieurement un traitement neuroleptique sur une durée minimale de deux ans, dont 6 mois de phénothiazine.
- La dose des traitements était supérieure à certain seuil, 600 mg/jour de chlorpromazine ou 80 mg/ jour de trifluopérazine.
- Une durée d'hospitalisation totale moyenne de 9,2 ans.
- Une hospitalisation en cours depuis 3,5 ans environ.

Douze années plus tard, Deniker et ses collaborateurs en 1980 (17) conservent comme critères :

- Un traitement neuroleptique pendant 2 ans minimum, dont 6 mois à posologie efficace
- L'échec de l'utilisation de 2 à 3 neuroleptiques différents.

Par la suite, une grande étude de Kane et ses collaborateurs va voir le jour en 1988 (6). Ils ont mené de grands travaux sur les formes résistantes de la schizophrénie.

Il s'agit d'une étude de référence sur la clozapine. Elle a permis la réintroduction de cette molécule et les principaux critères de résistance ont été élaborés. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle. Plusieurs centres y ont participé.

Dans cette étude, Kane énonce les principaux critères de résistance suivants :

- Absence d'amélioration symptomatique significative, qui se traduit par une baisse du score de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) de 20 % au cours de ces cinq dernières années d'évolution, malgré trois séquences différentes d'au moins six semaines chacune de traitements neuroleptiques, appartenant à au moins deux classes chimiques, et à une dose équivalente à 1000 mg de chlorpromazine ;
- Absence de bon fonctionnement social et/ou professionnel pendant ces cinq dernières années ;
- Un score de BPRS d'au moins 45 ;

- Un score de la CGI (Clinical Global Impression) d'au moins 4 ;
- Un score supérieur ou égal à 4 à au moins deux des quatre symptômes positifs de la BPRS : désorganisation conceptuelle, méfiance, hallucinations, pensées inhabituelles ;
- Un essai d'halopéridol sans amélioration après six semaines de traitement à des posologies comprise entre 10 et 60 mg.

En 1996, Kane, dans un article sur les facteurs qui peuvent rendre les patients difficiles à traiter (18), propose d'autres critères :

- Inefficacité des traitements pour l'atténuation des symptômes schizophréniques.
- Apparition des effets secondaires des traitements.
- Interférence des comorbidités dans la bonne prise du traitement.
- Malgré des doses efficaces, il énonce l'échec ou l'impossibilité de maintenir une stabilité.

Cette modélisation a été critiquée car elle fait l'économie des autres symptômes schizophréniques, notamment les troubles cognitifs. La durée de cinq ans est longue cliniquement et le risque d'aggravation des troubles, tout au long de cette période, est important.

D'autres auteurs comme May et ses collaborateurs (1988) individualisent six niveaux de réponses ; on ne parle de résistance qu'à partir des niveaux 5 et 6. Ces auteurs prennent en considération la réponse aux traitements et le niveau de fonctionnement social (19).

Les différents niveaux sont les suivants :

- Niveau 1 : Rémission totale en une semaine quel que soit le traitement
- Niveau 2 : Réponse au traitement antipsychotique en moins d'un mois
Rémission clinique permettant un retour à la situation sociale antérieure.
- Niveau 3 : Bonne réponse au traitement antipsychotique en moins d'un mois, avec persistance des signes résiduels.
Rémission permettant un retour à la situation sociale antérieure, mais avec des possibilités moindres pour étudier et travailler.

- Niveau 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 si le patient réintègre la vie en société (réhabilitation partielle).
- Niveau 5 : Pas de rémission clinique ni sociale malgré :
 - Des traitements antipsychotiques administrés à des doses suffisantes pendant 6 mois (ou dont l'administration a été interrompue en raison des effets secondaires).
 - Une prise en charge non médicamenteuse et des programmes de réhabilitation
La sévérité des symptômes résiduels imposent le maintien à l'hôpital ou dans une autre institution.
- Niveau 6 : Absence totale de réponse après six mois de traitement hospitalier
Maintien à l'hôpital si nécessaire.

Un autre auteur, Vanelle en 1995, dans un article paru dans la revue « L'encéphale » (20) revoit la définition des schizophrénies résistantes. Il parle de maladies « dont le pouvoir évolutif se trouve durablement figé à un niveau de pathologie sévère ou très sévère, imposant au patient une dépendance quasi-totale du système de soins institutionnels ».

Un parallèle est donc établi selon cet auteur (20) entre les schizophrénies résistantes et les dépressions résistantes. Il évoque par ailleurs, l'ensemble des schizophrénies dont l'évolution n'est pas influencée par les diverses mesures thérapeutiques.

En 1998, Meltzer a subdivisé la schizophrénie en deux types de résistance (19):

- Une résistance primaire, ce qui pourrait représenter 10 à 20 % des cas. Ces derniers augureraient d'une évolution plus morbide ;
- Une résistance secondaire, la plus répandue.

Meltzer a aussi développé des notions de résistance partielle ou totale, globale ou en secteur.

D'autres auteurs comme Conley et Kelly en 2001, ont repris les critères de Kane et ses collaborateurs car ils se sont interrogés sur la pertinence de la durée du traitement de ces patients, et ils se sont posés la question sur le potentiel de perte de chance de ces derniers (21). De plus, ils se questionnent sur l'intérêt de la posologie de la chlorpromazine à 1000mg, alors que les données pharmacologiques démontrent que des doses supérieures ou égales à 400 mg/jour bloquent déjà la quasi-totalité des récepteurs dopaminergiques. Ainsi, ils proposent ces critères :

- Une résistance caractérisée par l'absence d'amélioration clinique après au moins deux séquences de 4 à 6 semaines de traitements de 400 à 600 mg / jour de chlorpromazine ou équivalent.
- La présence actuelle d'une symptomatologie modérée à sévère évaluée par les échelles BPRS (score supérieur ou égal à 45) ou CGI (score supérieur ou égale à 4).
- Des troubles évoluant depuis au moins 5 ans.

1.3. Définitions actuelles de la schizophrénie résistante

A l'heure actuelle, il n'existe pas de définition uniforme ou consensuelle de la schizophrénie résistante, que ce soit sur la durée de traitement à partir duquel on peut parler de réponse réfractaire, ou du nombre des antipsychotiques essayés pour juguler les symptômes invalidants inhérents à cette affection.

Une méta analyse menée en 2011 par Suzuki et ses collaborateurs (22), ont procédé à une évaluation des critères de résistance appliqués à différentes études réalisées entre les années 1988 et 2011. En effet, il s'agit de 33 études.

Les critères utilisés durant ces treize années d'investigation, par différents intervenants leur ont permis de définir la schizophrénie résistante de la manière suivante :

- L'utilisation de 3 antipsychotiques à des posologies quotidiennes équivalentes à 400-800 mg de chlorpromazine.

- La durée d'instauration des traitements varient entre 4 et 6 semaines.
- La diminution d'au moins 20 % de la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)
- Un score inférieur ou égal à 35 à l'échelle BPRS ou un score inférieur ou égal à 3 à l'échelle CGI.

Les auteurs ont remarqué que le niveau de fonctionnement social n'a pas représenté au cours de ces années d'étude un critère de jugement principal. De plus, le domaine des troubles cognitifs ne faisait pas partie intégrante des définitions de la schizophrénie résistante (22).

Récemment, les recommandations internationales intègrent obligatoirement, dans leurs définitions, l'échec d'au moins deux essais d'antipsychotiques différents, à dose suffisante avant de parler de résistance. La durée minimum de ces essais thérapeutiques varie entre 2 et 8 semaines. Ces directives précisent, en l'occurrence, que parmi les antipsychotiques testés, au moins un doit être de seconde génération.

Voici une synthèse de ces différentes recommandations :

En 2004, American Psychiatric Association (APA), circonscrit la notion de résistance comme une absence de réponse à plusieurs (au moins deux) essais d'antipsychotiques à dose suffisante et pour une durée suffisante (au moins 6 semaines) (23).

En 2007, The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) insiste sur l'importance d'introduire la clozapine et d'essayer deux essais d'autres antipsychotiques, avec un antipsychotique atypique en première ligne (24).

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS), en 2007, définit la résistance au traitement comme « l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrit à une posologie adéquate pendant une durée suffisante » (25).

En 2010, pour la Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT), d'après des auteurs comme Buchanan et ses collaborateurs (26), la clozapine doit être instaurée à des doses suffisantes, entre 300 et 800 mg / jour, pour des personnes atteints de schizophrénie dont les symptômes positifs persistent de manière significative, et ce après deux essais d'autres traitements antipsychotiques.

Selon d'autres auteurs, Hasan et ses collaborateurs en 2012 (27), la World Federation of Biological of Societies Psychiatry (WFSBP) reste presque dans la même ligne des recommandations précédentes. Ainsi, la schizophrénie ne peut être qualifiée de résistante que dans les situations où des symptômes persistent, ou l'amélioration de la psychopathologie n'a pas été prouvée sous traitement avec de neuroleptiques de familles différentes (dont un antipsychotique de deuxième génération). Cependant, la durée de traitement est différente car on commence à se poser des questions dès 2 semaines sur l'efficacité, et jusqu'à 8 semaines d'essai thérapeutique.

Ce tableau récapitule les différentes recommandations qui définissent la schizophrénie résistante.

Les recommandations par année	Nombre d'antipsychotique à essayer	Durée du traitement	Antipsychotiques atypiques ?
APA (2004)	2	6 semaines	Non préconisé
TMAP (2007)	2	Non définie	Oui, en première ligne
HAS (2007)	2	Non définie	Oui
PORT (2010)	2	8 semaines	Non préconisé
WFSBP (2012)	2	2 à 8 semaines	Oui

2. Intérêt et objectif de mon travail

La prise en charge de la maladie schizophrénique représente un enjeu important, et l'apparition de la résistance aux traitements supposés efficace demeure un tournant évolutif de cette affection. 30 % des patients résistent aux traitements, ce qui représente un véritable problème de santé publique, en matière de coût et de prise en charge.

Le manque de réponse implique aussi de longue période d'institutionnalisation, compliquant ainsi la réinsertion de ces patients, sur le plan socio-professionnel.

Dans ce travail, nous allons nous intéresser à une molécule particulière, antipsychotique surtout connue pour le traitement de la schizophrénie résistante. Nous verrons les particularités de cette molécule, la clozapine, qui souffre encore aujourd'hui d'une réputation datant des années 70, suite aux cas d'agranulocytoses ayant entraîné le retrait de sa commercialisation. En effet, les cas mortels d'agranulocytoses sont restés présents dans les esprits, et la clozapine est surtout envisagée par les psychiatres en dernier recours, là où les thérapeutiques habituelles ont échoué.

Même si les définitions non consensuelles et les disparités dans les prises en charge expliquent la réticence des cliniciens vis-à-vis de la molécule malgré son efficacité prouvée par de nombreuses études, le retard de sa mise en place ne représente-t-il pas une perte de chance pour certains patients ?

3. Facteurs de résistance

3.1. Inobservance du traitement

« L'observance » (équivalent français du terme anglo-saxon *compliance*) suggère une position passive du patient : elle désigne donc, la superposition entre le souhait du médecin, en matière de traitement curatif et préventif et le comportement du patient (28).

L'inobservance ou la non-observance désigne la non-entrée dans le programme de soins, un arrêt prématuré du traitement ou un suivi partiel des prescriptions.

Le terme observance doit être préféré à *compliance* dans notre discours médical, car ce dernier, sous-entend une notion de coercition dans l'application des soins(29).

D'autres notions se dégagent des précédentes. En premier, celle du « contrat thérapeutique » qui évoque, tout de même, une réciprocité, une possibilité pour les patients de négocier les différentes approches thérapeutiques proposées. Cependant, elle suggère aussi une possible contrainte et un manque de souplesse. Deuxièmement, celle de « l'alliance thérapeutique » qui représente un concept plus vaste, qui lutte contre la stigmatisation et plus valorisant que celui de l'observance. Enfin, « l'adhésion thérapeutique » est un terme qui reste d'utilisation fréquente, il est neutre et moins empathique que celui de l'alliance.

Le tableau suivant résume les modèles d'adhésion à la prescription selon Corruble et Hardy, dans leur article intitulé : observance du traitement en psychiatrie (30).

Modèle « paternaliste »	Modèle faisant peser sur le seul patient la mauvaise observance du traitement et mettant en avant le simple respect des prises prescrites.
Modèle comportemental	Modèle intégrant l'acquisition de compétences spécifiques (patients et entourage) dans la qualité d'observance.
Modèle éducatif	Modèle intégrant l'acquisition d'un bagage éducatif (patient et entourage) dans la qualité de l'observance mais sous-estimant parfois l'importance de la relation médecin-malade (alliance thérapeutique).
Modèle psychosocial	Modèle intégrant la perception par le patient des avantages et des inconvénients du traitement par rapport à sa propre vulnérabilité à la pathologie.

Maintenant la question que l'on peut se poser, après identification de ces différentes notions qui se dégagent du concept de l'observance est : quels sont les facteurs qui influencent l'adhésion ?

Le tableau suivant jette la lumière sur ces facteurs (29) :

Facteurs	Influence négative	Influence variable	Influence positive
Liés à la maladie	Ancienneté de la rémission ; troubles cognitifs ; délire ; manie ou hypomanie, syndrome d'influence, syndrome de persécution, hostilité, ralentissement, apragmatisme, mélancolie ; négativisme.		
Liés au patient et à son entourage	Patient âgé ; célibat, conflits familiaux ; contrôle interne (personnalité pensant avoir toujours un certain contrôle sur les événements) ; souffrance psychique ; stigmatisation familiale et/ou sociale ; conduites addictives associées ; troubles de la personnalité.		Patient jeune ; patient marié ou vivant dans un entourage étayant ; bon niveau d' <i>insight</i> et bon niveau éducatif.
Liés au médicament /traitement	Antécédent de non observance ; effets indésirables ; rechutes en dépit du traitement ; représentations sociales et personnelles négatives du traitement.	Nombre de médicaments prescrits ; nombre de prises quotidiennes ; durée totale du traitement ; caractère organoleptique du traitement, conditionnement.	Bien être ressenti dès le début du traitement.
Liés au prescripteur et aux soignants	Attente prolongée avant consultation ; durée de consultation brève, médecin formaliste, rejetant, non transmission d'information.	Accueil et lieu de consultation	Conviction personnelle de l'efficacité du traitement qu'il prescrit ; empathie des soignants ; psychoéducation adaptée et poursuivie.

Le manque d'observance thérapeutique est un facteur important qui influence directement l'efficacité. En effet, en cas de rupture thérapeutique brutale, le taux ainsi que le délai de réponse de certaines molécules se trouvent réduits après leur réintroduction. Ce mécanisme a été observé avec la clozapine (31).

3.2. L'insight

L'insight est un déterminant central de l'observance thérapeutique. En anglais, *insight* signifie la vision de l'intérieur. Le travail sur cette notion ouvre des voies innovantes dans la relation médecin-malade. En psychiatrie, l'*insight* est défini comme la conscience de souffrir d'un trouble mental, l'aptitude à reconnaître le pathologique et certains phénomènes mentaux (délires, hallucinations, etc...).

Même si son appréhension demeure complexe car il englobe la conscience d'être malade, il est nécessaire d'avoir une prise en charge thérapeutique et la conscience des conséquences psychosociales de la maladie(32).

Néanmoins, l'amélioration de cette faculté de reconnaissance des troubles peut s'avérer parfois délétère : l'absence de la conscience de la maladie peut être un facteur protecteur. En effet, la révélation du volet pathologique des troubles peut être directement responsable de l'augmentation du sentiment de stigmatisation, d'exclusion sociale, il peut aussi être à l'origine d'un effondrement narcissique, ce qui participe à accroître les affects dépressifs majorant ainsi les risques suicidaires(32).

3.3. Facteurs cliniques

Certains auteurs ont tenté d'évaluer les caractéristiques cliniques des patients résistants, ce qui leur a permis de dresser des profils cliniques susceptibles de développer une résistance aux traitements (31).

Les caractéristiques cliniques décrites par Baup et Mouaffak sont les suivantes:

D'abord, l'âge précoce du début de la maladie représente un facteur prédictif de résistance, surtout si ce dernier survient vers 17 ans, les patients qui répondraient bien aux traitements débutent leurs troubles vers l'âge de 20 ans. Ensuite, sont à noter un nombre élevé de séjours dans les hôpitaux psychiatriques, des taux de complications obstétricales plus élevés, des antécédents de comorbidités addictives et des altérations cognitives importantes (19).

3.4. Les risques liés aux effets secondaires des médicaments

La iatrogénie est un autre facteur de mauvaise adhésion au traitement, et peut donc générer de la résistance thérapeutique, les effets secondaires les plus mal supportés sont neurologiques (akathisie, akinésie, rigidité musculaire, signes anticholinergiques), métaboliques et sexuels (33).

Les principaux effets non extrapyramidaux des médicaments indiqués dans la psychose et en particulier la clozapine sont regroupés dans le tableau suivant (29) :

Effets indésirables	Commentaires
Sédation	Chlorpromazine et clozapine sont très sédatives en début de traitement ; ce qui justifie un réajustement du traitement et le choix d'une molécule adaptée si besoin.
Convulsions	Elles sont rares, sauf prédisposition ; la rispéridone ne modifie pas le seuil épileptogène mais la clozapine facilite la survenue des crises.
Hypotension orthostatique	Beaucoup de molécules semblent donner lieu à cet effet en début de traitement, une augmentation progressive des posologies est nécessaire, surtout chez la personne âgée.
Cardiotoxicité	La clozapine doit être évitée s'il existe des antécédents cardiologiques. Des arythmies sont fréquentes en cas de surdosage avec la clozapine. (Cf. tableau interactions).

Effets anticholinergiques	Clozapine et olanzapine sont de puissants anticholinergiques ; l'effet de la rispéridone est nul. Les mesures limitant les effets anticholinergiques sont d'une efficacité limitée. On veillera, en cas d'arrêt brutal d'un neuroleptique anticholinergique, à éviter la survenue d'un "rebond cholinergique" avec nausées, vomissements, anorexie, hypersudation, diarrhées, agitation, anxiété, insomnie.
Prise de poids	Les antipsychotiques exposent tous à un risque de prise de poids mais l'incidence et l'importance de cet effet iatrogène sont variables (faibles, par exemple, avec l'aripiprazole ou la rispéridone). La seule réponse reste la prévention par l'activité physique et par le conseil diététique.
Troubles sexuels	Nombreux et mal évalués en raison de la réticence du patient à les évoquer, ils résulteraient notamment des effets anticholinergiques de divers antipsychotiques.
Effets hématologiques	Une leucopénie transitoire est fréquente avec les phénothiazines. Des agranulocytoses graves ont été décrites sous clozapine : elles imposent un suivi hématologique régulier.
Effets hormonaux	Il importe de surveiller la glycémie des patients sous antipsychotiques (surveillance continue sur six mois en début de traitement et surveillance tous les trois mois ensuite chez les patients à risque). Les mesures diététiques élémentaires doivent être appliquées avec rigueur et faire l'objet d'un enseignement récurrent. Le blocage des récepteurs D2 lactotrophes de l'hypophyse induit une augmentation de la prolactinémie. Le phénomène est transitoire sous clozapine et discret avec les molécules les plus récentes. Les dysménorrhées sont fréquentes avec les benzamides et parfois traitées par administration de bromocriptine.

3.5. L'abus de substances

La consommation de toxique est une comorbidité psychiatrique associée généralement à une évolution peu favorable des troubles schizophréniques.

Hunt et ses collaborateurs soulignent la part des rechutes de survenue plus rapide en cas de consommation de toxiques, même en dehors de tout problème d'observance thérapeutique. Ils expliquent que la durée moyenne de rechute est de dix mois chez les patients « consommateurs de toxiques » (34).

Les conduites addictives chez les patients souffrant de schizophrénie peuvent être un moyen d'automédication.

Selon Khantzian, les toxiques ne sont pas choisis au hasard. Le choix est le résultat d'interaction entre son action psychopharmacologique et les sentiments du patient (35).

Le même auteur, dans un autre article (36), explique :

« L'automédication apparaît comme dans un contexte d'autorégulation de fragilités : des difficultés primaires dans la régulation des affects, l'estime de soi, les relations aux autres. 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 se soulager des affects douloureux ou bien à ressentir, voire contrôler, les émotions quand ces dernières semblent absentes ou déroutantes pour le patient ».

Pour les opiacés, l'action apaisante serait recherchée, elle permettrait de lutter contre des effets désorganisateur et menaçants des débordements émotionnels. Concernant la consommation de la cocaïne, les patients schizophrènes chercheraient à réduire les affects dépressifs et lutter contre la symptomatologie négative de la maladie (34).

Potvin et ses collaborateurs, dans un article paru en 2004(37), rappellent que la consommation de cannabis se manifeste en deux phases : d'abord, un effet stimulant où le consommateur se sent euphorique, sociable. Dans un second temps, le tableau clinique est marqué par un ralentissement psychomoteur, des conséquences cognitives avec des difficultés de concentration.

3.6. Les facteurs familiaux

L'existence d'antécédents familiaux de schizophrénie chez les patients souffrant de schizophrénie résistante est d'une grande fréquence (31).

4. Diagnostics différentiels

4.1. Schizophrénie, résistance et chronicité

Evoquer la « chronicité », quand on parle d'une maladie ou d'un trouble, renvoie à différents paramètres, tel que le mode d'expression de cette affection, la durée d'évolution et parfois à la notion d'incurabilité.

Les modalités évolutives de la schizophrénie sont loin d'être linéaires, au contraire, elle évolue par moments de crises et d'autres d'accalmie. Durant les recrudescences symptomatiques, le patient atteint de cette maladie voit ses capacités d'adaptation sociales et professionnelles amoindries (12).

Darcourt (38) déclarait : « un schizophrène peut s'améliorer tout en restant schizophrène ». En effet, la gravité de cette maladie nécessitant une institutionnalisation, parfois longue et répétée, tient dans certains cas aux pressions sociales, aux inobservances thérapeutiques, aux effets délétères des thérapeutiques médicamenteuses et au trouble lui-même.

4.2. Schizophrénie, résistance et notion de psychose d'hypersensibilité

Certains auteurs ont développé le concept de psychose d'hypersensibilité pour qualifier les rechutes après des ruptures thérapeutiques brutales ou des réductions de la posologie, pour des traitements instaurés au long cours (39). Cette interruption ou adaptation de doses serait responsable d'une réactivation symptomatique.

Cette réminiscence serait une conséquence directe d'une hypersensibilité dopaminergique postsynaptique dans la région méso limbique. Ce qui aurait engendré une augmentation des sites de liaisons des antipsychotiques, en raison de ce blocage chronique des récepteurs dopaminergiques D2.

Donc, après l'arrêt, on assiste à une hyper réactivité fonctionnelle, responsable d'un nouveau tableau clinique fécond. Cependant, l'apparition des mêmes manifestations après l'arrêt de la Clozapine qui a peu d'effet sur les récepteurs D2 rend l'analyse controversée (39).

4.3. La schizophrénie résiduelle

Selon la CIM 10 (10), la schizophrénie résiduelle repose sur les éléments suivants :

- Au moins un symptôme négatif au premier plan, pendant une durée d'un an : ralentissement psychomoteur, réduction des activités, émoussement affectif, pauvreté de la communication non verbale, manque de soins apporté à sa personne et performances sociales médiocres.
- L'intensité et la fréquence des symptômes florides (idées délirantes, hallucinations), ont été négligeables ou nettement atténuées pendant la même année.

5. La prise en charge

5.1. La clozapine

5.1.1. L'historique de la molécule

Depuis l'avènement des neuroleptiques dans les années 1950, les recherches n'ont cessé d'approfondir les diverses propriétés pharmacologiques de ces produits. La clozapine a été synthétisée par Münzicker en 1959 dans le cadre des travaux sur les vertus antidépressives des molécules tricycliques (40). Il s'en suit une découverte intéressante et de manière fortuite. Alors que les attentes étaient orientées vers les effets antidépressifs de la molécule, des effets antipsychotiques ont été mis en évidence, associés à l'absence d'effets secondaires extrapyramidaux.

Malgré cette découverte, la clozapine n'a pas été suffisamment utilisée pendant plusieurs années, car lors de l'apparition des neuroleptiques, l'hypothèse qui était prépondérante est qu'un antipsychotique doit être associé à des effets extrapyramidaux.

De nouvelles recherches dans les années 1970 démontrent son activité antipsychotique et l'absence des effets extrapyramidaux. Elle est différente des neuroleptiques classiques qui ont les caractéristiques suivantes : la création d'un état d'indifférence psychomotrice, une réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques et une production des syndromes extrapyramidaux et végétatifs. Dans ce contexte la notion d'antipsychotiques atypiques vient d'apparaître.

Suite à ces expérimentations et aux différentes études qui ont prouvé la supériorité de cette molécule par rapport aux traitements classiques (Chlorpromazine et Halopéridol), les pays scandinaves et germanophones ont maintenu leur engouement. Cependant, la survenue de 16 cas d'agranulocytose, dont 8 mortels en Finlande ont provoqué l'arrêt de sa prescription en 1975.

Si l'avenir de la clozapine, à cette époque, semblait compromis en Europe, Kane et ses collaborateurs en 1988 ont poursuivi des recherches aux Etats Unis et ont mené une étude randomisée en double aveugle, établissant la supériorité de le Clozapine par rapport à la chlorpromazine(6). C'est une étude qui a énoncé les critères de résistance à la clozapine.

Cet essai clinique, dont la méthodologie est rigoureuse, a permis l'obtention aux États-Unis de l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) en 1990 et en France l'autorisation de sa mise sur la marché (AMM) en 1991, pour des profils cliniques bien déterminés avec une surveillance de la numération formule sanguine, de manière rigoureuse et rapprochée.

5.1.2. Pharmacologie

La clozapine est actuellement considérée comme le chef de file des antipsychotiques dits atypiques ou de deuxième génération. Sa capacité à se lier à différents récepteurs lui confère des propriétés d'actions à large spectre. Malgré plus de trois décennies d'étude, depuis son apparition, des parts d'ombres persistent sur les effets pharmacologiques expliquant son efficacité unique.

Elle est indiquée 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 clozapine est également indiquée dans les troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec des stratégies thérapeutiques habituelles.

5.1.3. Structure chimique

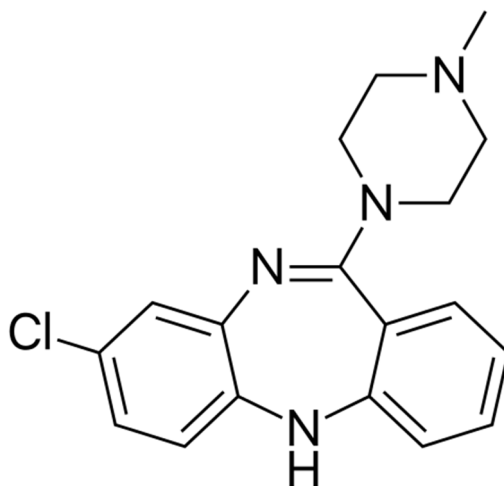
La clozapine est un antipsychotique atypique qui appartient à la famille des dibenzodiazépines. Une classe caractérisée par une structure tricyclique, deux cycles benzéniques accolés à un noyau heptagonal, l'azépine.

Cette famille de dibenzodiazépine est une classe de neuroleptiques ayant un squelette de trois cycles commun de type 6-7-6.

Sa formule selon la dénomination internationale est : 8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl) 5-hydroxy-dibenzo(1,4)-diazépine

Sa formule brute est : C₁₈H₁₉N₄CL.

Sa structure chimique est la suivante :



Sur le plan structural, on observe une similitude avec d'autres antipsychotiques atypiques comme la loxapine, l'olanzapine et la quétiapine.

5.1.4. Absorption

La clozapine est quasiment complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal, son absorption est variable par voie orale, elle oscille entre 90 et 95 %. La vitesse ou le taux d'absorption sont complètement indépendants de la prise alimentaire et des horaires des repas.

Etant donné que l'alimentation n'a pas d'effets sur l'absorption, les comprimés de clozapine peuvent être écrasés pour obtenir une suspension buvable.

La clozapine a un effet de premier passage hépatique modéré, de sorte que la biodisponibilité absolue se chiffre entre 50 et 60 % (41).

5.1.5. Distribution

A l'équilibre, en cas de prise biquotidienne, le pic des concentrations sanguines est atteint en moyenne en 2 heures (entre 0,4 et 4,2 heures) et le volume de distribution est de 1,6l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %.

Le produit traverse la barrière hémato-encéphalique et passe dans le lait maternel(41).

5.1.6. Elimination et métabolisme

Concernant la pharmacocinétique, après un passage rapide et une absorption au niveau intestinal, on observe un pic autour de deux heures. La demi-vie de la clozapine est de 12 heures (42). Le métabolisme s'effectue essentiellement au niveau du foie. Le métabolite actif principal est le N-desmethylozapine (ou norclozapine). Ce dernier est doté de la même activité thérapeutique que la clozapine mais avec une durée d'action plus courte.

L'élimination de la clozapine est biphasique, sa demi-vie moyenne d'élimination est de 12 heures. Après une prise unique de 75 mg, la demi vie moyenne d'élimination est de huit heures, elle passe à quatorze heures lorsque l'état d'équilibre est atteint par l'administration quotidienne de 75 mg pendant au moins 7 jours. A des proportions égales, l'élimination se fait dans les urines et la bile (41).

Le métabolisme de la clozapine dépend du cytochrome P450 avec une implication particulièrement importante de l'iso-enzyme CYP1A2.

5.1.7. Pharmacodynamie

La clozapine ne possède qu'une faible affinité inhibitrice pour les récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3 et D5, mais exerce une forte activité bloquante du récepteur D4, en plus de ses puissants effets anti-alpha-adrénergiques, anticholinergiques, antihistaminiques et inhibiteurs de la réaction d'éveil. Elle possède également des propriétés antisérotoninergiques (41,43).

Sur le plan clinique, la clozapine provoque une sédation rapide et intense et a des effets antipsychotiques chez des schizophrènes résistants à d'autres traitements antipsychotiques.

Comparée à d'autres traitements de la même classe thérapeutique, la clozapine induit moins de réactions extrapyramidales majeures telles que la dystonie aiguë, et génère moins d'effets secondaires tels que l'akathisie.

Contrairement à d'autres antipsychotiques, cette molécule n'entraîne que peu ou pas d'augmentation de la concentration de la prolactine et entraîne donc moins d'effets secondaires tels que la gynécomastie, les troubles du cycle menstruel, la galactorrhée et l'impuissance (41).

5.1.8. Les facteurs qui influencent sa concentration plasmatique

Si la concentration plasmatique de la clozapine est dose dépendante, c'est-à-dire augmentant de manière proportionnelle aux doses ingérées, des facteurs physiologiques peuvent la modifier de manière significative. Ces variations interindividuelles, malgré des doses équivalentes, doivent être prises en considération lors de son instauration (44).

Schulte en 2003 souligne deux types de variabilités (45) : une variabilité interindividuelle non négligeable avec un ratio « concentrations plasmatiques / posologies administrées » qui peut varier de 45% et une variabilité intra-individuelle de 20%.

Voici un tableau récapitulatif des principales interactions à surveiller selon Rouleau et ses collaborateurs en 2008 (46),(19).

Médicaments ou substances	Mécanisme	commentaires
Tabac	Induction CYP1A2, UGT ↓Cp clozapine de 33 à 75% ↑Cp clozapine de 57 à 72% à la cessation	Diminuer la dose de 25% à 40% dès les 4 premiers jours de cessation tabagique ou d'usage abusif de cannabis.
Caféine	Inhibition compétitive du métabolisme de la clozapine(CYP1A2) ↑Cp clozapine	Un changement de la consommation de plus d'une tasse de café/jour chez les non-fumeurs ou un changement de la consommation de plus de 3 tasses de café/jour chez les fumeurs peut avoir un impact clinique important.
Oméprazole	Induction CYP1A2 ↓ Cp clozapine de 50 %	Eviter chez les non-fumeurs. Suggérer un autre inhibiteur de la pompe à proton, tels que l'ésoméprazole ou le pantoprazole.
Valproate	↑ ou ↓ Cp clozapine possible	Données contradictoires quant à l'effet du valproate sur la pharmacocinétique de la clozapine (probablement non significatif cliniquement).
Paroxétine	Inhibition CYP2D6 ↑Cp clozapine de 20 à 40%	Données contradictoires quant à l'effet de la paroxétine sur la pharmacocinétique (probablement non significatif cliniquement).
Fluoxétine	Inhibition CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4 ↑ Cp clozapine de 40 à 70 %	Un ajustement à la baisse de la dose de la clozapine pourrait être nécessaire.

Fluvoxamine	Induction CYP1A2 ↓ Cp clozapine (5 à 10 fois par rapport aux valeurs de base)	Un ajustement de la dose de la clozapine pourrait être nécessaire. Monitorer le développement d'effets indésirables qui dépendent de la concentration.
Phénobarbital	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ Cp clozapine de 30 à 40%	Un ajustement à la hausse de la dose de la clozapine pourrait être nécessaire.
phénytoïne	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ Cp clozapine de 65 à 85%	Un ajustement à la hausse de la dose de la clozapine pourrait être nécessaire.
Rifampicine	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ Cp clozapine de 80 %	Un ajustement à la hausse de la dose de la clozapine pourrait être nécessaire.
Ciprofloxacine	Inhibition CYP1A2 ↑ Cp clozapine de 30 à 500%	Utiliser lévofloxacine, moxifloxacine ou gemifloxacine Risque d'interaction possible avec la norfloxacine et l'ofloxacine.
Clarithromycine	Inhibition CYP3A4 ↑ Cp clozapine possible	Données contradictoires quant à l'effet de la clarithromycine sur la pharmacocinétique de la clozapine Pertinence faible d'un point de vue clinique
Erythromycine	Inhibition CYP3A4 ↑ Cp clozapine possible	Données contradictoires quant à l'effet de la clarithromycine sur la pharmacocinétique de la clozapine Pertinence faible d'un point de vue clinique.

Abréviations du tableau

Cp : Concentration plasmatique

↓ : Diminution

↑ : Augmentation

TDM : Monitoring Thérapeutique des Médicaments

UGT : Uridine 5-diphosphate glucuronotransférases

L'importance et l'utilité de ces données nécessitent leur intégration dans l'éducation thérapeutique des patients, et impliquent d'informer ces derniers sur les risques des interactions en cas de prise d'autres médicaments (Cf. tableau), ou sur la modification de leur consommation de tabac et de café ou les deux. Le monitoring des doses des traitements revêt un caractère important car il permettrait d'obtenir une concentration cible rapidement.

Rouleau et ses collaborateurs insistent sur une prise en charge personnalisée prenant en compte les variabilités génétiques individuelles qui impliquent l'utilisation de doses différentes selon les patients, donc une concentration optimale pour chaque patient (46).

5.1.9. Effets indésirables de la clozapine

La clozapine est généralement réservée à une utilisation secondaire en raison de sa propension à provoquer de graves effets secondaires, tels que l'agranulocytose qui peut mettre en danger la vie des patients et nécessite une surveillance rigoureuse de la formule sanguine (47).

Les effets secondaires gastro-intestinaux associés à la clozapine comprennent la constipation, l'obstruction gastrique, l'iléus postopératoire prolongé et la péritonite avec perforation de l'intestin. La prévalence des effets intestinaux indésirables est de 33 % (48).

Ces effets s'expliquent par l'activité anticholinergique de la clozapine. Afin de ne pas exacerber ces effets, il faut être plus vigilant en cas de coprescription d'agents anticholinergiques tels que les antidépresseurs tricycliques (49).

Cette hypo-motilité colique peut être à l'origine de graves ischémies coliques (48). Dans ce contexte, la prescription de laxatifs chez ce type de patients est utile.

La clozapine est associée à un risque accru de myocardite, ceci est plus important pendant les deux premiers mois du traitement. De rares cas de cardiomyopathie avec évolution fatale ont été rapportés (41). Dans un rapport de cas, les auteurs ont aussi parlé de risques d'atteintes péricardiques (50).

Parmi les antipsychotiques, la clozapine est responsable de syndromes métaboliques et de prise de poids, ceci ne doit pas décourager les cliniciens à prescrire de la clozapine chez des patients résistants aux autres antipsychotiques (51).

Dans un rapport de cas, la clozapine est aussi susceptible d'induire des néphrites tubero-interstitielles. Lors de l'instauration d'un traitement par clozapine, il est important de considérer les risques de développer cette maladie dont les signes sont la fièvre, une protéinurie et un nombre de globules blancs élevé (52).

La littérature existante suggère que, sauf pour quelques rapports initiaux, la clozapine est généralement associée à une plus faible incidence d'une akathisie par rapport aux premiers antipsychotiques de nouvelle génération. Les données comparant la clozapine avec d'autres antipsychotiques atypiques sont équivoques (53).

5.2. Les différentes associations à la Clozapine

5.2.1. Clozapine et autres antipsychotiques

5.2.1.1. Clozapine et risperidone

L'association de la clozapine et de la risperidone est possible. Ces deux auteurs (Porcelli et al, 2012 ; Sommer et al, 2011) soulignent dans des études randomisées, contrôlées versus placebo, que les résultats sont contradictoires. Ces deux méta-analyses démontrent que cette association n'était pas significativement supérieure au placebo (54,55).

5.2.1.2. Clozapine et aripiprazole

Selon ces deux auteurs (Chang et al, 2008 ; Fleischhacker et al, 2010), deux études randomisées, contrôlées versus placebo, n'ont pas montré de différence significative entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo, en ce qui concerne les scores globaux des échelles d'évaluations (respectivement BPRS et PANSS) (56,57).

Dans la même étude (Chang et al, 2008), les auteurs ont montré une efficacité de l'aripiprazole en association à la clozapine par rapport au placebo uniquement sur les symptômes négatifs (56).

Une autre étude (Muscatello et al, 2011) montre aussi la supériorité de cette association sur la symptomatologie positive et la psychopathologie générale (58).

5.2.1.3. Clozapine et amisulpride

Des études suggèrent que cette association est bénéfique. Ainsi Munro et al (2004) souligne que chez des patients répondant insuffisamment à la clozapine, une association avec l'amisulpride avec une posologie moyenne de 600mg/jour apporte une amélioration significative sur la PANSS, aussi bien sur la psychopathologie générale que sur les symptômes positifs et négatifs (59).

5.2.1.4. Clozapine et sulpiride

Shiloh et al, dans une étude menée en 1997, montrent la supériorité significative sur le score total de la BPRS. Cette association semble aussi efficace sur les symptômes positifs que sur les symptômes négatifs (60).

Quatre études randomisées ont servi à Wang et ses collaborateurs en 2010, qui dans une méta-analyse, suggèrent la supériorité de cette association par rapport au placebo (61).

5.2.1.5. Clozapine et halopéridol

Rajarethinam et al en 2003, dans un rapport de cas suggèrent l'efficacité de l'association clozapine-haloperidol (62). Cependant, d'autres auteurs comme Mossaheb et al en 2006 n'ont pas montré de différence significative entre le groupe haloperidol et le groupe placebo, aussi bien sur la symptomatologie globale que sur la symptomatologie positive et négative(63).

5.2.1.6. Clozapine et olanzapine

Rummel-Kluge et al en 2010, étudient le risque métabolique de cette association. En effet dans une étude, ces auteurs ont montré que l'olanzapine et la clozapine provoquaient plus de prise de poids, d'augmentation de cholestérol et d'augmentation de glycémie par rapport à la plupart des autres antipsychotiques de seconde génération (64).

5.2.2. Autres associations possibles

Même si elles s'appuient essentiellement sur des rapports de cas ou des séries de cas, d'autres stratégies de combinaison de traitement avec la clozapine sont courantes en pratique clinique.

5.2.2.1. Clozapine et thymorégulateurs

Les thymorégulateurs et les anticonvulsivants sont souvent utilisés en association à la clozapine pour traiter les symptômes thymiques, les symptômes anxieux, l'agitation, les comportements violents ou encore pour prévenir le risque de crises convulsives possibles en cas de fortes posologies de clozapine. Cependant, quelques études ont analysé l'efficacité de cette association sur les symptômes positifs et négatifs des patients résistant à la clozapine.

5.2.2.1.1. Clozapine et lamotrigine

Deux méta-analyses (Porcelli et al, 2012 ; Sommer et al, 2011) ont rapporté des résultats contradictoires en ce qui concerne cette association dans la schizophrénie hyper-résistante. Dans la première méta-analyse (Porcelli et al, 2012), les auteurs ont montré que la lamotrigine en association à la clozapine n'était pas supérieure au placebo(54).

Dans la deuxième méta-analyse (Sommer et al, 2011), les auteurs ont montré, qu'au contraire, que cette association était supérieure au placebo (55).

5.2.2.1.2. Clozapine topiramate

Encore une fois, les résultats d'études sont controversés. En effet, dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo (Tiihonen et al, 2005), les auteurs se montrent en faveur de cette association (65).

Quant à Muscatello et al, dans leur étude de 2011, les auteurs livrent des résultats opposés. Selon ces derniers, il n'y a pas de différence significative entre cette association et le placebo sur le score global de la BPRS (58).

5.2.2.1.3. **clozapine avec divalproate**

Kelly et ses collaborateurs en 2006, ont mené une étude rétrospective sur 49 patients souffrant de schizophrénie résistante, les auteurs ont montré une meilleure réponse clinique, en particulier sur les symptômes suivants : l'hostilité, les symptômes anxieux et dépressifs. La réponse est aussi meilleure par rapport à la clozapine en monothérapie (66).

5.2.2.2. **Clozapine et antidépresseur**

En pratique clinique, l'association clozapine-antidépresseur est une stratégie souvent utilisée lorsque des symptômes dépressifs ou négatifs prédominent, ou encore lorsque des symptômes anxieux et obsessionnels-compulsifs sont présents.

Un nombre limité d'études randomisées contrôlées versus placebo ont examiné l'efficacité de cette association sur la symptomatologie psychotique des patients résistant à la clozapine.

la **fluvoxamine** en association à la clozapine est efficace sur la symptomatologie globale selon deux études menées par Silver et al en 1996 et Lu et al en 2000 (67,68).

La **fluoxétine** augmente aussi le taux plasmatique de la clozapine (Cf. tableau : principales interactions). Dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo, Buchanan et ses collaborateurs ne montrent pas de différence significative entre le groupe fluoxétine et le groupe placebo, que ce soit sur les symptômes positifs ou négatifs de la PANSS (69).

6. Optimisation du traitement

6.1. La mise sous Clozapine

La clozapine est un antipsychotique précoce synthétisé en 1959, la première fois dans le cadre du développement d'autres antidépresseurs, les travaux précliniques ont découvert des similitudes avec la chlorpromazine, et finalement, elle a été évaluée pour ses propriétés antipsychotiques.(70)

Peu de temps après sa sortie dans les années 1970, la clozapine a été liée au risque d'agranulocytose, même si ce dernier demeurait faible. Par conséquent, une surveillance de la formule sanguine a été établie dans beaucoup de pays. (6)

L'apparition au cours de ces deux dernières décennies de nouveaux antipsychotiques atypiques n'a pas détrôné la clozapine, qui demeure le traitement de choix. Ceci est approuvé par de nombreuses recommandations nationales et internationales (71), (25), (72), (73).

6.2. Retard de mise en place de la clozapine

Si plusieurs arguments suggèrent que la clozapine est efficace pour les patients souffrants de schizophrénie résistante, le retard de son instauration représente un véritable facteur limitant son efficacité (74). Par conséquent, sa prescription dans les meilleurs délais, permet de tirer le maximum de bénéfices.

Howes et al 2012 et certains auteurs démontrent qu'elle est introduite avec un délai de 4 ans, chez beaucoup de patients traités par plusieurs médicaments à forte dose, ce qui va à l'opposé des recommandations de bonne pratique actuelle (75). Cependant, même si les praticiens proposent cette molécule dès le début de la prise en charge, souvent les patients refusent. Par conséquent, le délai d'initiation serait en partie lié au manque de consentement des malades, ce qui ne reflète pas toujours l'offre de soins proposée par les médecins.

D'autres auteurs soulignent que le retard dans l'initiation pénalise les patients et engendre beaucoup de perte de chance. Ils ajoutent que, souvent, ils reçoivent plusieurs lignes de traitement au préalable (76). Le problème est que, plus le traitement est ignoré, plus la réticence vis-à-vis de sa prescription s'installe d'avantage.

6.3. L'hésitation des cliniciens est-elle justifiée ?

Malgré le fait que la Clozapine ait été approuvée par les directives cliniques nationales, elle reste encore sous utilisée et le retard de son initiation reste monnaie courante (77).

La question que l'on pourrait se poser est la suivante : existe-il des raisons cliniques qui pourraient justifier ce retard d'initiation ?

Depuis que John KANE et ses collaborateurs ont prouvé la supériorité de la clozapine en termes d'efficacité par rapport à la chlorpromazine dans le traitement de la schizophrénie (6), les médecins ont toujours débattu du mérite de la clozapine , comme le seul médicament autorisé pour traiter ces patients résistants.

Toutefois, des raisons cliniques sont vraiment le souhait et même le défi des praticiens de réaliser deux essais adéquats de traitement avec un antipsychotique en terme de posologie et de durée (77).

Une autre question s'impose, les stratégies de prescriptions empiriques et provisoires sont-elles justifiables ?

Bien que la clozapine soit évitée pour des raisons cliniques ou autres, changer de différentes classes d'antipsychotiques, ou plusieurs associations, demeurent une pratique courante (75), Howes constate que des patients peuvent recevoir jusqu'à cinq antipsychotiques différents avant de recourir à la clozapine.

L'autre moyen thérapeutique consiste à utiliser deux ou plus d'antipsychotiques simultanément.

D'autres auteurs soulignent que deux tiers des psychiatres interviewés préfèrent combiner deux antipsychotiques avant le recours à la clozapine (78).

Farooq et Taylor (2011) répondent à cette question en mettant en évidence une représentation particulière chez les cliniciens. En effet, la clozapine est perçue comme un agent thérapeutique dangereux.

6.4. Quelques cibles pour changer le comportement du prescripteur

Même avec un gold standard, tous les patients n'ont pas une réponse clinique ou une bonne tolérance, la clozapine ne fait pas l'exception à cette règle. Si les données continuent à prouver la sous-utilisation de ce médicament (78), il existe de bonnes raisons cliniques pour ne pas prescrire la clozapine chez certains patients.

Il est supposé que les connaissances des cliniciens, les attitudes et les préférences sont les facteurs prédictifs les plus susceptibles d'expliquer les variations dans les taux de prescription de la clozapine.

Il existe une attitude générale de méfiance pour toutes les molécules qui nécessitent une surveillance des taux plasmatiques (79).

Pour la clozapine, il existe certains aspects spécifiques, ceux-ci sont susceptibles d'inclure :

- La perception des effets secondaires par les cliniciens.
- Les connaissances pour gérer ses effets secondaires.
- Les préoccupations potentiellement paternalistes concernant l'attitude des patients vis-à-vis de la clozapine et les tests sanguins réguliers associés.
- Les contraintes logistiques, y compris l'accès à un laboratoire pour la concentration plasmatique du médicament (clozapinémie).
- L'ambivalence des cliniciens concernant l'efficacité supérieure par rapport à d'autres antipsychotiques dans la schizophrénie résistante.

6.5. La Clozapine, peut-elle avoir un rôle dans le traitement du premier épisode de schizophrénie ?

La clozapine est le traitement de choix pour la schizophrénie résistante. Cependant, dans la pratique clinique courante, elle est employée en troisième ligne de traitement. Il a été démontré qu'elle améliore considérablement le taux de réponse, et ce même lorsqu'elle est comparée avec d'autres antipsychotiques.

Ces données soulèvent la question suivante : la clozapine serait-elle efficace si elle est positionnée en première ligne de traitement ? (80).

Les données actuelles sur la question et les études empêchent d'avoir une conclusion ferme(80). Les preuves recueillies, à ce jour, suggèrent que des patients mis sous clozapine, à un stade précoce, peuvent moins bien répondre quand on les compare avec des patients traités par d'autres antipsychotiques (81). Toutefois, les études prouvent que les patients ne poursuivent pas le traitement par clozapine, sur le long terme, ce qui permet de réduire l'écart en terme d'efficacité avec d'autres patients ayant d'autres antipsychotiques en particulier sous forme d'action prolongée (81).

7. Le traitement non pharmacologique

Les prises en charge thérapeutiques des troubles schizophréniques incluent les médicaments psychotropes, en particulier les antipsychotiques, et d'autres interventions non médicamenteuses : éducation thérapeutique, psychothérapie, remédiation cognitive, électroconvulsivothérapie et réhabilitation psychosociale

7.1. La place de l'électroconvulsivothérapie (ECT) dans le traitement de la schizophrénie résistante.

La convulsivothérapie a été découverte fortuitement en Hongrie par L. Von Meduna, qui a observé une nette amélioration des symptômes psychotiques de deux patients souffrant de schizophrénie catatonique. A la suite de cette expérience, il a été convaincu par l'analogie entre la schizophrénie et l'épilepsie. Dans un premier temps, il eut l'idée de provoquer des crises convulsives généralisée en injectant du camphre, puis du cardiazol, puis il interromput rapidement suite aux effets secondaires du cardiazol (82).

L'ECT peut être utilisée pour les patients résistants à la clozapine ou pour ceux chez qui cette molécule est contre indiquée, et même après obtention de résultats thérapeutiques. En effet, la Société Américaine de Psychiatrie recommande les ECT comme un traitement de choix en cas d'inefficacité thérapeutique ou chez les patients ayant bien répondu à cette thérapie dans les épisodes précédents de la maladie, ou comme un second choix en cas de résistance aux traitements médicamenteux (83).

Dans une étude , Tomasz et collaborateurs ont inclus 29 patients résistants aux traitements et ont essayé de démontrer l'efficacité de la thérapie combinée d'ECT et d'antipsychotique, ainsi que les facteurs cliniques prédictifs d'une bonne réponse (84). Les résultats étaient les suivants :

- une diminution statistiquement significative de la sévérité des symptômes cliniques chez les patients traités par ECT et antipsychotiques, chez qui les signes négatifs prédominent ;
- 60% des patients améliorent leurs réponses aux traitements avec des effets plus importants sur les signes positifs (37.5% pour les signes positifs contre 23.8% pour les symptômes négatifs) ;
- la durée plus courte de l'épisode actuel était le seul facteur clinique prédictif significatif de la réponse au traitement.

Une autre étude corrobore les résultats précédents. Ravanic et al., dans cette étude, enquêtent sur les effets de la combinaison à long terme de l'ECT avec trois antipsychotiques différents (Halopéridol, Amisulpride, Olanzapine) dans le traitement de la schizophrénie résistante, ils concluent que cette association à long terme est plus efficace (85).

Husting et al. dans un article original paru en 2009 (86) expliquent les résultats de leur étude sur une cohorte de 27 patients : bien que limitée par le manque de groupe témoin, la petite taille de l'échantillon, les profils de symptômes hétérogènes et divers agents neuroleptiques simultanés, l'ECT a prouvé son efficacité sur le score d'impression clinique globale (CGI). Cet effet était vérifié malgré la chronicité de la maladie.

Majeske et collaborateurs proposent d'envisager l'ECT pour le traitement de la schizophrénie infantile résistante aux traitements (87), après avoir lu l'article de Driver et al. en 2014 (88) ; ces derniers ont publié le cas clinique d'une fille de 11 ans diagnostiquée schizophrène, dont les symptômes n'ont pas répondu à différents antipsychotiques, antidépresseurs et aux préparations botaniques ; en dernier recours, elle a été mise sous clozapine et elle a développé une fièvre, dès qu'elle a reçu ce traitement. L'ECT n'aurait-elle pas été préférable ?

En effet d'après Majeske et collaborateurs (87), il existe une base de preuves considérables chez les enfants : il y a sept études publiées de 1997 à 2012, y compris l'examen des dossiers, une étude de cas prospective contrôlée, et un suivi longitudinal de 272 enfants et adolescents avec des troubles schizophréniques traités par ECT (89).

La meilleure efficacité chez cette classe d'âge a été observée avec les symptômes positifs, catatoniques et affectifs. L'ECT a montré aussi son efficacité sur la réduction de la durée d'hospitalisation et de réponse aux traitements.

l'ECT peut être curative : les principales indications sont les schizophrénies catatoniques (90) et les exacerbations délirantes aiguës, surtout en cas d'importants symptômes productifs, tels que des hallucinations acoustico-verbales génératrices d'anxiété sévère et responsables de risque de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif (91).

L'autre indication des ECT est la schizophrénie résistante en association avec la clozapine ou à d'autres neuroleptiques atypiques, ce qui améliore de manière significative les symptômes (90).

L'ECT peut être aussi de maintenance, ce qui a pour intérêt de consolider les effets thérapeutiques obtenus à l'aide de l'ECT curative. Shimizu et al (92) décrivent un cas de schizophrénie désorganisée résistante aux traitements pharmacologiques durant 7 ans, qui a répondu remarquablement à l'ECT pendant la phase curative de traitement. Les ECT d'entretiens ont permis à cette patiente de retrouver la capacité de vivre sous la garde de ses parents après 7 ans d'hospitalisation.

Existe-il des bénéfices en matière d'observance ?

Les ECT de maintenance aboutissent, en plus de la consolidation des bénéfices thérapeutiques, à une diminution de la posologie des médicaments antipsychotiques, ce qui serait utile pour accroître la tolérance et par conséquent l'adhésion aux soins. Leurs réalisations à une, voire deux, séances par mois favoriseraient l'étayage thérapeutique auprès des patients recevant la clozapine, permettant ainsi lors des bilans de pré-anesthésie de surveiller la formule sanguine (90).

Si le traitement par ECT a prouvé son efficacité dans la dépression, les troubles bipolaires et la schizophrénie (93), ce remède n'est pas dépourvu d'effets secondaires qui peuvent être classés en trois types (51) : des effets cardiovasculaires car la crise convulsive généralisée provoquée représente l'équivalent d'une épreuve d'effort ; des effets somatiques comme des céphalées, des douleurs musculaires, et enfin, des effets cognitifs. Ces derniers, évalués à l'aide de tests neuropsychologiques montrent la fréquence des troubles mnésiques(95).

7.2. La psychoéducation

La psychoéducation est particulièrement indiquée dans les maladies psychiques chroniques, notamment la schizophrénie, elle permet une compréhension relative des déficiences liées à l'évolution des troubles psychiatriques. Elle ne peut être efficace que par une implication du patient dans son parcours thérapeutique et de son entourage.

C'est une démarche qui, in fine, améliore l'adhésion thérapeutique du patient, elle doit être mise en place selon les besoins et le profil clinique des patients. Elle favorise le succès du traitement, notamment à long terme. Elle s'adapte au degré d'autonomie du patient et revêt plusieurs formes : observance, contrat thérapeutique ou encore alliance thérapeutique (29).

La psychoéducation est définie comme « l'éducation ou la formation d'une personne souffrant de troubles psychiatrique dans les domaines qui servent des objectifs de traitement et de réadaptation (l'acceptation de la maladie, la coopération active au traitement et à la réadaptation, l'acquisition d'habileté compensant les déficiences liées au trouble psychiatrique) » (96).

Cette démarche qui s'applique aux patients et à leurs proches recouvre trois dimensions (97) : une dimension pédagogique consiste à éclairer le patient et son entourage de façon structurée, objective et dédramatisante sur la maladie et ses traitements. Corruble et Hardy en 2003 soulignent que le message doit être clair, précis et intelligible (30) : « chaque fois que nous utilisons une pensée floue et des concepts imprécis dans nos soins aux patients, nous augmentons notre potentiel déjà considérable de confusion et d'obstacles pour les patients handicapés dans leur psychisme ». Dans cette dimension, le but n'est pas de convaincre immédiatement le patient, mais de dégager les questionnements restés en suspens, combattre les préjugés, les fausses croyances et poser une base commune de la maladie et de son traitement, aidé d'une médecine basée sur les preuves. La dimension psychologique prend en compte les problématiques posée par la révélation du diagnostic, une partie qui prend tout son sens, car la schizophrénie est une maladie chronique sévère. La dimension comportementale vise à modifier le comportement, elle s'attache à restaurer les compétences et à mobiliser les ressources du sujet dans son fonctionnement quotidien et dans son rapport à la maladie, en mettant en œuvre des stratégies thérapeutiques : gestion du stress, habileté de communication (98).

Petitjean, en 2011, dans son article sur les effets de la psychoéducation (98) souligne les bénéfices de ce type d'interventions sur de multiples dimensions cliniques à la fois pour le patient et sa famille.

Hogarty et ses collaborateurs (99) démontrent que la psychoéducation est devenue incontournable du point de vue de l'efficacité thérapeutique et tout particulièrement en ce qui concerne la schizophrénie. La psychoéducation est un processus long qui implique le patient et sa famille et repose sur des méthodes précises : les programmes psychoéducatifs.

Elle n'est pas seulement réduite à sa dimension pédagogique, mais est considérée comme une véritable thérapie car elle vise, in fine, à modifier les comportements et les pensées.

L'objectif de la psychoéducation est de mettre le sujet au centre de la prise en charge, en position d'acteur de sa maladie, afin qu'il ne subisse plus les atteintes symptomatiques de façon passive et pour qu'il soit dans la possibilité de surmonter le sentiment d'impuissance face à des phénomènes difficiles à contrôler, à connaître ou à comprendre (98).

Dans ce contexte de lien thérapeutique, la relation médecin-malade se trouve, par conséquent, modifiée. Cette démarche questionne cette relation au-delà d'une simple « collaboration » entre patient et soignant. Elle repense la place de chacun dans cette interdépendance et interaction thérapeutique, ce qui réduit de manière significative l'asymétrie inhérente à l'ancien modèle paternaliste (100,101).

A ce jour, la relation de soins est conçue comme un partenariat, c'est une nouvelle manière de concevoir la démarche thérapeutique conformément à la loi du 4 mars 2002 sur les droits des malades.

L'étude de Castillo et al (102), centrée sur l'analyse textuelle d'entretien clinique qui vise à cerner l'impact de l'annonce de diagnostic de schizophrénie souligne que les patients schizophrènes peuvent se sentir soulagés de connaître le nom de leurs troubles et sont dans une démarche active de recherche d'information autour de leur maladie (98).

Dans une autre étude réalisée par De Beauchamp et al (103) sur l'impact de la psychoéducation sur la ré hospitalisation des patients psychotiques, ils ont comparés des cohortes de patients ayant suivi des séances de psychoéducation à des patients témoins. Ainsi, au moyen de différentes échelles cliniques, ils ont observé une diminution significative du nombre de patients hospitalisés dans le groupe ayant bénéficié de cette approche (12% versus 31 % dans le groupe témoin).

En dépit du fait que la plupart des comités d'experts sur les traitements psychologiques de la schizophrénie recommandent la psychoéducation comme traitement basé sur des preuves scientifiques (104), certaines limites de cette approche méritent d'être évoquées.

L'impact positif des interventions éducationnelles sur l'observance du traitement n'est pas consensuel (29) : des soignants ont observé le manque d'adhésion des patients au corpus de connaissance qui leur est fourni lors de ces séances. Il « jouent le jeu », pour mieux se fondre dans la société et parmi leurs pairs. Ces programmes étant imposés parfois à des patients, ces derniers n'osent pas les refuser, pour ne pas décevoir le médecin. De plus, ces séances, étant indiquées dans une pathologie spécifique, la schizophrénie, des patients font remarquer que leur seule participation à ces ateliers témoigne d'un diagnostic stigmatisant (105). Donc, chez cette catégorie de malades, les informations données n'améliorent pas forcément les symptômes et peuvent même introduire un soupçon de méfiance dans la relation aux soignants (105).

Il faut veiller à ce que la psychoéducation n'interfère pas avec la qualité de la relation thérapeutique. En effet, délivrer trop d'information peut constituer un sujet d'angoisse, pour certains patients, et se révéler ainsi contreproductif. L'utilisation des outils trop formatés peut donner, faussement, aux patients l'impression de savoir, au thérapeute l'illusion d'un pouvoir, ce qui peut, malheureusement emprisonner les patients dans des discours normatifs (105).

En complément des considérations abordées dans les paragraphes précédents, la psychoéducation n'est pas accessible systématiquement aux patients et aux familles. Elle suppose le partage d'un prérequis préalable sur le diagnostic entre thérapeute, patient et proches (102). D'autres auteurs comme Hodé soulignent la complexité de mettre en œuvre certains programmes, malgré leur simplicité apparente : le risque de réduire la thérapie à ces pratiques et même certaines interactions avec les proches peuvent nuire à la personne malade (106).

Les programmes de psychoéducatifs doivent être adaptés aux besoins des patients, dans toutes les phases de la maladie, y compris dans une phase plus précoce du trouble et dans une perspective de rétablissement, en véhiculant de l'espoir, en privilégiant l'acquisition d'un rôle social et surtout dans le but de reconstruire une identité bouleversée par la maladie(104).

La complexité des troubles psychiatriques, comme le contenu d'un délire par exemple, est le reflet de l'identité de la personne, ses convictions, sa manière d'être, mais la forme et la conséquence de la maladie nécessitent constamment de différencier les deux niveaux. Mal comprise et mal utilisée, la psychoéducation peut amener à réduire le sujet à un objet malade. Enfin, cette approche a pu apparaître parfois comme un exercice du pouvoir du médecin et de l'industrie pharmaceutique pour imposer une conception de la maladie mentale (104).

DEUXIEME PARTIE

1. Illustration clinique

1.1. Cas clinique de Guillaume

Je donne le prénom de Guillaume à ce patient.

Guillaume est un homme de 40 ans, né en juillet 1974.

1.2. Eléments biographiques

Les troubles psychiques de Guillaume remontent à la fin de son adolescence.

Les parents de Guillaume divorcent en février 1991. Le père 48 ans, est chauffeur poids lourds, la mère 43 ans, travaille à l'usine KELLER du village.

Il est le deuxième d'une fratrie de trois, son frère, son aîné de 5 ans, travaille avec sa mère à l'usine et sa sœur, sa cadette de 7 ans, vit avec sa mère.

Les relations du couple sont très conflictuelles, à cette époque. Le père de Guillaume est décrit comme un homme falot, effacé. La mère est, au contraire, autoritaire. Elle accuse son mari de tous les problèmes de cette période.

1.3. Parcours psychiatrique

1 En **1989**, à l'âge de 15 ans, Guillaume présente une première bouffée délirante aiguë, rapidement résolutive après trois mois de traitement à l'hôpital de BEAUVAIS en pédiatrie, dont trois semaines d'hospitalisation. Cette bouffée délirante est survenue, alors que Guillaume effectue un stage de musique à VILLERS-COTTERETS. Il avait appris quinze jours avant que sa mère avait une relation extraconjugale.

De **1989** à **1991**, aucun trouble n'a été relevé.

En **octobre 1991**, le patient est réadmis pour une deuxième bouffée délirante. Le début des troubles semble remonter au week-end précédant son hospitalisation, marqué par des bizarreries (Guillaume voulait laisser ses baguettes de tambour chez le boulanger). Le médecin traitant a été appelé. Ce dernier prescrit des neuroleptiques mais Guillaume refuse. Le lendemain, devant l'importance des troubles, le patient est adressé à l'hôpital de BEAUVAIS, toujours en pédiatrie. Quelques jours plus tard, le patient est transféré à l'hôpital psychiatrique à SEGUIN-EST, en pédopsychiatrie.

A son entrée, le patient est quasi mutique, il ébauche quelques phrases en rapport avec les questions posées. On note aussi une grande perplexité, des variations de l'humeur brusques et une activité hallucinatoire probable.

Dans le service, le délire observé était polymorphe, non systématisé à thème de persécution, de mécanisme interprétatif et intuitif. On note aussi des hallucinations auditives et intrapsychiques.

Le diagnostic de schizophrénie paranoïde a été posé.

L'angoisse est rapidement levée par le traitement institué (**Halopéridol goutte 2%**, 50 gouttes toutes les huit heures ; **Cyamémazine (TERCIAN®)** goutte, 20 gouttes trois fois par jour).

Après cette amélioration, le passage trop rapide à la **Fluphénazine (MODECATE®)** à la posologie de 125mg toutes les 4 semaines et l'arrêt de l'Halopéridol est probablement l'une des causes de la recrudescence délirante. La remise une deuxième fois sous Halopéridol a permis, de nouveau, une régression des troubles.

Au terme d'une hospitalisation de trois mois, il semblerait que Guillaume ait toujours des hallucinations auditives entre les deux épisodes délirants.

Lorsque le patient fut stabilisé, il fut décidé une sortie avec une réintégration scolaire progressive dans l'ITEP (Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique) de LONGUEIL-ANNEL et un suivi régulier, en ambulatoire sur le dispensaire adulte du secteur de BEAUVAIS. Après cette hospitalisation, Guillaume ira vivre chez son père, tandis que sa sœur restera chez sa mère.

De **juin 1996 à septembre 1996**, Guillaume est hospitalisé à l'âge de 22 ans, sous contrainte, au centre hospitalier interdépartemental (CHI) de Clermont de l'Oise, à la demande des éducateurs du SSMO (Service de Soins en Milieu Ouvert) de COMPIEGNE, pour un syndrome dissociatif dans un contexte de rupture thérapeutique. En effet, l'apparition des troubles du comportement au décours d'une permission chez sa mère a motivé son admission.

A l'entrée, le patient est réticent, présentant des attitudes d'écoute, de nombreux rires immotivés qui signent une discordance. Le traitement a été interrompu en 1995.

A cette époque, Guillaume a travaillé en intérim dans l'usine « Colgate Palmolive » à

Compiègne. Sur le plan familial, il met en avant les difficultés relationnelles qu'il a eues avec ses parents avant le divorce de ceux-ci.

Le traitement de sortie est **Halopéridol Décanoas 50 mg, 2 ampoules** tous les premiers mardi du mois et **Propériciazine (NEULEPTIL®) 10mg, trois fois par jour**.

A sa sortie et suite au déménagement du père, Guillaume sera suivi par le secteur de CHAUMONT-EN- VEXIN, une prise en charge couplée avec le S.S.M.O.

De septembre 1996 à mars 1997

Guillaume est réadmis pour troubles du comportement sous-tendus par des idées délirantes de persécution et des hallucinations cénesthésiques.

L'examen d'entrée retrouve, une agitation psychomotrice sans agressivité, une anxiété majeure, des propos délirants et des rires inappropriés.

Il vient du S.S.M.O de Compiègne où il vivait en appartement thérapeutique depuis un an et demi. La prise en charge institutionnelle et individuelle et une remise sous neuroleptiques ont permis une régression et une critique des troubles. L'humeur était satisfaisante, sans anxiété ; le comportement était adapté avec une bonne participation aux activités thérapeutiques. Seul, persistait un ralentissement idéique.

Guillaume a exprimé le souhait d'être autonome et celui de se resocialiser, une admission au foyer postcure « l'essor » à Amiens est envisagée, dès la sortie de l'hôpital. Les traitements sont modifiés à sa sortie : **Halopéridol (HALDOL®) 5mg en comprimé** (1 comprimé matin et 2 comprimé le soir), **Lévomépromazine (NOZINAN®) 100mg en comprimé** (150 mg /jour) et **Sertraline (ZOLOFT®) 1 comprimé** matin et midi. Guillaume refuse fermement le traitement à action prolongée car il ne veut plus d'injections. Malgré l'amélioration clinique, son état reste incompatible avec une vie en dehors d'un milieu protégé.

Une demande de mise sous tutelle a été effectuée.

D'octobre 1997 jusqu'à mai 1999,

Guillaume vient de passer 7 mois dans le foyer « L'essor » à Amiens, où aucune possibilité de réinsertion n'a pu être trouvée.

Le patient a séjourné à la clinique de CHAILLES en LOIR-ET-CHER. Durant son séjour, il a bénéficié de soins institutionnels, participant pleinement aux activités : il a tenu plusieurs « contrats », en particulier une activité régulière de conduite des véhicules servant au transport des patients, une aide au travail de la cuisine et de la salle à manger, ainsi qu'une bonne participation à l'atelier mécanique.

Aucune difficulté, sur le plan relationnel n'a été notée avec les autres patients. En ce qui concerne plus directement sa pathologie, selon le psychiatre qui le prenait en charge à l'époque. Guillaume n'a pas pris la mesure de ses troubles psychiques. Il n'a pas entrepris de travail personnel et il n'a émis aucune demande allant dans ce sens. Il n'a pas su ou n'a pas pu élaborer un questionnement sur son mode de fonctionnement, bien que le travail était dans cette direction, lui pointant autant que possible ses principales difficultés, en particulier, son impossibilité d'attendre ou de gérer le temps, agissant sur un mode performatif, et aussi son incapacité à attribuer une différence de valeur significative à ses actes.

Par rapport à ses parents, Guillaume a commencé à prendre conscience de leurs attitudes peu responsables et il a pu prendre de la distance vis-à-vis d'eux.

Malgré la mise en place d'un travail institutionnel, le patient n'a pas adhéré aux soins psychothérapeutiques proprement dit, selon les soignants, du fait de l'absence de conscience de ses difficultés.

Les difficultés de Guillaume s'expriment par une immaturité, et une influençabilité qui se traduisent par la mise en place de projets multiples et irréalistes, qu'il ne peut tenir et mettre en acte. Projets qui n'ont en fait qu'une seule visée, c'est le retour à Beauvais et pour y chercher un travail.

Guillaume en effet, n'a eu aucune demande de soins et il a plutôt considéré cette structure comme un hébergement, « en attendant d'avoir son Allocation Adulte Handicapé » (AAH).

Il regagne le foyer des jeunes travailleurs à sa sortie de cette clinique.

Le 28 juin 1999, Guillaume a été hospitalisé une journée, en hospitalisation libre. Il sort le lendemain et retourne au foyer des jeunes travailleurs de Beauvais avec le traitement suivant :

- **Halopéridol (HALDOL®) 5mg ,comprimé**, 15 mg /jour ;
- **Sertraline (ZOLOFT®)**, 1 gélule le matin ;
- **Alprazolam(XANAX®) 0,50 mg**, 1 comprimé le matin, 2 comprimé le soir
- **Bipéridène (AKINETON Lp®) 4 mg** : 1 comprimé le matin.

Entre **1999 et 2002**, il bénéficie d'un suivi en ambulatoire sur son secteur de rattachement.

Entre **2002 et 2005**, il vit en concubinage avec sa compagne, de cette union naissent ses deux fils.

D'avril 2005 à décembre 2005, Guillaume a été emprisonné pendant 8 mois à la maison d'arrêt de Beauvais pour troubles du comportement avec violence sur sa concubine dans un contexte délirant.

En **mai 2005**, Guillaume est hospitalisé sous contrainte, au CHI de Clermont de l'Oise, après avoir malmené un surveillant alors qu'il était au début de sa peine de 8 mois de prison ferme (du fait essentiellement de violences intrafamiliales récidivantes), à la maison d'arrêt de Beauvais.

Cela s'est produit dans un contexte délirant aigu, alimenté par des hallucinations auditives, probablement exacerbées par la consommation de cannabis.

Le délire a toujours persisté malgré le traitement. L'agitation a perduré dans le service, dans la chambre de soins sécurisés intensifs (CSSI), malgré l'instauration du traitement antipsychotique. La contention physique a été nécessaire dans un second temps.

Après la mise en place de son traitement habituel (neuroleptique classique), auquel un thymorégulateur a été associé, avec une augmentation progressive des doses, on remarque une amélioration des symptômes délirants et une baisse significative de l'activité hallucinatoire qui n'est plus au premier plan. Cependant, l'amélioration obtenue ne pourra être maintenue que si Guillaume continue à bénéficier d'un relatif « isolement » (la cohabitation dans un endroit confiné lui étant insupportable), de la poursuite du traitement médicamenteux et si possible d'un soutien psychologique.

Le patient retourne en prison avec le traitement suivant :

- **Halopéridol (HALDOL®) goutte 2%** : 50 gouttes matin et soir.
- **Divalproate de sodium (DEPAKOTE®) 500mg** : 1 comprimé le matin.
- **Divalproate de sodium (DEPAKOTE®) 250 mg** : 1 comprimé le soir.
- **Sertraline (ZOLOFT®) 50 mg** : 1 gélule le soir.
- **Zolpidem (STILNOX®)**: 1 comprimé au coucher.
- **Cyamémazine (TERCIAN®) 100mg** : 1 comprimé matin, midi et soir.

De janvier 2006 jusqu'à avril 2008, le patient est réhospitalisé pour troubles du comportement avec hétéro-agressivité dans un contexte de rupture de traitement.

A cette époque Guillaume est séparé de sa compagne, par une décision de justice ; il est le père de deux garçons, le premier né en 2002, le second en 2004. Ils vivent tous les deux avec leur mère.

Lors de cette longue hospitalisation, un remaniement du traitement a été nécessaire. La mise sous **CLOZAPINE** a permis une évolution favorable de l'état clinique. En effet, le patient est adapté à la vie pavillonnaire et n'a pas présenté de troubles du comportement durant les derniers mois d'hospitalisation. Il adhère au projet d'admission dans un centre de postcure qui lui permet avec l'aide de l'équipe de construire un projet de réinsertion sociale.

Le traitement de sortie est le suivant :

- **Clozapine 100mg** : 2 comprimés matin et soir.
- **Valpromide (DEPAMIDE®) 300 mg** : 1 comprimé matin et soir.
- **Clonazépate dipotassique (TRANXENE®) 10 mg** : 1 comprimé matin, midi et soir.

Ensuite, le patient a pu être réinséré socialement, avec une prise en charge renforcée au début, des consultations mensuelles au centre médico psychologique (CMP), pour la surveillance de la numération formule sanguine, une prise en charge combinée entre le CATTP (Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel) deux jours par semaine, et une hospitalisation de jour (HDJ), les deux autres jours, pour des évaluations cliniques et un soutien psychologique.

Durant cette période, le patient ne peut pas travailler et perçoit l'Allocation Adulte Handicapé, il est aussi sous tutelle. Il vit dans un studio à Clermont de l'Oise.

En **2010**, après sa sortie, une consommation de toxique se réinstalle peu à peu, Guillaume montre des difficultés pour entretenir son logement. Le patient devient de plus en plus incurie. La prise en charge en HDJ (Hôpital De Jour) est compliquée par la tendance au déni des troubles.

A la suite de différentes Visites à Domicile (VAD), le maintien des mêmes modalités de prise en charge est devenu impossible. Le patient est réhospitalisé.

Un traitement par **Amisulpride (SOLIAN®) 600mg/jour** a été instauré, en plus de la clozapine, le patient s'améliore progressivement. Guillaume a pu retrouver son logement avec le même étayage qu'avant.

En **2011**, le patient baisse lui-même son traitement, essentiellement la clozapine, il est réhospitalisé rapidement devant la réapparition d'une importante symptomatologie positive : délire polymorphe, un discours décousu avec perte des associations. **La clozapine** a été réinstauré à la même posologie, c'est-à-dire **400mg/jour**, ce qui permet une amélioration du tableau clinique.

En **2013**, l'état clinique se dégrade, et l'augmentation de la posologie de la **clozapine à 600 mg/jour** n'apporte pas de bonne réponse clinique.

En plus de la construction délirante, apparaît un retentissement thymique avec une tristesse de l'humeur et un ralentissement psychomoteur.

Le traitement est majoré avec une double association d'antipsychotique : **clozapine** (600 mg/jour) et **aripiprazole (ABILIFY®)** (20mg/jour). Cette association a permis non seulement une diminution de la symptomatologie dissociative mais aussi une amélioration de l'humeur.

En **2014**, d'autres problèmes surgissent, le patient ne supporte plus les prélèvements sanguins mensuels, pour le bilan de la clozapine, il présente à chaque prélèvement, une véritable attaque de panique, il s'agite, la vision du sang lui donne des malaises vagues, ce qui ne facilite pas la tâche des infirmières.

De plus, le patient dissimule ses comprimés de clozapine, l'observance devient laborieuse.

On décide d'arrêter la clozapine, cette molécule est relayée par une **forme retard d'Halopéridol à une posologie de 4 ampoules de 50 mg toutes les quatre semaines**.

L'**aripiprazole (ABILIFY®)** est maintenu à la même dose.

La prise en charge est poursuivie en ambulatoire avec un étayage renforcé en HDJ, puis complété par des VAD et des consultations sur le CMP.

L'association de ces deux antipsychotiques (**halopéridol** et **aripiprazole**) donne une bonne réponse clinique.

Actuellement, le patient bénéficie toujours d'un étayage important, malgré l'amélioration clinique. En effet, il vit dans un studio à Clermont de l'Oise, bénéficie des activités au centre de jour et de consultations régulières sur le CMP. Guillaume ne peut plus travailler, des tentatives de travail en milieu protégé se sont soldées par des échecs répétés.

1.4. L'examen psychiatrique en 2016

La présentation ne comporte pas d'éléments discordants, la tenue est adaptée, le patient est en mesure d'apporter du soin à son hygiène et à son apparence.

On relève sur le pan psychopathologique :

Au chapitre des affects, on observe une importante ambivalence et une discordance idéo-affective entraînant des troubles du rapport aux objets qui est manifeste. Le patient présente un type de relation soumise à des mouvements pulsionnels profondément ambivalents : le sentiment d'amour fusionnel comme le sentiment de haine destructrice entraîne le sujet dans la perte conjointe sujet/objet. Il cherche ainsi donc tout autant à s'éloigner qu'à se fondre avec ses objets, comme l'illustre la relation à ses enfants au sujet desquels diverses demandes itératives de rapprochement coexistent avec l'élaboration de projets les en éloignant. S'ensuivent d'évidentes difficultés d'aménagement relationnel.

On relève également tour à tour logorrhée et détachement affectif, apathie et sentiments paradoxaux, obséquiosité voire présentation para mimique comportant sourires et rires immotivés ; excitation psychomotrice et tachypsychie accompagnent les décompensations.

La thématique délirante exprimée avec interprétativité apparaît au regard de la discordance plutôt mieux contenue. L'automatisme mental présent par le passé, les hallucinations psychiques et auditives qui auraient données lieu à l'adoption d'attitudes d'écoute sont aujourd'hui moins envahissantes. Le patient adopte des attitudes empreintes de méfiance et de suspicion.

Relativement à la sphère comportementale, outre ses consommations de cannabis faisant l'objet de déni de la part du patient, on relève diverses mises en danger sous forme de consommation itératives et excessives de traitements neuroleptiques ou anxiolytiques. Le patient formule avec un rationalisme morbide une recherche à la fois de sédation et le traitement de ce qu'il décrit comme une insomnie.

Du point de vue de la symptomatologie négative, des moments de repli autistique et d'apragmatisme sont signalés, ainsi que des moments de retrait avec détachement de l'environnement extérieur. Par ailleurs, le patient manifeste une akathisie entraînant une difficulté à tenir sur la durée sa participation à une activité.

Discussion

Guillaume, aujourd'hui, âgé de 41 ans est pris en charge pour schizophrénie paranoïde résistante.

Deuxième d'une fratrie de 4 enfants, le patient évoluera au sein d'un environnement familial marqué par les conflits, conduisant au divorce de ses parents à ses 17 ans.

Il parviendra néanmoins à obtenir un BEP de tourneur-fraiseur, puis à travailler comme chauffeur-livreur de matériel électrique durant plusieurs années.

Une relation en concubinage lui donnera deux enfants. Le couple se séparera par la suite sur décision de justice conduisant Guillaume à une peine d'emprisonnement pour violences conjugales.

Le patient bénéficie d'une mesure de tutelle et perçoit l'AAH.

Le début des troubles remonte à l'âge de 15 ans, par une première décompensation sous forme de bouffée délirante aiguë polymorphe. Une seconde deux ans plus tard marquera l'entrée dans un processus schizophrénique marqué par une importante dissociation. Diverses hospitalisations sur son secteur de rattachement s'ensuivront ensuite.

La consommation d'alcool et de cannabis à visée anxiolytique ou de comblement d'un vide quand elle intervient constitue bien évidemment un important facteur de comorbidité.

On remarque la persistance d'une activité délirante entre les différentes hospitalisations, les troubles du comportement sont au premier plan, d'où une orientation scolaire adaptée (ITEP).

Le déménagement du père et le changement du secteur de rattachement de Guillaume, ainsi que le manque d'observance thérapeutique rendent la prise en charge très compliquée.

Le traitement sous forme retard a été arrêté lors de son quatrième séjour à l'hôpital en 1997, car les psychiatres privilégiaient l'alliance thérapeutique en essayant d'intégrer pleinement le patient dans sa prise en charge.

Après 8 ans d'évolution de la maladie, la légère amélioration clinique ne permet pas au patient de vivre en dehors de l'hôpital, d'où l'admission dans un foyer de postcure à Amiens puis dans une clinique du LOIR-ET-CHER. Malgré les soins institutionnels prodigués à Guillaume, la reconnaissance de sa maladie reste toujours difficile.

On remarque une légère accalmie entre juin 1999 et avril 2005. Cette période correspond à sa vie du couple, pendant laquelle il a eu ses deux enfants. Ici on peut évoquer le facteur protecteur de la vie familiale.

Après sa séparation, et suite à sa consommation de cannabis, Guillaume est réhospitalisé.

On observe que la mise sous clozapine survient 19 ans après le début des troubles, c'est seulement à cette période que la question de la résistance est évoquée.

Je n'ai pas trouvé dans le dossier médical ce qui explique le retard de la mise sous clozapine, mais en discutant avec le psychiatre référent, ce dernier évoque un autre incident grave survenu chez un autre patient, ayant bénéficié de cette molécule : il s'agit d'une ischémie mésentérique.

Le cas de Guillaume illustre une notion de résistance qui s'installe progressivement dans le parcours évolutif de la maladie. Le patient est suivi depuis de nombreuses années avec une réponse relativement favorable aux traitements antipsychotiques. La clozapine n'est instaurée que 19 ans après le début des troubles. La notion de résistance apparaît dans un second temps. Il semble alors légitime de parler de résistance secondaire.

En ce qui concerne les différentes séquences d'antipsychotiques instaurées avant la mise sous clozapine, les posologies maximales n'ont pas pu être atteintes, compte tenu des problèmes de tolérance.

De 2008 à 2010, il est tout d'abord observé une nette diminution des hospitalisations en temps complet.

Le parcours psychiatrique de Guillaume montre une grande difficulté d'adhésion aux soins. Cette absence de compliance est à mettre en lien avec une mauvaise observance thérapeutique. Même la mise en place des molécules à action prolongée ne permet pas de promouvoir l'adhésion aux soins et n'améliore pas complètement le tableau clinique. Ce problème peut se comprendre en partie par la faible conscience de la maladie. Le déni des troubles est l'un des aspects de ce tableau clinique. L'examen psychiatrique témoigne d'une conscience des troubles encore actuellement limitée.

Ces dernières années, on constate un lien direct entre les épisodes d'exacerbation de la symptomatologie et la majoration de la consommation de toxiques chez Guillaume. En effet, l'amélioration du tableau clinique régulièrement observée au cours des hospitalisations peut être reliée à une certaine mise à distance des toxiques.

L'inobservance thérapeutique, le manque d'insight et la consommation de toxiques sont des facteurs confondants d'une faible réponse thérapeutique. Leur prépondérance dans le cas de Guillaume peut paraître en défaveur de la notion de résistance chez ce patient.

On note aussi l'arrêt de la clozapine, pour la raison suivante : une impossibilité d'effectuer une surveillance régulière de la numération formule sanguine. En effet, Guillaume ne supporte plus la réalisation des prélèvements.

La mise sous **halopéridol sous forme retard** couplé avec l'aripiprazole donnent des résultats cliniques satisfaisants.

Ne serait-il pas utile de coupler ces traitements pharmacologiques avec des séances d'électroconvulsivothérapie, afin de consolider les effets thérapeutiques ?

La réponse donnée par les psychiatres de son secteur est la suivante : le refus catégorique du patient et l'absence de recul par rapport à cette thérapie la rendent inapplicable. De plus, on ne dispose pas de plateau technique pour réaliser des séances d'ECT au CHI.

Enfin, le bon étayage institutionnel, la mise à distance des toxiques et l'éducation thérapeutique permettent, in fine, l'amélioration de la reconnaissance de la maladie.

Au total, on observe comme souvent pour des patients qui ne répondent que partiellement à la thérapeutique l'instauration de plusieurs molécules antipsychotiques au cours du suivi. L'assurance d'une bonne observance et la gêne occasionnée par les prélèvements sanguins ont fait préférer, in fine, un antipsychotique d'action prolongée (celui qui a été le plus efficace en début de la prise en charge) à la clozapine.

Conclusion

La psychiatrie contemporaine s'éloigne du spectre de l'incurabilité qui « collait » aux troubles schizophréniques. L'avènement de nouvelles molécules a permis l'amélioration de la prise en charge de ces patients.

Certains de ces patients résistent à ces thérapeutiques récentes, faisant naître ainsi une nouvelle notion de résistance.

La schizophrénie résistante représente un véritable problème de santé publique, lié au coût de la prise en charge et la dépendance institutionnelle des patients.

Malgré les différentes définitions actuelles de la schizophrénie résistante et les recommandations cliniques, il n'y a encore qu'un impact modeste de ces dernières dans la pratique clinique courante. En effet, malgré le fait que la clozapine ait été approuvée par les directives cliniques nationales, elle reste encore sous utilisée et le retard de son initiation reste monnaie courante.

La prise en charge de la schizophrénie résistante doit prendre en compte les facteurs confondants de mauvaise observance au traitement (faible insight et consommation de toxiques).

La notion de résistance peut renvoyer le soignant à l'échec de sa prise en charge, elle ne doit pas être synonyme d'impasse thérapeutique. La clozapine n'est pas la molécule de la dernière chance : elle représente un traitement de première intention chez le patient schizophrène résistante.

La psychoéducation et l'association d'autres molécules représentent, éventuellement, des compléments nécessaires en cas de réponse insuffisante à cette molécule.

Les références bibliographiques ont été réalisées avec l'aide du logiciel Zotero 4.0

Bibliographie

1. Demily C, Franck N. Schizophrénie: diagnostic et prise en charge. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013.
2. Rouillon F. Épidémiologie des troubles psychiatriques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* févr 2008;166(1):63-70.
3. sophie Kescskémeti. schizophrénie débutante. In: Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. puf. Paris; 2012. p. 459-73.
4. Mortimer AM, Singh P, Shepherd CJ, Puthiryackal J. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. *2010;50:49-55.*
5. Haute Autorité de Santé, Guide, Affection de longue durée, Schizophrénies, juin 2007.
6. Kane J, Honigfeld G, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic : a double blind comparaison with chlopromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;(45):789-96.
7. National institute for Health and Clinical Excellence: Core Interventions in the Treatment and Management in a Primary and Secondary Care (Clinical Guidelines 1). London: NICE, 2002.
8. Tiihonen J, Haukka J Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Kohonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalisation for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011;168:603-9.
9. Barnes TR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2011;(25):567-620.
10. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. Classification internationale des maladies, dixième révision, chapitre V (F): Troubles mentaux et troubles du comportement. [...]: Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Paris: Masson; 1993. 305 p.
11. Kapsambelis V, Laugier F. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. Paris: Puf; 2012.
12. Nguimfack P. Évaluation de la notion de « schizophrénie résistante ». Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juill 2004;162(6):441-52.
13. Bardenat C, Sutter J. Un cas de résistance à l'insuline dans le traitement de la schizophrénie. *Congrès des aliénistes. Alger (1938), pp. 346–349.*
14. Bleuer M. The long-term course of the schizophrenic psychoses. *Psychol Med.* 1974;4:244-54.

15. Ciompi M, Müller C. L'évolution des schizophrénies. *Evol Psy.* 1977;7:1219-43.
16. Itill TM, Keskiner A, FNK M. Therapeutic studies in « theray resistant » schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 1996;7(6):488-93.
17. Deniker P, Loo H, Cottureau MJ. Parental loxapine severely disturbed schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* 1980;41(1):23-6.
18. Kane JM. factor which can make patients difficult to treat. *Schizophr Bull.* 1996;12(31):261-76.
19. Maurice M. Association de la clozapine à d'autres antipsychotiques atypiques dans le cadre de la prise en charge de la schizophrénie résistante [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Caen. UFR de médecine; 2013.
20. Vanelle JM. Notion de schizophrénie résistante. 1995;21(3):13-21.
21. Conelley RR, Kelly DL. Management ot treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):898-911.
22. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res.* 2011;133:54-62.
23. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl 2):1–56.
24. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller DD, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry.* 2007 Nov;68(11):1751-62.
25. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis du 30 novembre 2011. antipsychotiques de seconde génération.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/leponex_30112011_avis_ct8954.pdf. consulté le 10/03/2016.
26. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W, Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010, 36(1):71-93.
27. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, 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;13:318–78.
28. Barofsky I. Compliance, adherence and the therapeutic alliance: steps in the development of self-care. *Soc Sci & Med.* 1978;12:369-76.

29. de Beauchamp I, Lévy-Chavagnat D, Chavagnat J-J. Éducation thérapeutique et schizophrénie : Quels buts ? Actual Pharm. mars 2013;52(524):8-13.
30. Corruble E, Hardy P. Observance du traitement en psychiatrie. Encycl Méd Chir Psychiatrie. 2003;37-860-A-60.
31. Baup N, Mouaffak F. Schizophrénie résistante et ultra-résistante. Séminaire de Psychiatrie Biologique. 2008;38:161-81.
32. Billiet C, Antoine P, Lesage R, Sangare ML. Insight et interventions psychoéducatives dans la schizophrénie. Annales Médico-Psychologiques. 2009;167:745-52.
33. Kane JM. Treatment adherence and long-term outcomes. CNS Spectr. 2007;12(10) Suppl 17:21-6.
34. 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.
35. Khantzian EJ. The self-medication of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. Am J Psychiatry. 1985; 142(11):1259-64.
36. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. Harv. Rev. Psychiatry. 1997;4(5):231-44.
37. Potvin S, Stip E, Roy J-Y. Schizophrénie et cannabinoïdes: données cliniques, expérimentales et biologiques. Drogues, santé et société. 2004;2(2).
38. Robert PH, Benoit P, Gueniffey S. Evolution des psychoses: résultats d'une enquête clinique portant sur 383 cas suivi pendant dix ans (1975-1985). Ann Med Psychol 1989;(1):15-32.
39. Chouinard G, Jones BD, Annable L. Neuroleptic induced supersensitivity psychosis. Am J Psych. 1978;135:1409-10.
40. Hippus H. A historical perspective of clozapine. 1990;60(suppl.12):22-3.
41. Vidal 2016: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2016.
42. LABAUNE J.-P. Pharmacocinétique. In : médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ? Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe; 2001: 171-188.
43. Stephen M. Stahl. Psychopharmacologie essentielle. 2002^e éd. Paris: Flammarion; 431-433 p.
44. Monville M. La clozapine: de la théorie à la pratique [Internet]. UNIVERSITE PARIS; 1982 [cité 8 juill 2015]. Disponible sur: <http://doxa.u-pec.fr/theses/th0616256.pdf>
45. SCHULTE P. What is an adequate trial with clozapine? Clin Pharmacokinet 2003; 42(7): 607-618.

46. Rouleau B, Vincent P, Martel J. Le monitoring thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique. *Pharmactuel*. 2008;41(2):87-93.
47. McKinnon ND, Azad A, Waters BM, et al. Clozapine-induced bowel infarction: a case report. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;3:30–5.
48. Shah V, Anderson J. Clozapine-induced ischaemic colitis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
49. Ilis P, McLean RM, Harrison-Woolrych H. Clozapine: fatal ‘constipation’ more common than fatal granulocytosis. *New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Prescriber Update* 2007;28:
50. Paul I, Basavaraju V, Narayanaswamy JC, Math SB. Clozapine-induced pericarditis: an overlooked adverse effect. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. oct 2014;8(3):133-4.
51. Pons i Villanueva A, Romero A, Goti J, Fernandez-Egea E, Undurraga J, Carne X, et al. Should obesity be a limiting factor for clozapine treatment? *Rev Psiquiatr Salud Ment*. juin 2013;6(2):75-9.
52. Parekh R, Fattah Z, Sahota D, Colaco B. Clozapine induced tubulointerstitial nephritis in a patient with paranoid schizophrenia. *BMJ Case Rep*. 2014;2014.
53. Grover S, Sahoo S. Clozapine induced akathisia: a case report and review of the evidence. *Indian J Pharmacol*. avr 2015;47(2):234-5.
54. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012 Mar;22(3):165-82.
55. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: a Quantitative Literature Review. *Schizophr Bull* 2011.
56. Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:720–731.
57. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie JP et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1115–1125.
58. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011;127:93–99.
59. Munro J, Matthiasson P, Osborne S, et al. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 292–8.

60. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569–573.
61. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
62. Rajarethinam R, Gilani S, Tancer M, DeQuardo J. Augmentation of clozapine partial responders with conventional antipsychotics. *Schizophr. Res.*, 60 (2003), pp. 97–98.
63. Mossaheb N, Sacher J, Wiesegger G et al. Haloperidol in combination with clozapine in treatment-refractory patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(Suppl 4):416.
64. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. *Schizophrenia Research*, 123 (2010), pp. 225–233.
65. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvarinen S, Eronen M, Putkonen H, Takala P, Mehtonen OP, Puck M, Oksanen J, Koskelainen P, Joffe G, Aer J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Tupala E. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J. Clin. Psychiatry*, 66 (2005), pp. 1012–1015.
66. Kelly DL, Conley RR, Feldman S, Yu Y, McMahon RP, Richardson CM. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr. Q*, 77 (2006), pp. 81–95.
67. Lu ML, Lane HY, Chen KP, Jann MW, Su MH, Chang WH. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry*, 61 (2000), pp. 594–599.
68. Silver H, Kushnir M, Kaplan A. Fluvoxamine augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: an open pilot study. *Biol. Psychiatry*, 40 (1996), pp. 671–674.
69. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 153 (1996), pp. 1625–1627.
70. Crilly J. history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007;(18):39-60.
71. 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 Team for the Treatment of Schizophrenia and related Disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39:1-30.
72. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161 (feb supp).

73. Canadian Psychiatric Association: clinical practice guidelines: treatments of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005;50(supp 1).
74. Sharma A, Grover S. Delay in starting clozapine and treatment guidelines. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 2013;202:154-5.
75. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. déc 2012;201(6):481-5.
76. Xenitidis K, Campbell C, Mortimer A. Identifying treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 2013;202(3):238.
77. Patel MX. Clinician hesitation prior to clozapine initiation: is it justifiable? *Br J Psychiatry J Ment Sci*. déc 2012;201(6):425-7.
78. Nielson J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude toward and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol*. 2010;24:965-71.
79. Best-Shaw L, Nagar J, David AS, Rose D, Patel MX. Psychiatrists' perspectives regarding antipsychosis: Dose choice and plasma level drug monitoring. *J Psychopharmacol. suppl* 2012;26(A39).
80. Remington G, Agid O, Foussias G, Hahn M, Rao N, Sinyor M. Clozapine's role in the treatment of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. févr 2013;170(2):146-51.
81. Girgis RR, Phillips MR, Li X, Li K, Jiang H, Wu C, Duan N, Niu Y, Lieberman JA: Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2011; 199:281–288.
82. Charpin C, Meynard JA, Bernadet R, Sanchez MF, Modavi D. Historique de la sismothérapie. *synapse*. 1997;137:29-30.
83. Weiner R. The Practice of Electroconvulsive Therapy. Recommendation for treatment, training and Privileging: A Task Force report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. 2001;
84. Pawełczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms. *Psychiatry Res*. déc 2014;220(1-2):175-80.
85. Ravanic D, Draskovic M, Dejanovic SD, Petrovic D, Jovanovic M, Janjic V, et al. Efficacy of Different Antipsychotics in Combination with ECT in Resistant Schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2015;30:1622.
86. Hustig H, Onilov R. ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. déc 2009;24(8):521-5.

87. Majeske M, Kellner CH. Consider ECT for treatment-resistant childhood schizophrenia. *Am J Psychiatry*. sept 2014;171(9):1000.
88. Driver DI, Anvari AA, Peroutka CM, Kataria R, Overman J, Lang D, Titcher M, Parker R, Baptiste K, Rapoport JL, Gogaty N. management of clozapine-induced fever in child. 2014;(171):398-402.
89. Bloch Y, Stein D, Walter G. ECT for schizophrenia spectrum disorder, in *Electroconvulsive Therapy in Children and Adolescents*. 2013^e éd. Oxford, United Kingdom, Oxford University Press: Edited by Ghaziuddin N, Walter G; pp 191-216.
90. Fablet-Vergnaud H, Loirat J-C, Vanelle J-M. La place de l'électroconvulsivothérapie dans le traitement des schizophrènes. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. oct 2003;161(8):603-8.
91. De Carvalho W, Olié JP. Electroconvulsivothérapie, publié par le congrès de psychiatrie et de neurologie de Langue française. Masson. Paris; 2001. 192 p.
92. Shimizu E, Imai M, Fujisaki M, Shinoda N, Handa S, Watanabe H, et al. Maintenance electroconvulsive therapy (ECT) for treatment-resistant disorganized schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. mars 2007;31(2):571-3.
93. Group Tuer. Efficacy and Safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;(361):799-808.
94. Datto CJ. Side Effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety*. 2000;12:130-4.
95. Vamos M. The cognitive side effects of modern ECT: patient experience or objective measurement? *J ECT*. 2008;24:18-24.
96. Goldman CR. Toward a definition of psychoeducation. *Hosp and Comm Psych*. 1988;39:666-7.
97. Deleu G, Chambon O. *Thérapie psychoéducative familiale et psychoses chroniques*. Charleroi: Socrate; 1999.
98. Petitjean F. Les effets de la psychoéducation. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. avr 2011;169(3):184-7.
99. Hogarty G, Anderson C, Reiss D. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance of chemotherapy in the after treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:340-7.
100. Lachaux B, Caroli F. L'information : entre dire pour se protéger et informer pour permettre. *Encéphale* 2001;27(NS1):26-39.
101. Salomé F, Lagathu C, Demant JC, Petitjean F. Un programme d'information sur la maladie et ses traitements destiné aux patients atteints de schizophrénie : P.A.C.T. *Ann Med Psychol* 2002;160:416-20.

102. Castillo MC, Urdapilleta I, Petitjean F, Sez nec JC, Januel D. L'annonce du diagnostic de schizophrénie. Analyse textuelle d'entretiens cliniques. *Ann Med Psychol* 2008;166:599–605.
103. De Beauchamp I, Giraud-Baro E, Bougerol T, Calop J, Allenet B. Education thérapeutique des patients psychotiques : impact sur la re-hospitalisation. *Educ Ther Patient Ther Patient Educ* 2010;2:S125–31.
104. Bonsack C, Rexhaj S, Favrod J. Psychoéducation: définition, historique, intérêt et limites. In: *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 5 juill 2015]. p. 79-84. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448714003801>
105. Abbadi S. Psychoéducation et schizophrénie : aléas d'une propédeutique. *L'Information Psychiatrique*. 2005;81;709-13.
106. Hodé Y. Prise en charge des familles de patients schizophrènes. *Ann Med Pschychol* 2011; 169:196-9.

Résumé

La schizophrénie résistante est définie comme une réponse inadéquate à deux traitements antipsychotiques différents pour une durée et une posologie suffisante.

La clozapine est le seul traitement médicamenteux actuellement autorisé pour les patients atteints de schizophrénie résistante, il est associé à un faible taux de réadmission à l'hôpital par rapport à d'autres antipsychotiques. Toutefois, un long retard d'initiation dans la pratique clinique courante a été rapporté.

Ce travail présente un rapport de cas illustrant le parcours psychiatrique d'un patient souffrant de schizophrénie résistante.

A travers une revue de la littérature, nous essayons de mieux définir les contours de cette entité clinique qui ne dispose pas de définition consensuelle.

Si plusieurs arguments suggèrent que la clozapine est efficace pour les patients souffrant de schizophrénie résistante, le retard de son instauration représente un véritable facteur limitant son efficacité. Par conséquent, sa prescription dans les meilleurs délais, permet de tirer le maximum de bénéfices.

La clozapine ne doit pas être présentée comme le traitement de la dernière chance mais un remède de première intention chez les patients souffrant de schizophrénie résistante.

En cas de réponse insuffisante, la psychoéducation et l'association d'autres molécules représentent des compléments nécessaires à cette molécule.

Mots clés : résistance au traitement, schizophrénie, clozapine, électro convulsivothérapie, psychoéducation.

Summary :

Resistant schizophrenia is defined as an inadequate response to two different antipsychotic treatments for a period and a sufficient dosage.

Clozapine is the only currently approved drug therapy for patients with resistant schizophrenia, it is associated with a low rate of readmission to hospital compared to other antipsychotics. However, a long delay initiation in routine clinical practice has been reported.

This work presents a case report illustrating the psychiatric course of a patient with resistant schizophrenia.

Through a review of literature, we try to better define the contours of this clinical entity that has no agreed definition.

If multiple arguments suggest that clozapine is effective for patients suffering from resistant schizophrenia, delay its introduction represents a real factor limiting its effectiveness. Therefore, his prescription as soon as possible, allows to get the maximum benefits.

Clozapine should not be presented as the treatment of last resort but a first-line remedy for patients with resistant schizophrenia.

In the case of inadequate response, psychoeducation and the association of other molecules represent a necessary molecule to this molecule.

Keywords: treatment-resistant, schizophrenia, clozapine, electroconvulsive therapy, psychoeducation.